

ANATOMIA PATOLOGICA

EA, Ottobre 2017

Fonti: lezioni 2016-2017,
Robbins,
Harrison's.

Include solo in parte l'anatomia patologica già trattata in patologia sistematica.

Indice generale

GENERALITÀ.....	2
FEGATO.....	3
PANCREAS.....	7
CELIACHIA.....	15
TESTICOLO.....	17
NEUROENDOCRINE DEL TRATTO DIGESTIVO.....	21
ESAME ESTEMPORANEO INTRAOPERATORIO.....	24
PATOLOGIA TROPICALE.....	25
SNC.....	29
TRAPIANTO.....	34
NEOPLASIE POLMONARI.....	36
MAMMELLA.....	42
CERVICE UTERINA.....	49
CORPO UTERINO.....	53
PLACENTA E PATOLOGIE DELLA GRAVIDANZA.....	62
OVAIO.....	66
COLON.....	73
SARCOMI.....	79
MELANOMA.....	88
ESOFAGO.....	90
STOMACO.....	92
EPATITE VIRALE.....	95

GENERALITÀ

- gestione del materiale:
 - pezzo operatorio (30%):
 - molto tessuto disponibile
 - biopsia:
 - frustolo di tessuto
 - citologico (ago-aspirato):
 - pochissimo materiale: generalmente la goccia è strisciata su vetrino (bidimensionale);
 - è possibile aumentare la resa del materiale, facendo un citoincluso: la goccia viene messa in formalina, viene così mantenuta una tridimensionalità che consente di effettuare successive sezioni;

FEGATO

- distinzione epatite acuta / cronica:
 - è cronica quando supera i 6 mesi;
 - non è possibile distinguerle istologicamente: l'infiltrato è sempre linfo-istiocitario (non è mai granulocitico come generalmente in acuto);

EPATITE ACUTA

DANNI

- in acuto si può avere:
 - necrosi:
 - permette classificazione istopatologica in base a intensità e topografia;
 - steatosi:
 - causata da eccesso di lipidi circolanti o da accumulo di tossici;
 - macro o micro-vescicolare;
 - auto-limitante, ma se permane a lungo evolve in necrosi;
 - colestasi:
 - stasi di bile nei canalicoli biliari;
 - clinicamente dà ittero;

CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA: si basa su 2 caratteristiche della necrosi, che si verifica soprattutto nella zona della vena terminale epatica (vena centrolobulare), la più distante dallo spazio portale (meglio irrorato, risponde meglio ad insulti, ha il comparto staminale):

- intensità:
 - apoptosi: cellule raggrinzite, nucleo perso/frantumato, ++eosinofile;
 - aspetto balloniforme: cellule edematose, nucleo perso/frantumato, tenui; porta a lisi cellulare: aspetto a "pura di citoplasma";
- topografia all'interno dell'acino epatico (3 zone, da spazio portale a vena centrolobulare):
 - focale: spot necrotici sparsi, che possono guarire ed essere sostituiti da altri in altra sede;
 - confluyente: danneggiamento contemporaneo (es. da faldoidina) di zone ampie dell'acino, che collassano insieme al reticolo che le sostiene;
 - panacinare: coinvolge spazio portale, zona intermedia e zona della vena terminale epatica;
 - periportale: rara, non caratteristica dell'epatite acuta;
 - a ponte (bridging), base della cirrosi: mette in comunicazione diretta la circolazione portale con la vena terminale epatica creando uno shunt (per assenza di scambi tra epatociti e sinusoidi) che causa ipossia parenchimale quindi rigenerazione, a causa di:
 - deposito di collagene nello spazio di Disse (tra epatociti e sinusoidi) da parte di cellule stellate perisinusoidali (di "Ito");
 - perdita delle fenestrature sinusoidali e dei microvilli epatocitari che aggettano nello spazio di Disse;

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

- epatite acuta è definita "di tipo virale" fino a che non si conferma l'eziologia;
- più frequenti oggi sono da farmaci:
 - meccanismo patogenetico può essere dose-dipendente (danno sopra una certa soglia) o dose-indipendente;
 - l'evoluzione è peggiore per le forme clinicamente più blande, perché il farmaco non viene sospeso quindi causa danno cronico;

EPATITE ACUTA ALCOLICA

- da assunzione massiva acuta di alcol (tossicità è dose-dipendente) che causa:
 - steatosi, reversibile con astinenza;

- epatite acuta con necrosi: corpi di Mallory (ammassi di citocheratine dovuti ad incapacità di riparazione del citoscheletro); presenti infiltrati di PMF;
- flebofibrosi-flebosclerosi (fibrosi perivenulare) se protratta cronicamente: è patognomonica di alcol o Metotrexato;
- prognosi dipende da:
 - quantità di corpi di Mallory;
 - estensione fibrosi e flebofibrosi;
 - depositi marziali;

EPATITE CRONICA

- presenza per >6 mesi di marcatori di danno epatico e di sierologia virale positiva;
- esistono diverse classificazioni per consentire la prognosi:

CLASSIFICAZIONE DI ZURIGO DEL '68:

- si basa sulla presenza o meno di necrosi periportale:
 - è la necrosi della lamina limitante, ossia degli epatociti all'interfaccia tra parenchima epatocellulare e stroma dello spazio portale;
 - è indotta da cellule infiammatorie che colpiscono antigeni espressi da tali epatociti;
 - è detta piecemeal ("a bocconi") perché coinvolge a tratti;
 - a seconda dell'estensione si distingue CAH lieve, moderata o severa,
- distingue quindi:
 - epatite cronica attiva (CAH): presente necrosi periportale, prognosi peggiora all'aumentare dell'estensione della necrosi;
 - epatite cronica persistente (CPH): assenza di necrosi periportale, prognosi buona;

NUOVE CLASSIFICAZIONI

- la classificazione di Zurigo non è adatta perché:
 - HBV: più che lo stadio (CAH o CPH) è fondamentale capire se è già avvenuta la sierconversione o meno (il passaggio HBeAg → HBeAb); in assenza di sierconversione non è possibile fare prognosi;
 - Scheuer, 1991: segnala importanza di lesioni primarie e secondarie;
 - Ishak, 1995: prognosi si basa su un punteggio derivante da:
 - grading: grado di attività necroinfiammatoria: infiammazione periportale, necrosi focale, necrosi confluyente, epatite dell'interfaccia;
 - staging: grado di fibrosi:

ATTUALMENTE

- ci si basa sulla classificazione di Ishak (HAI: histology activity index) o sulla METAVIR che
- si ritiene che i fattori prognostici siano legati, più che a caratteristiche istopatologiche (es. necrosi periportale), a:
 - tipo di virus;
 - fase di replicazione;
 - sierconversione;
 - superinfezione (es. HBV + HDV);
 - obesità e diabete;
 - depositi di ferro;

CIRROSI

- evoluzione cicatriziale di tutte le epatopatie croniche;
- descrizioni:
 - Laennec: fegato ridotto a 1/3 del volume, costituito da granelli ovoidali;
 - WHO: fibrosi diffusa con sovvertimento dell'architettura acinare in nodulare;
- è necessaria quindi la compresenza di 3 aspetti:
 1. coinvolgimento totale: non parziale come in danni da intossicazione;

2. fibrosi: da sola non è sufficiente (es. fibrosi congenita);
 3. noduli: da soli insufficienti (es. iperplasia rigenerativa in leucemie);
- eziologia:
 - alcol 60-70%;
 - virus B e C 10%;
 - malattia biliare 10%;
 - criptogenica 10% (spesso steatoepatite non alcolica, NASH),
 - emocromatosi 5%;
 - patogenesi è combinazione di 3 elementi:
 1. morte cellulare: necrosi confluyente in zona 3;
 2. fibrosi: fibrosi a ponte con fondamentale riorganizzazione vascolare:
 - shunt vena porta-vene epatiche → ipossia del parenchima;
 - shunt arteria epatica-vena porta → aumento pressorio del circolo portale;
 3. rigenerazione: porta alla formazione dei noduli;
 - complicanze fondamentali:
 - ipofunzione epatica,
 - ipertensione portale,
 - HCC;
 - nomenclatura della cirrosi:
 - micronodulare < 3 mm; ++ alcolico-tossica, emocromatosi;
 - macronodulare >3 mm, evolve in HCC: ++ virali e autoimmuni;
 - mista;
 - colorazioni:
 - per il reticolo: evidenzia bene la struttura nodulare anche in caso di ago-biopsia;
 - per il ferro;
 - per l'antigene del core;

MASSE EPATICHE

- metastasi di neoplasie extra-epatiche;
- primitive: HCC, colangiocarcinoma;

HCC

- sporadico in 20%, su cirrosi (++macronodulare) in 80%;
- rappresenta 85% dei tumori epato-biliari (5% sono non-HCC, 10% sono colangiocarcinoma);
- progenitore neoplastico:
 - non ancora individuato con certezza;
 - quasi sempre necessaria cirrosi (anche iniziale) eccetto in variante di HCC fibrolamellare, che colpisce giovani non cirrotici;
- follow-up:
 - ideale: ecografia ogni 6 mesi;
 - in Italia: ecografia + monitoraggio alfa-fetoproteina (non è precoce);
- alterazioni ecografiche:
 - non individua direttamente noduli cirrotici ma le alterazioni associate:
 - ridotte dimensioni fegato, arrotondamento del bordo, iperplasia del lobo quadrato, alterata vascolarizzazione portale;
 - può individuare noduli di HCC ma diagnosi avviene con biopsia;
- biopsia:
 - indicazioni:
 - test funzioni epatiche anomalo;
 - febbre idiopatica; individuazione malattia sistemica;
 - epatiti croniche: diagnosi, grading, staging;
 - lesioni occupanti spazio;
 - steatoepatite;

- trapianto;
- epatomegalia idiopatica;
- approccio:
 - laparoscopico;
 - transgiugulare;
 - percutaneo con FNA/Needle biopsy o core biopsy (carotaggio tissutale);
 - chirurgico “a cuneo” (fibrosi chirurgica);
- alterazioni microscopiche:
 - non particolarmente eclatanti in stadi iniziali → DISPLASIA, sarebbe già necessario trapianto;
 - estrema atipia in fasi avanzate;

COLANGIOCARCINOMA

- 10% dei tumori epatici (il doppio di tutti i non-HCC insieme);
- origina dai colangiociti, su fegato non cirrotico;
- è bianco-lardaceo;
- si presenta in due forme:
 - centrale: diagnosi è precoce e prognosi buona perché ostruisce dotti biliari, causa dilatazione a monte con clinica evidente;
 - periferica: diagnosi è tardiva, spesso già metastatico;

NEOPLASIE PANCREAS

Domande fondamentali:

- è solida?
- È neoplastica?
- Potrebbe essere cistica?

GENERALITÀ

- 95% SOLIDE
 - 90% ADENOCARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE;
 - 10% NON-ADENOCARCINOMA:
 - NEOPLASIA ENDOCRINA;
 - CA SOLIDO PSEUDOPAPILLARE;
 - CA ACINARE;
 - PANCREATOBLASTOMA;
- 5% CISTICHE
 - CISTADENOMA SIEROSO;
 - NEOPLASIA CISTICA MUCOSA;
 - NEOPLASIA MUCINOSA PAPILLARE INTRADUTTALE;

NEOPLASIE SOLIDE

- sono 95% di tutte le neoplasie pancreatiche;
- nel 90% dei casi si tratta di ADENOCARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE, nel 10% di forme non-adenCa.

ADENOCARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE

- generalità:
 - è la più frequente, sebbene componente duttale sia <2% del totale;
 - la cellula rigenerante è centro-acinare;
 - epidemiologia:
 - 11° cancro ma 4^a causa di morte per cancro:
 - precocemente invasivo: alla diagnosi solo 20% resecabili;
 - CA19.9, CAE non sensibili né specifici per screening;
 - sopravvivenza a 5 anni è 5%;
 - malignità: adenoCa duttale > non-adenCa: (Ca acinare > Pancreatoblastoma > NEN > SPN);
 - 80% casi tra 60 e 80aa;
 - fattori di rischio: fumo (x2), pancreatite cronica (causa o effetto?)
- eziologia:
 - 80% sporadico:
 - > 60aa, mutazioni sporadiche oncogeni-oncosoppressori (MSI);
 - 10% familiare:
 - < 50aa, da mutazioni che predispongono a diversi tumori o pancreatiti croniche:
 - Peutz-Jeghers (LKB1, 130x);
 - FAMM (p16, 50x);
 - BRCA (hereditary breast and ovarian cancer, 10x);
 - PRSS1, SPINK1 (pancreatiti, 40x);
 - CFTR (fibrosi cistica, 10x);
 - 10% da lesioni cistiche macroscopiche visibili ad RM/TC:
 - MCN: neoplasia cistica mucinosa:
 - ++ F;

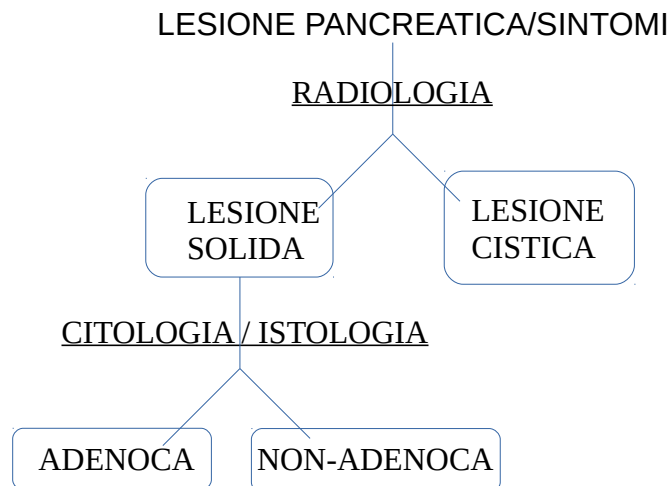
- vere cisti, ++ in corpo/coda: epitelio con vari gradi di displasia, stroma denso simil-ovarico e accumulo muco;
- 30% evolve;
- IPMN: neoplasia mucinosa papillare intraduttale:
 - ++ M;
 - vere cisti, ++ in testa, dilatazione dei dotti principali: stroma scarso, grande produzione di muco;
- forma tipica:
 - sito:
 - 60% testa: ostruzione coledoco → ittero ostruttivo;
 - 20% diffusi, 15% corpo, 5% coda → silenti, evidenza tardiva;
 - istologia e dd:
 - massa dura, fibrotica, bianca, stellata, poco definita;
 - costituita per 20% da ghiandole e 80% da stroma fibroso:
 - perché elicitata intensa risposta desmoplastica nell'ospite;
 - è funzionale a evasione meccanica (avascolare) e immunitaria (mucina maschera antigeni tumorali);
 - obiettivo di nuove terapie;
 - il nucleo neoplastico è circondato da aloni di pancreatite cronica;
 - diagnosi differenziale con altre lesioni solide: se cellulata, soffice, con poco connettivo e crescita espansiva lenta (possibili lesioni 10-15 cm asintomatiche) → è neoplasia esocrina NON ADENO CA;
 - genetica:
 - grande eterogeneità, ma più presenti sono:
 - KRAS: oncogene, mutazione precoce, in 90%;
 - SMAD4: oncosoppressore, mutazione specifica, in 50%;
 - p16 (CDNK2A): oncosoppressore, 95%
 - p53: oncosoppressore, tardiva;
- lesioni premaligne:
 - (5%) MCN e IPMN;
 - (95%) PanINs (neoplasie intraepiteliali pancreatiche):
 - lesioni microscopiche dei piccoli dotti, riscontrate in siti di sviluppo adenoCa;
 - possono essere ricercate tramite:
 - analisi del succo pancreatico (frammenti di cellule epiteliali):
 - PanIN 1 e 2: frequenti > 40aa, NON PROGREDISCONO;
 - PanIN 3: condividono alterazioni genetiche che le fanno evolvere a Ca:
 - KRAS (90%), p16 (95%), SMAD4 (55%), p53 (70%);
 - esprimono grave accorciamento dei telomeri;
 - ecoendoscopia molto potente:
 - si ricercano minuscoli echi-spot fibrotici che derivano da blocco del deflusso del succo pancreatico conseguente a proliferazione epiteliale dei dotti;
- forme varianti di adenocarcinoma:
 - forma comune (adenoCa duttale infiltrante, appena descritto), pur essendo maggioritaria, ha eterogeneità genetiche inter-tumorali tali da richiedere diversa terapia molecolare;
 - forme varianti:
 - Ca adenosquamoso;
 - Ca indifferenziato a cellule giganti simil-osteoclastiche;
 - Ca epatoide;
 - Ca misto endocrino-alveolare;
 - forme VARIANTI FAVOREVOLI (hanno margini netti):

VARIANTI				
----------	--	--	--	--

FAVOREVOLI				
Ca midollare:	60-70 aa, M=F;	lesione cellulata, grande, a margini espansivi, senza ghiandole;	KRAS non mutato (≠duttale infiltrante)	prognosi buona per forte reazione immune dell'ospite
adenoCa colloide	60-70 aa, M=F	lesione gelatinosa per ampia produzione mucina, associata a IPMN di tipo intestinale;	ben differenziato, GNAS+, KRAS +/-	sopravvivenza 60% a 5 anni;

- clinica: in quasi tutti i casi se sintomatico è già incurabile (20% resecabile alla diagnosi);
 - ittero ostruttivo se nella testa;
 - calo ponderale, anoressia, malessere generalizzato, dolore a sbarra;
 - tromboflebite migrante (10%) per produzione fattori aggreganti e pro-coagulanti da parte del tumore;
 - metastasi:
 - ovarica: simulano neoplasia mucinosa benigna;
 - polmonare: Ca bronchiolo-alveolare, diverso da primitivo perché senza TTF-1;
- terapia:
 - chirurgica in assenza di metastasi e infiltrazione ai grandi vasi (aorta, VCI):
 - duodeno-cefalopancreas-ectomia oppure spleno-pancreas-ectomia;
 - può essere curativa in MCN, IPMN e 20% carcinomi;
 - chemioterapia, con target molecolare se individuata lesione.

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



1. lesione è solida (95%) o cistica? → radiologia;
 2. che tipo di lesione solida ho? è AdenoCa (90%) o non AdenoCa? → citologia o istologia;
- QUANDO HO VANTAGGIO a saperlo?
 - se lesione è infiltrante/metastatica, ma necessità di trattamento;
 - se lesione è dubbia, per eventualmente evitare rischi intervento:
 - 2% mortalità;
 - 10% lesioni risultano a posteriori non neoplastiche;
 - QUANDO NON HO VANTAGGIO:
 - se è possibile resecare: non è infiltrante/metastatica e il pz può sopportare l'intervento;
 - se è manifestatamente adenoCa;

- metodi:
- citologia:
 - si fa poco (solo 7% di AdenoCa hanno diagnosi citologica, 53% clinica, 38% istologica) perché ha basso valore predittivo negativo (alone di pancreatite attorno alla massa);
 - si fa con agoaspirato:
 - percutaneo con guida ecografica (US-FNAC): ha pochi falsi positivi (per pancreatite), ma molti falsi negativi (lesioni piccole);
 - endoscopico ecoguidato (EUS-FNAC): ha più falsi positivi (contaminazione da epitelio gastro-duodenale) ma meno falsi negativi (vede meglio); è anche possibile rapid-on-site-evaluation (ROSE) da parte del patologo;
 - tissue block: è possibile utilizzare l'agoaspirato fissandolo in formalina come fosse un esame istologico, rendendo possibile immunohistochimica a scopo diagnostico-terapeutico molecolare;
- istologia:
 - è strumento di diagnosi in 38% dei casi di adeno-ca;
 - si fa su biopsia (prelievo frustolo di tessuto con ago tranciante):
 - percutanea o eco-endoscopica;
 - più invasivo di citologia (rischio pancreatite acuta) ma più facile diagnosi; è più utile di citologia per terapia pre-chirurgica (esempio down-staging in mammella);
 - ricordare che fenotipo di base di epitelio bilio-pancreatico è gastrico;
- diagnosi:
 - categorie:
 - 1. non diagnostico.
 - 2. negativo.
 - 3. atipie modeste. Ripetere esame → opzione chirurgica.
 - 4. sospetto ma quali/quantitativamente insufficiente → opzione chirurgica.
 - 5. malignità.
 - 6. neoplasia non chiaramente identificabile (IPMN, MCN, NEN...).

LESIONI SOLIDE NON-ADENOCARCINOMATOSE (10% delle neoplasie solide)

- sono <5% del totale delle neoplasie pancreatiche solide;
- non hanno sede elettiva;
- generalmente hanno grandi dimensioni (ma possono essere visti prima) e margini netti (come varianti favorevoli di adenoCa);
- non causano ittero perché non infiltrano, ma spostano il coledoco, mentre l'adenoCa infiltra anche se è di 2 cm;
- sono 4, in ordine di frequenza :

Neoplasie pancreatiche solide non-adenoCa		
NEOPLASIA ENDOCRINA (NEN)	F=M, 30-60aa	malignità variabile in base a Ki67;
CA SOLIDO PSEUDOPAPILLARE (SPN)	F, 20-30 aa	benigno 90%
CA ACINARE (ACC)	M > 20aa	2° per malignità
PANCREATOBLASTOMA (PB)	fetale-neonatale-pediatico	3° per malignità

(a seguire appunti da sistematica 2)
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- pz con ittero e dolore: si tratta di adenocarcinoma che ha infiltrato il coledoco e dato pancreatite ostruttiva;
- pz senza sintomi:
 - lesione grande (anche 10 cm): probabilmente è NEN che si è espanso lentamente;
 - lesione piccola (<2cm):
 - molto vascolarizzata: più spesso NEN;

- poco vascolarizzata: raramente NEN, più spesso neoplasia esocrina non adenocarcinomatosa:
 - 1) neoplasia solida pseudopapillare;
 - 2) Ca a cellule acinari;
 - 3) Pancreatoblastoma;

NEOPLASIE NEURO-ENDOCRINA DEL PANCREAS (PanNEN)

- in generale:
 - qualsiasi neoplasia può avere una componente neuroendocrina, poiché nell'epitelio sono presenti cellule del DNES;
 - solo se questa componente è maggioritaria si può parlare di NEN;
- una PanNEN è una neoplasia pancreatica a prevalenza endocrina, dimostrata dall'espressione di:
 - sinaptofisina: proteina vescicolare sempre (+);
 - cromogranina A: proteina del granulo (+) solo se differenziazione avanzata;
- le PanNEN comprendono forme:
 - a bassa malignità (tumori ben differenziati): PanNET;
 - ad alta malignità (Carcinomi scarsamente differenziati): PanNEC;
- epidemiologia:
 - rare: 3% di cancri del pancreas (a loro volta il 3% del totale, ma 4^a causa di morte);
 - **F=M, ampio range di età: 30-60aa;**
- clinica:
 - neoplasia può essere definita:
 - funzionante (30%) solo se ha risvolti clinici (non definita da presenza ormone in cellula né in circolo): insulinoma, glucagonoma, gastrinoma; nel 40% è multi-ormonale;
 - non funzionante (70%): viene scoperta per effetto massa, quindi con ritardo;
 - evoluzione lenta: sopravvivenza 33% a 5aa, 20% a 10aa (adenocarcinoma ha 3% a 5aa);
- valutazione istologica:
 - densamente cellulata e vascolare, poco fibrotica (“soffice”);
 - **immunoistochimica:**
 - (+) sinaptofisina, citocheratina, cromogranina A (solo in ben differenziate);
 - (-) vimentina, tripsina, beta-catenina;
 - riconoscimento del tipo (spesso dei tipi) di ormone prodotto:
 - può essere dedotto da sindrome clinica o con immunoistochimica;
 - osservazione al ME può riconoscere il tipo di granulo;
 - uniche eccezioni riconoscibili al MO:
 - insulinoma, dà deposizione di amiloide;
 - somatostatina, dà corpi psammomatosi (calcificazioni concentriche);
- sindromi ereditarie con PanNEN:
 - sospette in caso di lesioni multiple e multiormonali;
 - distinte con citogenetica;
 - MEN1: associazione con tumori di ipofisi, paratiroidi, surreni;
 - VHL: lesione omogenea a cellule chiare e non sclerotica, associata a Ca renale a cellule chiare renale (mutazione cr 3p, oncosoppressore VHL → accumulo HIF1);
 - neurofibromatosi tipo 1;
 - sclerosi tuberosa;

NEOPLASIA ESOCRINA NON ADENOCARCINOMATOSA

- neoplasia esocrina che va in DD con PanNEN;
- può trattarsi di:
 - 1) **neoplasia solida pseudopapillare (SPN):**
 - può insorgere in qualsiasi sede pancreatica;
 - è la neoplasia pancreatica meno maligna (**90% benigna**):
 - Ca duttale > Ca acinare > Pancreatoblastoma > NEN > SPN;
 - evolve da una forma solida ad una cistica a causa di necrosi ed emorragie;
 - colpisce soprattutto **donne giovani (20-30aa)**, diversamente da neoplasia mucinosa cistica (30-40aa) e da neoplasia cistica sierosa (> 50aa);
 - diagnosi con agoaspirato:
 - istologia: evidenza di pseudopapille ramificate;
 - citogenetica: mutazione della beta-catenina (WNT pathway);
 - immunoistochimica è l'opposto di PanNEN (sottolineate differenze):
 - (+) vimentina e beta-catenina;
 - (-) citocheratina, sinaptofisina, cromogranina;
 - 2) **Ca di cellule acinari (ACC):**
 - **malignità seconda solo a Ca duttale** > ACC > pancreatoblastoma > NEN > SPN;

- 50% metastatica alla diagnosi;
- colpisce soprattutto **maschi > 20 anni**;
- in rari casi iperproduce lipasi che causa necrosi cutanee multiple e poliartriti;
- diagnosi con agoaspirato:
 - istologia: indistinguibile da PanNEC: piccoli noduli multipli e massa principale;
 - citogenetica: mutazione beta-catenina in 20%;
 - immunohistochimica (sottolineate differenze con PanNEC):
 - (+) tripsina, citocheratina;
 - (-) vimentina e beta-catenina; sinaptofisina, chromogranina;

3) Pancreatoblastoma (PB);

- è la **terza più aggressiva** neoplasia pancreatica dopo Ca duttale e Ca acinare;
- esistono forme **fetali, neonatali e pediatriche**;
- diagnosi con agoaspirato:
 - istologia: cellule ammassate poco differenziate che formano nidi squamoidi;
 - citogenetica: associata a sindrome di Beckwith-Wiedemann o APC;
 - immunohistochimica: sempre valide solo le seguenti:
 - (+) citocheratina, tripsina; beta-catenina (in parte);
 - (-) vimentina;

	Neuro Endocrine Neoplasia	Solid Pseudopapillar Neoplasia	Acinar Cell Carcinoma	Pancreato Blastoma
Chromogranin	+	-	-	+/-
Synaptophysin	+	-	-	+/-
Keratin	+	-	+	+
Vimentin	-	+	-	-
Trypsin	-	-	+	+
✓ -catenin	-	+	-	+/-

Malignità:

- adenoCa duttale infiltrante > Ca cellule acinari > pancreatoblastoma > solido pseudopapillare

PANCREATITE ACUTA

- cause: alcol (1^a causa metabolica), colelitiasi (1^a causa meccanica);
- patogenesi: autodigestione da enzimi pancreatici attivati inappropriatamente;
- lesioni: infiammazione interstiziale e edema, proteolisi, necrosi, emorragia;
- clinica: addome acuto, dolore a sbarra;
- laboratorio: iperamilasemia entro 24 h, iperlipasemia entro 72h;
- terapia: digiuno assoluto a liquidi e solidi; terapia supportiva: mantenimento pressorio, analgesia, antibiotici se infezioni;
- prognosi: mortalità 5%; in sopravvissuti permangono spesso pseudocisti pancreatiche che possono infettarsi;

PANCREATITE CRONICA

- eziologia:
 - alcolica: stress ossidativo, tossicità diretta, ostruzione duttale (causa secreto più viscoso), ipertono sfintere Oddi → deposito calcio → calcoli;
 - ostruttiva: massa tumorale; fibrosi da ripetute pancreatiti acute;
 - autoimmune: IgG4;
 - ereditaria: mutazioni CFTR;
 - PARADUODENALE: è quella più facilmente confondente e a rischio di resezione errata:
 - è pancreatite di residui embriologici in parete duodenale → aspetto cistico;
 - pz tipo: maschio, mezza età, bevitore;
 - aspetto tipico: aspetto multi-cistico della parete duodenale;
 - fattori confondenti:
 - presenza di cisti che fa pensare a neoplasia cistica;

- fibrosi “a madreperla”, senza cisti, formante massa: la più difficile da distinguere da neoplasia solida.
- clinica:
 - perdita irreversibile di funzione (++) esocrina: maldigestione (calo ponderale, ipoalbuminemia) e tardivamente endocrina: diabete mellito;
 - dolore:
 - colico da formazione-espulsione di calcoli nei dotti dilatati;
 - per formazione di infiltrato infiammatorio perinevrile;
 - tende a decrescere con il tempo (perdita massa), in antitesi con il diabete che emerge.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE tra ADENO-CA E PANCREATITE CRONICA

- il tessuto fibroso è tipico di adenoCa e pancreatite, non di altre lesioni solide;
- adenoCa causa, quindi è sempre associato, a pancreatite, non è mai puro isolato;
- citologia:
 - sensibilità bassa: dipende totalmente dal campione! L'utilizzo della core-needle biopsy aumenta la sensibilità.
 - Specificità 100%; se c'è adenoCa nel campione, lo trovo!
- forme di pancreatite cronica di più difficile diagnosi differenziale:
 - PARADUODENALE (vedi sopra);
 - autoimmune: curata con terapia immunosoppressiva; due tipologie:
 - sclerosante linfoplasmacitica: forte infiltrazione linfo-plasmacitica IgG4;
 - idiopatica dotto-centrica.

NEOPLASIE CISTICHE (<5% totale neoplasie pancreatiche)

- una lesione pancreatiche cistica può essere neoplastica o non-neoplastica:
- NON NEOPLASTICA (85-90%): è verosimile se pz ha avuto pancreatite acuta in passato;
 1. pseudocisti:
 - complicanza di pancreatite acuta, non è rivestita da epitelio;
 - può derivare da dilatazione del dotto, con perdita successiva dell'epitelio, o da raccolta necrotica;
 - si drena quando stabilizzata da reazione fibroblastica;
 2. cisti da ritenzione:
 - cisti con rivestimento epiteliale derivante da dilatazione del dotto pancreatico;
- NEOPLASTICA:
 - 5-15% di tutte neoplasie pancreatiche;
 - spesso resecabili e benigne ma potenziale evoluzione maligna in MCN e IPMN;
 - da ricordare anche la presenza di neoplasie cistiche degenerative,
 - derivano da lesioni solide che evolvono in cistiche:
 - più frequente è tumore solido pseudopapillare → F 20- 30aa, 95% benigno;
 1. CAS: cisto-adenoma sieroso:
 - 25% di neoplasie cistiche;
 - >50 aa, F>M;
 - sintomi aspecifici: addominalgia;
 - sottocategorie e diagnosi differenziale:
 - CAS microcistico: 70%, imaging: spugna con “cicatrice stellata”;
 - CAS macrocistico: difficile DD: all'imaging sembra MCN e viene resecato;
 - CAS solido: difficile DD: all'imaging appare come lesione solida e viene resecato;
 - VHL: sindrome von Hippel Landau (cisti sierose in tutto il pancreas e reni);

- mutazione VHL (oncosoppressore, blocca HIF1alfa);
 - benigno. Resezione è curativa.
2. MCN: Neoplasia cistica mucinosa:
- esclusivamente in F (30-40aa) probabile origine residuo embrionale gonade primitiva;
 - cisti in corpo-coda, isolate (non connesse a dotti), capsulate, piene di muco denso;
 - epitelio con displasia simile a IPMN, potenzialmente maligno;
 - stroma di tipo ovarico (lo distingue da IPMN);
 - pochi sintomi;
 - resecato se > 4cm o atipia severa;
3. IPMN: neoplasia mucinosa papillare intraduttale;
- M > F;
 - sede intraduttale, ++ in testa (dotto principale o branche maggiori);
 - mutazione Gs in 60% dei casi;
 - potenzialmente maligno;
 - resecato se > 4cm, interessamento del Wirsung, segni di infiltrazione, atipia severa.

neoplasie pancreatiche per età:

- < 10 aa (F=M): pancreatoblastoma;
- 20-30 aa (++F): neoplasia solida pseudopapillare → evolve in forma cistica;
- 30-40 aa (SOLO F): neoplasia cistica mucinosa;
- >50 aa: neoplasia cistica sierosa;
- > 60aa: adenocarcinoma duttale infiltrante.

CELIACHIA

- generalità:
 - enteropatia sensibile al glutine che causa danno mucosale e quindi deficit assorbitivo;
 - la forma sintomatica colpisce 0.5-1% della popolazione;
 - il deficit assorbitivo causa una serie di sintomi multisistemici a livello:
 - scheletrico: (D, Ca^{2+}) deficit di accrescimento, osteopenia, fratture patologiche;
 - muscolare: (Ca^{2+} , Mg^{2+} , D, malnutrizione) atrofia, astenia;
 - tegumentario: (A, B, K^+) ipercheratosi follicolare, dermatite, petecchie, edema;
 - gastrointestinale: diarrea, flatulenza;
 - emopoietico: (Fe, B9, B12, K^+) anemia, emorragia, trombocitopenia;
 - nervoso: (B12, B1) neuropatia periferica, crisi convulsive, atassia;
 - endocrino: (Ca^{2+} , D, malnutrizione) iperparatiroidismo secondario, amenorrea, sterilità;
- clinica:
 - in pediatria, si manifesta in forma:
 - classica (tra 6 mesi e 2 anni, dopo introduzione glutine):
 - irritabilità, distensione addominale, diarrea;
 - calo ponderale, atrofia muscolare, failure to thrive;
 - nonclassica (dopo 2 anni):
 - addominalgia, nausea, vomito, costipazione;
 - dermatite erpetiforme (lesione bollosa pruritic) in 10%;
 - nell'adulto classicamente tra 30 e 60 anni si manifesta in forma:
 - sintomatica: anemia, diarrea, faticabilità (vedi sopra, sintomi di malassorbimento);
 - asintomatica: grande percentuale del totale, hanno forme infiammatorie croniche più blande, che predispongono a complicanze (linfoma, sprue collagenosica, digiuno-ileite ulcerativa);
 - silente: sierologia positiva, atrofia dei villi;
 - latente: sierologia positiva, nessuna atrofia dei villi;
 - NCGS: sensibilità al glutine non celiaca:
 - pz che hanno stessi sintomi e sierologia totalmente negativa (HLA-, Ig-);
 - il fattore confondente è che la sierologia tende a diventare negativa con gli anni, quindi un 20% di NCGS è in realtà celiachia;
 - sembra che ci sia un certo grado di infiammazione ma la biopsia è sostanzialmente negativa o al massimo Marsh I.
- eziologia:
 - sono necessari 3 fattori:
 - base genetica HLA-DQ2/8 (quasi tutti i celiaci sono HLA+);
 - assunzione di glutine (gliadina);
 - fattori ambientali (non tutti gli HLA+ sono celiaci);
- patogenesi:
 - glutine è digerito da enzimi pancreatici e dell'orletto a spazzola in amminoacidi e peptidi resistenti ad ulteriore degradazione, tra cui gliadina (33AA);
 - una volta deamidata, la gliadina è presentata da APC con HLA-DQ2/DQ8 ai T CD4+, i quali attivano due risposte:
 1. risposta T: inducono l'epitelio a produrre IL-15, che fa attivare e proliferare CD8+ citotossici intraepiteliali che esprimono NKG2D, recettore di MIC-A;
 - se gli enterociti, a seguito di vari stress, esprimono MIC-A, vengono uccisi dai CD8+ causando i danni mucosali tipici;
 2. risposta B: inducono la produzione di Ig anti-transglutaminasi tissutale, anti-gliadina deamidata e anti-endomisio (probabilmente una cross-reazione ad epitopi tissutali);
 - non è ancora chiaro se tali anticorpi contribuiscono al danno o sono solo markers.

- diagnosi:
 - sospetto clinico (non mettere a dieta aglutinica);
 - ricerca Ig anti-tTG;
 - + → biopsia diagnostica per confermare o escludere celiachia.
 - – → se forte sospetto clinico (es. ipo-γ-globulinemia) → tipizzazione HLA-DQ2/DQ8;
 - + → biopsia diagnostica.
 - – → non è celiachia.

- Biopsia e classificazione:
 - duodenale, per massima esposizione a gliadina;
 - classificazione istologica di Marsh-Oberhuber
 - si basa su 3 fattori (non esclusivi di celiachia - es. enterite virale -, serve sierologia!);
 - linfocitosi intraepiteliale,
 - iperplasia delle cripte e
 - atrofia dei villi;
 - si riassume in:
 - 0 → mucosa normale: villo:cripta = 3:1, linfociti intraepiteliali <25%;
 - 1 → lesione infiltrativa: linfociti > 25% (mantenuta nelle successive);
 - 2 → lesione iperplastica: aspetto rigenerativo ghiandole (molte mitosi, poco muco);
 - 3 → lesione distruttiva: a) lieve atrofia, b) moderata, c) totale atrofia dei villi;
 - 4 → lesione totale atrofica ipoplastica (Né linfociti né ipertrofia delle cripte).

- Situazioni particolari:
 - linfocitosi duodenale senza alterazione dei villi: la linfocitosi segnala che qualcosa non va, potrebbe trattarsi di:
 - pz celiaco in dieta aglutinica (sierologia+);
 - assunzione di farmaci;
 - gastrite non atrofica iperacida (l'iperacidità causa reazione infiammatoria duodenale);
 - infezione da Giardia;
 - agammaglobulinemia;
 - gastrite/colite linfocitaria: linfocitosi a monte o a valle del tenue che causa ulteriori sintomi.

TESTICOLO

ANATOMIA

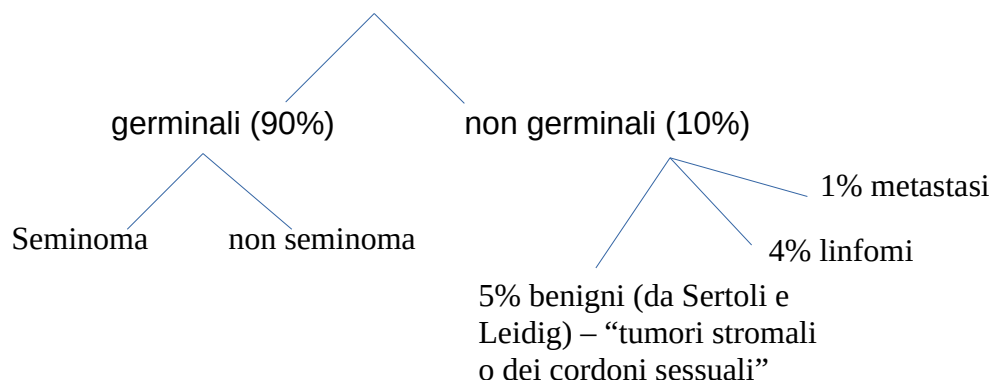
- volume medio 19+/- 5 mL;
- avvolto da tonaca vaginale, costituita da un foglietto parietale ed uno viscerale;
- costituito da una capsula fibrosa (tonaca albuginea) che invia setti in profondità delimitando circa 300 lobuli;
- in ciascun lobulo sono siti 4-5 tubuli seminiferi, l'unità funzionale del parenchima: hanno fondo cieco e convergono nella rete testis;
- dalla rete testis originano i duttuli efferenti che convergono nell'epididimo;
- dall'epididimo si diparte il dotto deferente;

LESIONI INFIAMMATORIE

- più frequenti in epididimo (epididimite) che in parenchima testicolare (orchite);
- cause:
 - infezioni sessualmente trasmesse;
 - infezioni delle vie urinarie che diffondono lungo i vasi deferenti o i vasi linfatici del cordone spermatico;
 - parotite, nel 20% dei casi in adulti, causa orchite;
- clinica: edema, dolore;
- istologia: infiltrato neutrofilico;

LESIONI NEOPLASTICHE

- incidenza: 6/100.000; picco in età 15-34 aa (in cui è più comune neoplasia maschile);
- fattori di rischio certi:
 - tumore controlaterale;
 - 10% dei casi hanno storia di criptorchidismo (aumenta rischio di 5 volte);
 - ereditarietà: fratello con neoplasia aumenta rischio di 10 volte;
 - congenite: Klinefelter, disgenesi gonadica, insensibilità ad androgeni, ecc.
- clinica:
 - massa generalmente indolente che provoca sensazione di tensione;
 - non traslucida (idrocele);
 - ecografia è praticamente diagnostica e permette di escludere idrocele, varicocele ecc.
- classificazione:



NEOPLASIE GERMINALI

Generalità:

- 90% delle neoplasie testicolari, maligne per storia naturale;
- diagnosi è istologica (vedi tabella) dopo orchietomia + funectomia;
- ad IHC sono tutte SALL4+;

- classificazione generica:
 - seminoma:
 - è sempre puro; può essere classico (50% del totale) / spermatocitico;
 - prognosi relativamente buona con terapia;
 - non infiltrante, metastasi linfatica (retroperitoneale);
 - non seminoma:
 - raramente puri, spesso misti (diversi tipi cellulari);
 - frequenza: Ca embrionale > tumore del sacco vitellino > coriocarcinoma > teratoma;
 - prognosi relativamente scarsa per metastasi precoce ematica e linfatica;
- 2+4 tipologie:

Tipo	Macro	Micro	Clinica	Markers
1. Seminoma classico	lesione soffice, bianca e ben delimitata rispetto a parenchima sano, non emorragica,	- cellule grandi omogenee tra loro, con bordi netti, citoplasma ricco di glicogeno, nucleo grande con nucleolo evidente; - può esserci importante infiltrato linfocitario; - 85% puro, 15% ci sono sinciziotrofoblasti;	- 40-50aa; - 50% del totale; - corrisponde a disgerminoma ovarico e germinomi extragonadici; - generalmente danno massa indolente palpabile, confinata al testicolo, prima di dare metastasi; - tende a dare metastasi linfonodale; l'invasione della rete testis è fattore di rischio;	0% AFP 10% hCG↑ SALL4+ OCT4+ CD30-
2. Seminoma spermatocitico		- cellule poligonali disposte in noduli o fogli; - non ha infiltrato linfocitario né granulomi - sempre puro (non sinciziotrofoblasti);	- > 60 aa, - prognosi eccellente - l'invasione linfo-vascolare è fattore di rischio; - tende a metastasi ematica;	
3. Ca embrionale	massa infiltrante poco definita,	- aggregati solidi-papillari poco differenziati, simil-sinciziali; - quasi sempre misto;	- 20-30aa, - lesione primaria può essere piccola ma aver già metastizzato;	(-) se puro SALL4+ OCT4+ CD30+
4. Tumore del sacco vitellino	lesione bianco-brunastra ben delimitata	- morfologia variabile: microcistica, papillare, solida; - corpi di Schiller-Duvall: strutture che simigliano a glomeruli primitivi;	3aa,	90% AFP↑ SALL4+ OCT4-
5. Corio-carcinoma	nodulo emorragico	stadi della linea trofoblastica (sincizio, citotrofo, trofoblasto);	- 20-30aa, ; - raro, rarissimo puro - metastasi precoce con relativi sintomi	HCG↑ SALL4+ OCT4-
6. Teratoma (vedi neoplasie ovariche)	masse solide che al taglio contengono cisti, cartilagine, tessuti somatici di ogni tipo:	cellule differenziate o meno, di qualsiasi linea somatica (cartilagine, muscolo, nervi, ecc.)	- in infanzia: puro (e benigno), in adulti: misto (e maligno); raramente nel teratoma possono insorgere tumori non-germinali (definito "teratoma a trasformazione maligna"); DD con cisti dermoidi ed epidermoidi: comuni in ovaio, rare in testicoli, sono benigne; importante presenza o meno di lesione in situ (neoplasia intratubulare);	(-) se puro SALL4+ OCT4-

- stadiazione TNM + S (sierologia con marcatori!):
 - T:
 - valuta estensione (tonaca albuginea > epididimo > tonaca vaginale...);
 - se confinato al testicolo è stadio 1.
 - N: interessa i linfonodi retroperitoneali? (parametro radiologico) → stadio 2.

- M: metastasi a distanza? (parametro radiologico) → stadio 3.
- Sierologia - Marcatori:
 - AFP: in tumori con cellule derivanti dal sacco vitellino (100% yolk sac, 0% seminoma);
 - HCG: da sinciziotrofoblasto (100% coriocarcinoma, 10% seminoma);
 - LDH: correla con estensione del tumore;
- patogenesi comune a tutti i germinali:
 - (eccezioni: teratoma pediatrico, tumore del sacco vitellino e seminoma spermatocitico)
 - isocromosoma (duplicazione) di braccio corto del cr 12, i(12p) → disregolazione genica;
 - i(12p) causa neoplasia germinale in situ (neoplasia intratubulare a cellule germinali);
 - a 5 anni il 50% evolve in seminoma, a 10 anni il 70%;
- terapia
 - è MOLTO SPESSO risolutiva, cancro testicolare è considerato CURABILE;
 - orchietomia radicale e funectomia: massa testicolare è a priori considerata neoplastica, non si fa biopsia per rischio di spilling e di diagnosi erronea; incisione è a livello inguinale e non scrotale;
 - radio e chemioterapia;

NEOPLASIE NON GERMINALI

- ad IHC sono tutte SALL4-;
- 10% del totale:
 - 5% sono benigni e derivano da Sertoli e Leydig (“tumori stromali / dei cordoni sessuali”);
 - 4% linfomi;
 - 1% metastasi;
 - tumori paratesticolari: adenomatoide e rabdomiosarcoma;
- caratteristiche:

Tipo	Clinica	Micro
Tumore a cellule di Leydig (testosterone)	3% del totale. Picco a 7 e 30aa; benigni.	Cellule grandi, eosinofile. Cristalli di Renke.
Tumore a cellule di Sertoli	1% del totale. 85% adulti; benigni.	Cellule chiare organizzate in cordoni. Stroma denso.
Linfoma testicolare	> 60aa, generalmente metastasi di dLBCL.	Cellule attive, più scure di seminoma (importante DD).
Tumore paratesticolare adenomatoide	benigno	Origine mesoteliale (tonaca vaginale).
Tumore paratesticolare Rabdomiosarcoma	maligno	

MIMICKERS

- lesioni che mimano quelle tumorali, dando ingrossamento, riconoscibile comunque all'ecografia;
- le più comuni sono:
 - orchite granulomatosa specifica (dd con tubercolosi);
 - torsione del testicolo:
 - extravaginale nel bambino, intravaginale nell'adulto (difetto anatomico: il testicolo ha eccessiva libertà di movimento);
 - sintomatologia acuta: dolore monolaterale molto forte, nausea, vomito;
 - dev'essere trattata chirurgicamente entro 6 ore.

IMMUNOISTOCHEMICA

- per fare dd quando ci sono dubbi;
- algoritmo:

- SALL 4:
 - (-) → neoplasia non germinale;
 - (+) → neoplasia germinale;
 - OCT4:
 - (-) →
 - seminoma spermatocitico (AFP e hCG-),
 - tumore del sacco vitellino (AFP+)
 - coriocarcinoma (hCG+);
 - (+) → seminoma, carcinoma embrionale (CD30+).

NEOPLASIE NEUROENDOCRINE DEL TRATTO DIGESTIVO

- prevalenza:
 - considerate singolarmente sono rare, ma nel loro insieme non sono infrequenti;
 - viceversa, spesso neoplasie comuni (es. adenoCa polmonare) sono in realtà un insieme di neoplasie rare (ROS1 mutato 1%, EGFR mutato 3%, TTF1 mutato 2%) e come tali vanno trattate; (es. domanda esame: classificazione neoplasie endocrine del polmone);
- derivano da progenitori endodermici (endocrini) che assumono poi marcatori tipici del sistema nervoso;
- nel tubo digerente possono coinvolgere stomaco, pancreas e intestino (prossimale, medio e distale);
- altro organo colpito è il timo, in mediastino anteriore, che può presentare carcinomi, linfomi e carcinoidi (tumori endocrini); (es. domanda d'esame: masse mediastiniche e tumori del timo).

[appunti rivisti di patologia sistematica 2]

GENERALITÀ

- deriva da una cellula endocrina che esprime marcatori immunoistochimici condivisi dal sistema nervoso:
 1. sinaptofisina:
 - indice della presenza citoplasmatica di vescicole sinaptiche;
 - identifica una cellula endocrina a prescindere dal suo grado di differenziazione;
 - marcatore molto sensibile, ma non totalmente specifico;
 2. cromogranina A:
 - indica la presenza (e la quantità) di granuli neurosecretori;
 - non è molto sensibile perché è influenzata dalla maturità cellulare. Può infatti risultare:
 - (++) : cellula endocrina ben differenziata;
 - (+) : cellula endocrina mediamente differenziata;
 - (–) : se esprime sinaptofisina è una cellula endocrina poco differenziata;
 - proteina di membrana dei granuli, dopo esocitosi è riciclata;
 - fisiologicamente è indosabile nel plasma; al contrario indica neoplasia;
- può originare da:
 - raggruppamenti cellulari (es. isole del Langerhans);
 - cellule singole appartenenti al sistema neuroendocrino diffuso (es. cellule G dell'antro gastrico):
 - cellule endocrine intersperse nell'epitelio;
 - fortemente interconnesse con sistema nervoso locale;
 - in numero totale superiore al totale delle cellule degli organi endocrini;
 - chiare al MO, perché poco colorabili con classica EE;
 - dotate di granuli neuroendocrini (visibili solo al ME, ma poco utilizzato);
 - identificate con l'immunoistochimica (es. anticorpi anti-gastrina);
 - cellule caratteristiche di un solo organo (es. beta-cellula pancreatico) o di molteplici diversi (es. cellula EC);
- determina una neoplasia funzionante solo quando sono causa sintomi clinici (non in base al contenuto cellulare);
- classificazione (WHO, 2010):
 1. lesioni iperplastiche o pre-neoplastiche;
 2. NET:
 - tumore neuroendocrino ben differenziato;
 - cellule piccole, omogenee, poco mitotiche, non necrotiche, e ricche di granuli;
 - corrisponde a gradi di proliferazione G1 e G2 (Ki67 \leq 20%);
 - hanno potenzialità maligna, sebbene inferiore ai NEC (non hanno p53 mutata);
 3. NEC:

- carcinoma neuroendocrino poco differenziato;
- origina sempre come carcinoma, non evolve da un NET: infatti la mutazione genetica (p53) che lo sostiene è precoce, sempre presente in NEC e assente in NET;
- cellule sono sempre molto mitotiche, molto necrotiche e possono essere:
 - piccole: neoplasia molto aggressiva (es. microcitoma del polmone: metastasi ematica precoce, prognosi 6 mesi anche con terapia);
 - grandi: neoplasie meno aggressive, spesso associate a Ca squamoso o adenoCa;
- è possibile la forma MANEC (*mixed adeno-neuro-endocrine-Ca*): carcinoma misto adeno-neuroendocrino;
- corrisponde a grado G3 (Ki67 > 20%, spesso 80-90%);

CARATTERIZZAZIONE DELLA NEOPLASIA

1) sito di origine: identifica con precisione il tipo di neoplasia:

- a livello digestivo sono colpiti pancreas, stomaco e tubo digerente (prossimale, medio e distale);
- è importante perché una stessa neoplasia si comporta diversamente, e correla diversamente con la sopravvivenza a 5 anni a seconda dell'origine: tenue > retto > pancreas > polmone > colon;
- non sempre è chiara l'origine perché sono istologicamente simili, ad eccezione di:
 - insulinoma: dà amiloidosi per precipitazione di insulina;
 - somatostatina: dà calcificazione della papilla di Vater;

2) grading (WHO 2010): indica l'aggressività della neoplasia:

- si basa sulla proliferazione cellulare, identificando 3 gradi:
 - G1: Ki67 < 2%;
 - G2: Ki67 ≤ 20%;
 - G3: Ki67 > 20% (spesso 80-90%) → tipico dei NEC, categoria a sé stante (p53 mutato);
- fotografa lo stato attuale e non definisce in maniera assoluta, ma relativa, la benignità o meno della neoplasia, che può variare nel tempo (es. un insulinoma è generalmente benigno perché sintomatico quindi scoperto in G1 e resecato; se lasciato progredire la malignità aumenta – ma è sempre un NET, non diventa un NEC);

3) stadiazione TNM: indica quanto la neoplasia ha progredito, ovvero:

- il livello di infiltrazione (T), diverso a seconda dell'organo;
- il coinvolgimento a livello linfonodale (N) locoregionale;
- la presenza di metastasi (M) a distanza: sia ematogene che linfonodali (non locoregionali);

TERAPIA

- G1: chirurgica, se resecabile, +/- medica (inibitori somatostatina – non chemio);
- G2: chirurgica e medica (inibitori recettoriali – non chemio);
- G3: spesso non resecabile per infiltrazione e metastasi. Terapia medica (chemioterapia, che colpisce cellule ad alta proliferazione).

NET - ESOFAGO

- la maggior parte sono G3, NEC oppure forme miste MANEC (NEC + adenocarcinoma in esofago inferiore o carcinoma squamoso in esofago superiore);
- morfologicamente sembrano comuni cancri esofagei, ma all'istologia si riscontrano nuclei piccoli e si rileva Ki67 molto elevata;

NET - STOMACO

- la maggior parte sono G1-G2: NET ben differenziati, non funzionanti, che colpiscono il corpo e il fondo;
- originano da cellule ECL (entero-chromaffin-like) produttrici di istamina;
- clinicamente, i NET dello stomaco si suddividono in 3 tipi a seconda del setting:

Tipo	Gastrinemia e cloridria	Lesione	Prognosi e Terapia
1) gastrite cronica atrofica (90%):	ipergastrinemia secondaria ad ipocloridria, dovuta ad atrofia gastrica, che stimola: – secrezione acida: non ha effetto perché c'è atrofia parietale; – proliferazione epiteliale e del sistema neuroendocrino diffuso: iperplasia > adenoma > NET;	Multifocali <1cm,	raramente invasive. Resezione endoscopica.
2) sindrome di Zollinger-Ellison (gastrinoma)	ipergastrinemia (non c'è feedback negativo) e conseguente ipercloridria che predispone ad ulcere multiple duodenali.	Multifocali <1cm	raramente invasive. Resezione endoscopica e analoghi somatostatina.
3) lesione sporadica	normali	solitaria > 1 cm;	frequentemente maligna (anche se G1). Gastrectomia

– in rari casi originano da cellule G antrali o altre cellule enteroendocrine, e possono essere G3.

[fine appunti sistematica 2]

CASI CLINICI

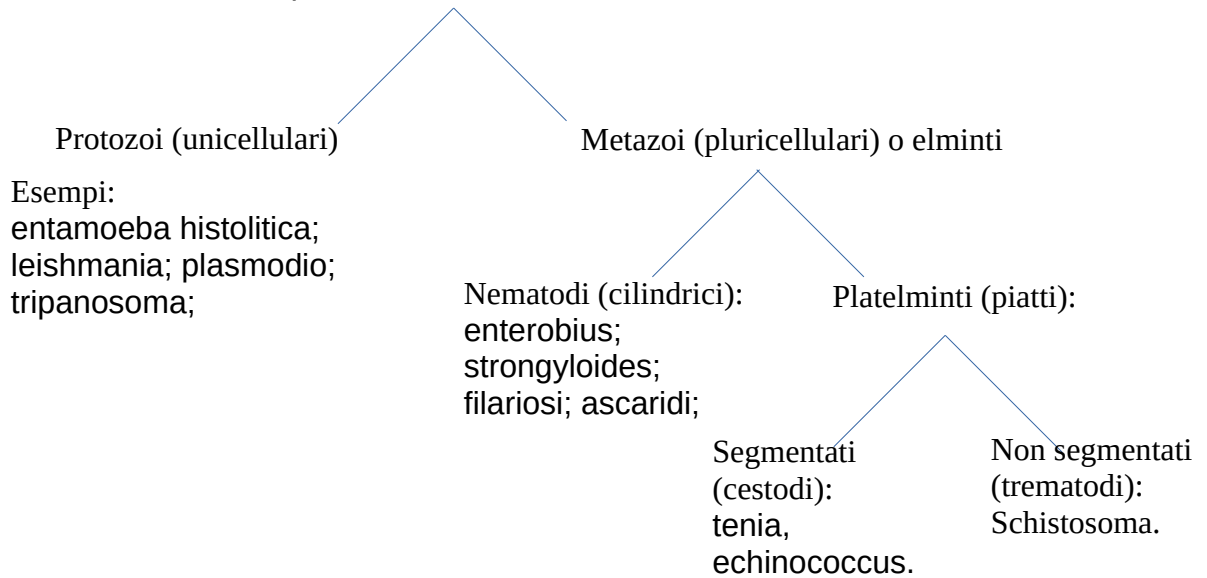
- pz M 50aa, dolore epigastrico e melena;
- sospetto di carcinoide gastrico (= NET funzionante che produce somatostatina);
- biopsia gastrica: losanga di parete di piccola curvatura con annesso linfonodo (losanga di parete è intervento di minima < gastresezione < gastrectomia);
- istologicamente: ulcera; sotto c'è tessuto molto nucleato, non ghiandolare;
- diagnosi differenziale:
 - flogosi; carcinoma compatto; linfoma?
 - Immunoistochimica: sinaptofisina+, cromogranina+ (quindi neuroendocrino), CK+, serotonina-, gastrina-, p53-, Ki67<2% → NET (non carcinoide; non gastrinoma che è raro nello stomaco, più frequente tra pancreas e duodeno nel "triangolo dei gastrinomi")
- prognosi: stabilito che è un NET dello stomaco (neoplasia neuroendocrina ben differenziata in G1), esistono 3 tipi a seconda del setting – atrofia, ZES, sporadico (vedi sopra).

ESAME ESTEMPORANEO INTRAOPERATORIO

- è un esame istologico fatto con l'obiettivo di verificare se l'intervento chirurgico:
 - deve proseguire come pianificato o sono necessarie alterazioni;
 - non deve proseguire;
- indicazioni:
 - mancanza di una precedente diagnosi istologica o citologica (es. il nodulo mammario è maligno? – oggi non si fa più);
 - accertamento di radicalità chirurgica: i margini sono liberi?
 - accertamento di rappresentatività del campione;
 - stadiazione intraoperatoria e documentazione di controindicazioni a proseguire l'intervento: ad es. se linfonodi sono positivi, non si procede con cistectomia radicale (come usuale in T2) ma si ferma l'intervento e si farà radio o chemio; lo stesso se ci sono metastasi a distanza;
- funzionamento di base :
 - congelamento rapido del materiale (criostato) invece che inclusione in paraffina (24h):
 - esposizione ai vapori d'azoto liquido (-195°C);
 - immersione diretta su un supporto: da pochi anni a Verona si è sostituito l'azoto con Prestochill, che congela a -40°C, evitando problemi di sicurezza, costi e qualità;
 - importante la rapidità di congelamento per non far formare cristalli, dato che H₂O è un dipolo e se il congelamento è lento la struttura cristallina occupa più spazio che in fase fluida, quindi spacca le cellule;
 - il pezzo operatorio congelato è tagliato ed esaminato: la morfologia è molto peggiore rispetto all'esame classico, quindi non ci si sbilancia su diagnosi specifiche ma ci si limita a dire se è verosimilmente neoplasia o no;
- controindicazioni:
 - la diagnosi non modificherebbe l'iter chirurgico (quindi si fa l'esame classico sul pezzo);
 - l'esame estemporaneo danneggerebbe la biopsia rendendo inattendibile l'esame definitivo;
- limiti:
 - materiale di qualità non adeguata e possibilità di errore: tuttavia l'esame tradizionale con inclusione in formalina, fatto successivamente, corregge e precisa la diagnosi;
- crio bis:
 - il materiale rimanente dal congelamento è utilizzato per uno studio classico tramite inclusione in paraffina;
- citologia intraoperatoria:
 - è meno invasiva ma può essere chiarificatrice;
 - serve soprattutto per prelievi multipli es. noduli sparsi che si vedono in corso d'intervento;
 - variante è la "on sight": un agoaspirato profondo che determina se sarà o meno necessario l'intervento, ad esempio:
 - citologia di pancreas;
 - carcinoma papillare della tiroide: papille, nuclei con incisura, corpi psammomatosi (depositi di Ca);

PATOLOGIA TROPICALE

- patologie endemiche in fascia tropicale, che possono presentarsi da noi per migrazioni, turismo e globalizzazione;
- semplice classificazione dei parassiti:



PARASSITI ESSENZIALMENTE INTESTINALI

1. entamoeba;
2. tenia;
3. echinococco;
4. enterobius;
5. altri: trichiuris, ascaridi, strongyloides, filaria;

1. entamoeba histolitica → AMEBIASI INTESTINALE / EXTRA-INTESTINALE

- caso clinico: viaggio a Zanzibar, malessere generale, calo ponderale, tenesmo e rettorragia; ascessi epatici;
- PROTOZOO A TRASMISSIONE ORO-FECALE, con 3 fasi biologiche:
 - trofozoita forma minuta: < 15 micron, vive in colon;
 - trofozoita forma magna: 20-60 micron, ha capacità istolitica può quindi disseminare ovunque! Possiede amebapori che creano canale in membrana cellulare che permette di riversarvi enzimi proteolitici; causa lisi epiteliale quindi piccole ulcerazioni diffuse nel colon (macroscopicamente appare solo iperemia) tramite cui erodono la lamina propria e possono diffondere lateralmente (“ulcere a fiasco”) e in seguito disseminare;
 - cisti: polinucleata, 10 micron, viene espulsa e può infettare;
- clinica:
 - varia in relazione al grado di infezione, al ceppo, microbiota e stato nutrizionale del pz;
 - asintomatica 90%, se sintomatica può essere intestinale o extra-intestinale;
 - amebiasi INTESTINALE:
 - colite non dissenterica o dissenterica, può far pensare a rettocolite ulcerosa (colite ulcerativa);
 - amebiasi EXTRA-INTESTINALE: diffonde a partire dal colon;
 - polmonare, cerebrale (cervelletto), cutanea: tende a dare amebomi (“anello di fazzoletti”) costituiti da accumuli di amebe;
 - epatica in due forme:
 - non suppurativa: epatopatia senza ascessi;

- suppurativa: dà ascessi epatici, anche senza prodromi, con dolore in ipocondrio dx ed epatomegalia associati a stato infettivo acuto con alterazioni di laboratorio tipiche (PCR, VES); l'ascesso presenta pus denso color cioccolato e inodore;

2. tenia saginata e solium → CISTICERCHI O TENIA INTESTINALE

- elminta piatto segmentato;
- ciclo vitale:
 - ospite intermedio: bovini (t. saginata) o suini (t. solium) che ingeriscono uova presenti nell'ambiente e sviluppano cisticerchi;
 - ospite definitivo: uomo che ingerisce carne con cisticerchi che diventano verme adulto (anche vari metri) nell'intestino; disperde poi nell'ambiente uova o proglottidi gravide della tenia;
- clinica:
 - ingestione uova → uomo ospite intermedio (sviluppo cisticerchi, ossia cisti di 5 mm circondate da reazione fibrosa, che possono colpire diversi organi);
 - ingestione cisticerchi → uomo è ospite definitivo (tenia intestinale);
- casi clinici:
 - 1: bambina di 6 aa di origine vietnamita con massa granulomatosa nel fondo dell'occhio, asportata perché compatibile con retinoblastoma;
 - 2: M 34 aa che ha viaggiato nel Sahara: improvvisi attacchi epilettici, nodulo cerebrale singolo compatibile con neoplasia;

3. echinococcus → CISTI IDATIDEE

- più frequente di tenia e più pericoloso;
- ciclo vitale:
 - ospite intermedio: ovini, suini, uomo, ecc. ingeriscono uova dall'ambiente e sviluppano cisti idatidee;
 - ospite definitivo: canidi che ingeriscono cisti idatidee da visceri di pecore infette, sviluppano verme adulto e disseminano uova;
- clinica nell'uomo (ospite intermedio):
 - infezione oro-fecale da alimenti contaminati da feci dei cani (ambiente legato a pastorizia);
 - sviluppo di CISTI IDATIDEE, voluminose cisti epatiche, polmonari, renali, muscolari, spleniche, cerebrali...che comprimono il parenchima.

4. enterobius ("ossiuro") → PRURITO E GRATTAMENTO PERIANALE

- frequente, non pericoloso;
- clinica: prurito perianale, cui segue grattamento e auto-infezione;
- ciclo vitale:
 - totalmente umano, in condizioni di sovraffollamento e condizioni igieniche scarse;
 - uomo ingerisce uova presenti su indumenti, lenzuola, cibo;
 - larve → adulti nel colon; nella notte migrano in regione perianale depositando le uova;
 - il prurito causa grattamento quindi auto-infezione o trasmissione;

5. altri:

- a trasmissione orofecale:
 - Trichiuris → colite emorragica;
 - Ascaridi → ostruzione intestinale da proliferazione e formazione di matasse cospicue;
- a trasmissione percutanea:
 - Strongyloides e Filaria → duodenite, larva cutanea migrante, superinfezione in pz immunocompromessi;
 - Anchilostoma e Necator → anemia, perforazione intestinale, peritonite;

PARASSITI NON PREVALENTEMENTE INTESTINALI

1. schistosoma;
2. filaria;
3. leishmania;

1. schistosoma

- parassitosi tropicale più diffusa dopo malaria:
 - 200mila morti/anno (1 ogni mezz'ora);
 - tende a cronicizzare;
- platelminta non segmentato (trematode);
- principali specie: ematobium, mansoni, japonicum, mekongi;
- infezione percutanea per immersione in acque contaminate (es. fascia del Nilo, Mekong);
- ciclo vitale:
 - uova rilasciate da ospite definitivo (uomo) contaminano acque;
 - uova divengono miracidii e infettano lumache (ospite intermedio) dove diventano cercarie;
 - cercarie infettano per via transcutanea;
 - lo schistosomulo si localizza e matura ad adulto in vena porta e plesso venoso perivescicale;
- clinica (prevalentemente vescicale, ma non solo):
 - vescicale: ematuria, reazione granulomatosa, metaplasia squamosa da cui può svilupparsi un carcinoma;
 - intestinale: diarrea, dissenteria, poliposi;
 - epatica: fibrosi.

2. Filarie

- nematodi con ospite intermedio artropode (vettore) e ospite definitivo vertebrato;
- diverse forme:
 - cutanee: Loa loa, Ochocerca, Dracunculus → rash, papule, artrite, cecità (oncocerciasi);
 - linfatiche: Brugia → elefantiasi;
 - delle cavità sierose: Mansonella;

3. Leishmania

- protozoo con ospite intermedio il flebotomo (vettore) e definitivo vertebrato (reservoir);
- 3 forme cliniche:
 - cutanea: ulcera che guarisce in mesi-anno e lascia cicatrice evidente;
 - muco-cutanea: ulcere cutanee e mucose
 - viscerale ("kala-azar" = febbre nera): febbre con forte splenomegalia, pancitopenia, cachessia;

VIRUS e ALTRO

1. hhv8 (sarcoma di Kaposi);
2. altri virus: dengue, ebola, febbre gialla, rabbia, chikungunya, hiv, aviaria, sars;
3. lebbra;

1. HHV8 – Sarcoma di Kaposi

- neoplasia di derivazione endoteliale che può colpire cute e organi interni;
- esistono 3 varianti cliniche:

- europeo: M > 60 aa, est-Europa, progressione lenta;
- africano: bambini e giovani adulti, endemico in Ruanda, Uganda, Burundi;
- da immunosoppressione:
 - iatrogena (regredisce se sospesa);
 - HIV-associato (sistemico, progressione rapida a partire da molteplici foci);
- fattori di rischio:
 - HHV-8 → positività necessaria per diagnosi;
 - immunosoppressione;
 - genetica;
- lesioni:
 - cutanee (gambe, padiglioni auricolari, genitali):
 - macule ecchimosiche → papule/placche/noduli violaceo-marrone palpabili e duri;
 - possono confluire e ulcerarsi;
 - in forma HIV coinvolgono soprattutto le mucose;
 - viscerali:
 - linfonodali, uro-genitali, vie respiratorie e GI;
- istologia:
 - cellule fusate che costituiscono lumi vascolari anomali;
 - ampi spazi vascolari e stravasi di sangue;
 - dd con angioma è micro + lab: spazi vascolari a fessura, emorragie, positività a HHV-8;
- terapia:
 - chirurgica se locale;
 - chemioterapia se sistemica: IFNalfa, vincristina, bleomicina...

2. lebbra

- da Mycobacterium leprae
 - non coltivabile, crescita obbligata intracellulare, resiste in macrofagi;
- lesioni dipendono da risposta dell'ospite:
 - prevalente Th1 → lebbra tubercoloide:
 - paucibacillare, non infettiva,
 - lesioni cutanee ipopigmentate, neuropatie periferiche, granulomi;
 - prevalente Th2 → lebbra lepromatosa:
 - multibacillare, infettiva,
 - macule, papule, noduli cutanei;
 - distruzione tissutale estesa;
 - neuropatie;
- epidemiologia:
 - circa 300mila/ anno: india, nepal, brasil, africa centrale; 10/anno in Italia;
- terapia:
 - rifampicina + dapsone (6 mesi, forma tubercoloide)
 - + clofazimine (>12 mesi, forma lepromatosa);

SNC

(mi rifiuto di approfondire 4 lezioni: seguo il Robbins e aggiungo qualcosa)

EPIDEMIOLOGIA

- incidenza: 10/100.000/anno;
- $\frac{3}{4}$ primari, $\frac{1}{4}$ metastasi;
- 20% dei tumori pediatrici (soprattutto in fossa posteriore);

GENERALITÀ

- non hanno stadi premaligni rilevabili;
- prognosi dipende in gran parte dalla localizzazione: può essere scarsa (effetto massa) anche se istologicamente di basso grado;
- danno metastasi solo entro il SNC-nevrasse;
- si classificano in:
 - gliomi (45%)
 - tumori neuronali (<10%)
 - neoplasie embrionali primitive (<10%, 20% pediatrici)
 - meningiomi (20%);
 - altri primitivi (linfoma e germinoma 2%);
 - metastasi (25%);

CLASSIFICAZIONE

1) GLIOMI (45%):

a) Astrocitoma (90%):

▪ diffuso (80%):

- clinica: 40-60aa, emisferi cerebrali → attacchi epilettici, deficit neurologici focali;
- mutazioni p53, Rb, PI3K, IDH (isocitrato deidrogenasi, spesso in basso grado, se presente il tumore risponde meglio a terapia);
- stratificati progressivamente in:
 - ben differenziati: basso grado, hanno mutazione IDH, ad un certo punto evolvono in forme più aggressive per le quali la mutazione non è tipica;
 - anaplastici;
 - glioblastoma: prognosi < 15 mesi;

▪ pilocitico (10%):

- clinica: < 30aa, cervelletto, 3° ventricolo, vie ottiche;
- mutazioni BRAF, mai IDH.

b) Oligodendroglioma (5%):

- clinica: 40-50aa, emisferi cerebrali;
- prognosi migliore di astrocitomi di pari grado;
- mutazioni: 1p e 19q, sempre IDH;

c) Ependimoma (5%):

- insorgono da epitelio di ventricoli (<20aa) o di canale centrale del midollo (>20aa, spesso in pz con neurofibromatosi tipo 2);
- prognosi migliore dopo resezione se origine sopratentoriale/spinale vs sottotentoriale;

2) TUMORI NEURONALI:

a) neurocitoma (<1%):

- da neuroni di setto pellucido, si sviluppa in 3° o 4° ventricolo;
- clinica: visione offuscata, aumento pressione intracranica;
- ha basso grado;

b) ganglio-glioma:

- misto: componente di astrocitoma (basso grado ma può evolvere) e neuronale;
- crisi epilettiche;
- c) tumore neuroepiteliale disembrionoplastico:
 - Misto, da cellule gliali e neuronali in lobo temporale;
 - si manifesta con crisi epilettiche < 10aa;
 - basso grado, buona prognosi dopo resezione;

3) NEOPLASIE EMBRIONALI PRIMITIVE:

- medulloblastoma:
 - 20% tumori SNC pediatrici;
 - sempre e solo infratentoriale-in cervelletto (su linea mediana in bambini); se presente in altro sito è detto PNETs (primitive neuroectodermal tumors);
 - prognosi:
 - altamente maligno ma radio-chemiosensibile;
 - dipende da mutazioni: MYC (scarsa), WNT (buona), SHH (cruciale in tumorigenesi, spesso presente, ma significato incerto);
- tumore atipico teratoide/rabdoide:
 - 3% cancri SNC pediatrici;
 - 60% infratentoriale;
 - raro, estremamente aggressivo (prognosi 0% a 5 anni) ma dipende da riconoscimento precoce e terapia multimodale;
 - diagnosi differenziale con MB: INI1 sempre negativo (+ in MB);

4) MENINGIOMA (20%)

- originano da cellule aracnoidee sottodurali o dei plessi corioidei;
- diversi gradi:
 - generalmente benigni (grado I), non invadono il tessuto cerebrale, sono di tipo fibroblastico, transizionale, psammomatoso, secretorio;
 - possono essere maligni: meningioma atipico, (grado II/IV) oppure anaplastico, con similitudine a sarcomi o carcinomi di alto grado;
- danno sintomi compressivi focali;
- mutazioni: perdita di funzione di NF2 (22q) è frequente in tutti i gradi;
- se multipli e associati a schwannomi dell' 8° nc → diagnosi neurofibromatosi tipo 2;

5) ALTRI PRIMITIVI

- a) linfoma, spesso dLBCL;
 - 1% del totale tumori SNC, solo 2% di linfomi extranodali;
 - più frequente tumore SNC in immunodepressi (sempre positivo a EBV);
 - aggressivo, prognosi scarsa;
- b) tumore a cellule germinali:
 - 1% del totale in europei, 10% in giapponesi;
 - 90% casi < 20aa;
 - a livello mediano, pineale (maschi) e soprasellare;
 - il più comune è un germinoma, simile a seminoma testicolare;

6) METASTATICI

- circa 25% del totale, soprattutto Ca, 80% dei casi da polmone, mammella, cute, rene e GI;
- macro e microscopicamente danno masse (multiple) nettamente distinte dal parenchima;
- causano edema e gliosi reattiva ai margini;

SINDROMI TUMORALI FAMILIARI

- sindromi ereditarie con aumentato rischio di cancro del SNC (e altri siti);
- causate da mutazione di oncosoppressori;
- più frequenti:

1) SCLEROSI TUBEROSA

- sindrome ereditaria AD che causa amartomi e neoplasie benigne (non solo SNC):
- causata da mutazione TSC1 (amartina) o TSC2 (tuberina), che normalmente formano un complesso che regola negativamente mTOR (induce crescita in base a presenza di nutrienti);
- lesioni tipiche SNC:
 - tuberi corticali → crisi epilettiche poco controllate da farmaci;
 - amartomi subependimali: es. astrocitoma subependimale a cellule giganti → idrocefalo ostruttivo per ostruzione del forame di Monro;
- lesioni extracerebrali:
 - angiomiolipoma renale, amartoma della retina, linfangiomatoma polmonare;
 - cisti epatiche, renali e pancreatiche;
 - lesioni cutanee: angiofibromi, ispessimenti o ipopigmentazione localizzati, fibromi subunguali;

2) von HIPPEL-LINDAU

- patologia AD causata da mutazione di VHL, cofattore di complesso che “ubiquitina” HIF;
- in assenza di VHL, HIF è sovraespresso e induce VEGF e altri fattori di crescita (talvolta EPO → policitemia paraneoplastica);
- lesioni:
 - SNC: emangioblastomi in cervelletto e retina;
 - extra-SNC: cisti pancreatiche, epatiche, renali.

Tipo	Sottotipo	Proporzione	Clinica	Mutazioni	Prognosi dipende ++ da grado.
1) GLIOMI 45%	Astrocitoma 90%	Diffuso 80%	40-60aa. Emisferi cerebrali → attacchi epilettici, deficit neurologici focali;	p53, Rb, PI3K, IDH (isocitrato deidrogenasi, spesso in basso grado, se presente il tumore risponde meglio a terapia);	Ben differenziati > anaplastici > glioblastoma (15 mesi).
		Pilocitico 10%	Il più comune astrocitoma nei bambini (50% totale SNC), sempre < 30aa. Cervelletto, 3° ventricolo, vie ottiche.	BRAF, mai IDH. Associato (40%) a Neurofibromatosi tipo 1.	Migliore tra tutti astrocitomi (90% a 10aa): indolente, non infiltra, chirurgia è curativa.
	Oligodendroglioma	5%	40-50aa. Emisferi cerebrali;	1p e 19q, sempre IDH.	Migliore di astrocitomi di pari grado.
	Ependimoma	5%	Da epitelio di ventricoli (<10aa) o di canale centrale del midollo (>40aa).	Tipo adulto è associato a neurofibromatosi tipo 2.	Migliore (dopo resezione) per origine supratentoriale/spinale vs sottotentoriale
2) TUMORI NEURONALI <2%	Neurocitoma	<1%	da neuroni di setto pellucido, si sviluppa in ventricoli laterali o 3°.		Basso grado, chirurgia (anche stereotassica) curativa ma recidiva in 25%.
	Ganglioglioma	<1%	Età pediatrica o giovanile: crisi epilettiche. Misto, da cellule gliali (componente di astrocitoma) e ganglionali in lobo temporale.		Basso grado.
	Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico	<1%	< 10aa: crisi epilettiche. Misto, da cellule gliali e neuronali in lobo temporale.		Basso grado.
3) NEOPLASIE EMBRIONALI PRIMITIVE	Medulloblastoma	<1% adulti, 20% bambini.	Più comune cancro SNC pediatrico (20%). Sempre e solo infratentoriale (su linea mediana in bambini);	MYC (prognosi scarsa), WNT (prognosi buona),	altamente maligno (dipende da mutazioni) ma radio-chemiosensibile

< 2%, >20% bambini			se presente in altro sito è uno PNET (primitive neuroectodermal tumor);		
	Tumore atipico teratoide/rabdoide	<1% adulti, 3% bambini	3% cancro SNC pediatrici. 60% infratentoriale.	Diagnosi differenziale con MB: INI1 sempre (-), in MB è (+).	estremamente aggressivo (prognosi 0% a 5 anni) ma dipende da inquadramento genetico precoce e terapia multimodale.
4) MENINGIOMA 20%		20%	Da cellule aracnoidee sottodurali o dei plessi corioidei. Crescita lenta, asintomatici o sintomi compressivi focali.	perdita di funzione di NF2 (22q) è frequente. Se multipli e associati a Schwannoma dell'8° diagnosi neurofibromatosi tipo 2.	generalmente benigni (grado I). osservazione se assenza sintomi. Possono essere maligni: meningioma atipico, (grado II/IV) oppure anaplastico.
5) ALTRI PRIMITIVI	Linfoma dLBCL	1%	2% di linfomi extranodali; il più frequente tumore SNC in immunodepressi	> 90% positivo a EBV	aggressivo, prognosi scarsa
	A cellule germinali	1% Eur 10% Jap	90% casi < 20aa (3% totale pediatrici) Sviluppo in regione pineale o soprasellare.	più comune è germinoma (<i>maligno di cellule germinali in gonadi, mediastino o pineale</i>), simile a seminoma testicolare/disgerminoma ovarico .	
6) METASTATICI		25%	soprattutto Ca, 80% dei casi da polmone, mammella, cute, rene e GI	danno masse (multiple) nettamente distinte dal parenchima, con edema e gliosi reattiva ai margini.	

TRAPIANTO D'ORGANO

GENERALITÀ

- Verona 1^a per numero di trapianti renali, in prime 3 per fegato;
- trauma center e neurochirurgia sono siti migliori di provenienza di donatori;
- procedura:
 - richiesta di espianto da anestesista che valuta pz come non recuperabile;
 - dichiarazione da collegio medico;
 - STUDIO DEL PZ DA PATOLOGO;
 - eventuale trapianto;
- il core dell'intervento si svolge di notte, tra 21 e 15 del giorno successivo;
- il corpo del donatore viene sottoposto ad autopsia solo in casi particolari, in generale il chirurgo esplora con ecografia gli organi più facilmente neoplastici;
- il costo dell'intervento è elevato:
 - 120mila€ per trapianto epatico, 200mila per cuore-polmoni;
 - 60mila per il rene il più economico, per il quale i costi della dialisi sono superiori;

ORGANIZZAZIONE

- in Italia ci sono 3 organizzazioni:
 - AIRT: associazione interregionale dei trapianti; coordina in situazioni d'emergenza;
 - NIT: nord italian transplant, di cui Verona fa parte, con capo al Mangiagalli;
 - OCST: organizzazione centro-sud trapianti;
- in Veneto:
 - Verona, Vicenza e Padova hanno un patologo presente 24h su 24;
 - Padova concentra le attività di secondo livello fuori da Verona e Vicenza;

RUOLO DEL PATOLOGO:

- valutazione del pz:
 - dato l'aumento dell'età media dei donatori, aumenta il rischio che sia presente una neoplasia o altra patologia,
 - es. adenocarcinoma prostatico:
 - sierologia: PSA totale > 10ng/mL oppure <10 ma libero/totale < 25%;
 - ecografia transrettale ed eventuale biopsia;
 - in PRESENZA DI ADENOCARCINOMA PROSTATICO:
 - confinato nella ghiandola e Gleason score ≤ 6: rischio non standard ma trascurabile;
 - Gleason > 6, estensione locale: rischio non standard ma accettabile;
 - metastasi a distanza: rischio inaccettabile;
 - osservazione di 6 ore con imaging per valutare presenza di neoplasie e stratificare il pz:
 - rischio standard: non storia di neoplasie;
 - rischio accettabile: presenza di alcuni tipi di neoplasie;
 - rischio non accettabile: es. storia di melanoma;
 - esclusione di NEOPLASIE TRASMISSIBILI:
 - quasi tutte sono trasmissibili, ECCETTO: tumori del SNC, non-melanoma skin cancer, cancro in situ, cancro effettivamente curati;
 - occorre evitare il rischio che il pz debba subire una terapia antitumorale a causa del trapianto;
- valutazione dell'idoneità dell'organo trapiantato:
 - in urgenza, un organo non perfetto (es. fegato cirrotico) può andar bene;
 - in elezione, si cerca il miglior organo possibile;

VALUTAZIONE PRE-TRAPIANTO

- si valuta con ESAME ESTEMPORANEO: SOLO OTTICO, MORFO-ISTOLOGICO (non immunoistochimica né molecolare); a seconda della lesione, si ritiene valido o meno l'organo;
- trapianto epatico:

- artefatti dovuti al criostato possono far sovrastimare la steatosi;
- vacuoli lipidici indicanti steatosi: se macrovescicolare e superiore al 50%, organo non è idoneo;
- trapianto RENALE: SCORE DI RENUZZI:
 - si basa su sclerosi glomerulare, aterosclerosi, fibrosi interstiziale, atrofia tubulare;
 - da 0 a 12: 0-4 è OK, tra 4 e 6 servono entrambi i reni, sopra a 6 si scarta l'organo;
 - altro cut-off è la dimensione di una lesione tubulo papillare:
 - carcinoma se > 15 mm;
 - adenoma se < 15 mm;

SECOND OPINION E DIGITAL PATHOLOGY

- in caso di necessità, è possibile chiedere una second opinion ad organismi indipendenti;
- in Italia, il centro di riferimento è Bologna dove c'è una commissione nazionale composta da anestesista, microbiologo e patologo;
- a livello mondiale, a Pittsburgh;
- si basa sulla digital pathology, ovvero digitalizzazione del vetrino istologico;

POST-TRAPIANTO e INDICI DI RIGETTO

- tempo zero: a qualche giorno dall'intervento, si fa una biopsia per stabilire lo stato dell'organo;
- in seguito si valuteranno eventuali lesioni dell'organo, dovute a:
 - autoimmunità: Ig oppure cellulo-mediato;
 - terapia;
 - patologia del donatore o del ricevente (spesso infettiva per immunosoppressione);
- indici di rigetto:
 - RAI: rejection activity index;
 - riguarda il fegato;
 - si basa su valutazione di spazio portale, dotti biliari, endotelio dei vasi;
 - BANFF:
 - riguarda in particolare il rigetto cronico renale ma è presente in altri organi;
 - ha 3 gradi:
 - edema interstiziale e tubulite;
 - tubulite severa con o senza vasculite;
 - vasculite severa con necrosi fibrinoide;
 - si effettuano:
 - colorazione PAS: spessore e proliferazione membrane basali e mesangio;
 - tricromica Masson: fibrosi interstiziale.

NEOPLASIE POLMONARI

GENERALITÀ

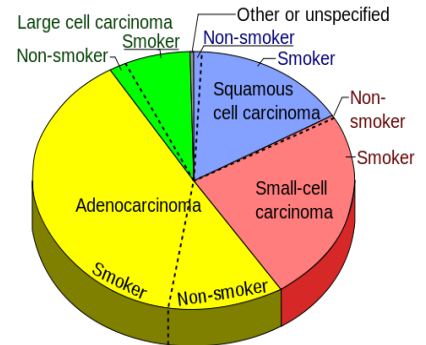
- 3^a neoplasia maschile e 4^a femminile;
- **1^a causa di morte per cancro in maschi > 35 anni;**
- più frequente in Lombardia, Veneto, Friuli, Emilia Romagna;
- è un cancro dell'era moderna:
 - prima del 1900 sono descritti in letteratura meno di 400 casi;
 - nel 1950 causava 3x i decessi per cancro prostatico e 2x quelli per cancro alla mammella;
- è raro < 40aa, **picco a 80aa** e successivo plateau;
- **3 fattori di rischio** accertati:

1) fumo:

- solo 20% F e <10% M colpiti non hanno mai fumato;
- contribuisce ad altre patologie per danneggiamento del comparto staminale ed invecchiamento precoce;
- è 2^a causa assoluta di morte al mondo;
- è 1^a causa di morte prevenibile: 80.000 morti/anno in Italia; 6 milioni nel mondo (1 ogni 6 secondi); 1/10 per fumo passivo;
- contiene 40 carcinogeni: benzoantracene, benzopirene, arsenico, polonio, cadmio;
- induce 1 mutazione ogni 15 sigarette;
- fumo attivo: ↑ RR di circa 10x (ex fumatori hanno rischio 9x, fumatori attivi 20x);
- fumo passivo ↑ rischio di circa 30% (RR=1,3 rispetto a 20 in fumatori attivi);
- associazione con esposizione professionale ad amianto, cromo, ecc. ↑ rischio 100x;

2) esposizione professionale: asbesto, arsenico, cromo esavalente, idrocarburi policiclici aromatici, radiazioni ionizzanti;

3) inquinamento atmosferico;



CLINICA

- **oltre 50% hanno metastasi alla diagnosi** di cancro polmonare;
- paziente tipico è fumatore o ex-fumatore di 70 anni;
- sintomi:
 - broncopolmonari:
 - **tosse cronica** con o senza emottisi;
 - **polmonite non responsiva** ad antibiotici;
 - toracici:
 - dolore toracico;
 - **ostruzione tracheale, esofagea, paralisi dei nervi laringei (voce roca) o frenici** (elevazione emidiaframma);
 - extratoracici:
 - **sindromi paraneoplastiche** metaboliche e neurologiche;
 - metastasi: cervello, scheletro, muscoli, sottocute;
 - aspecifici:
 - astenia, febbre, calo ponderale;

CLASSIFICAZIONE WHO

- i carcinomi polmonari possono essere classificati grazie a:

- istologia;
- immunoistochimica,
- analisi molecolare (FISH) per mutazioni;

1) carcinoma a piccole cellule o microcitoma (SCLC) (20%)

- in origine gli altri erano semplicemente detti Non-SCLC perché prognosi era la stessa, ma oggi terapia target su lesioni genetiche rende necessario classificarli ulteriormente;
- tipologia molto correlata al fumo;
- istologia: cellule piccole con poco citoplasma, cromatina finemente granulare, nucleoli assenti, alta conta mitotica;
- immunoistochimica: fondamentali i marker NE, assenti in NSCLC: → **è un neuroendocrino!**
(+) sinaptofisina, cromogranina, NCAM, CD56;
- terapia:
 - solo medica: chemio e radioterapia;

– prognosi: <1% a 5 anni;

2) adenocarcinoma (50%):

- oggi è tipologia prevalente ed è meno correlata al fumo rispetto a Ca squamoso;
- istologia: gruppi cellulari con forma ghiandolare (solida, acinosa, papillare o lepidica – singolo strato di cellule cuboidi atipiche);
- possono essere BAC (Ca bronchiolo-alveolari che presentano interstizio normale ma ispessito ed epitelio neoplastico), presenti in 2 forme:
 - mucinosa: ++ cellule mucinose e mutazione KRAS;
 - non mucinosi: ++ pneumociti e mutazioni EGFR;
- immunohistochimica:
 - (+) TTF1, Napsin-A ← distinguono da Ca squamoso;
 - (-) CK5, CK6, calreticulina ← distinguono da mesotelioma;
 - (-) p63; ← distingue da squamoso;
- lesioni genetiche tipiche: EGFR > KRAS > ALK > BRAF;
- terapia:
 - chirurgica se resecabile;
 - medica per lesione EGFR: *gefitinib* ed *erlotinib*; molto efficaci ma è possibile presenza o sviluppo resistenza;
 - lesione KRAS: tipica dei tumori mucinosi;
- prognosi: 25% a 5 anni;

3) Ca squamoso (20%):

- era tipologia prevalente fino ad anni '50, poi ridotta da riduzione fumo;
- istologia: fogli cellulari cheratinizzati;
- immunohistochimica:
 - (+) p63;
 - (-) TTF1, Napsin-A, CK7, CK20;
- lesioni genetiche tipiche: FGFR1 > PTEN > DDR2;
- prognosi: 25% a 5 anni;

4) Ca a grandi cellule (10%):

- non presenta istologia tipica di altri;
- prognosi: 13% a 5 anni;

Tipo		%	Istologia	IHC	Prognosi
SCLC (o microcitoma)		20%	Cellule piccole con poco citoplasma, cromatina finemente granulare, nucleoli assenti, alta conta mitotica. L'unico sottotipo è il c-SCLC (30% dei SCLC) ossia combinato con altri istotipi.	È principale neuroendocrino polmonare (vedi tabella neuroendocrini). Marcatori NE (+): sinaptofisina, cromogranina, NCAM, CD56; sono sempre (-) in NSCLC. Mutaz.: TP53, MYC.	<1% a 5 anni. Chemio+r adio.
NON-SCLC	Adeno Carcinoma	50%	gruppi cellulari con forma ghiandolare (solida, acinosa, papillare o lepidica – singolo strato di cellule cuboidi atipiche): 2 forme: <ul style="list-style-type: none"> • non mucinosa (80%): ++ pneumociti, EGFRm, TTF1 (+); • mucinosa (20%): ++ cellule mucinose, KRASm; TTF (-). 	(+) TTF1 (non in forma mucinosa!), Napsin-A ← ≠ Ca squamoso; (-) CK5, CK6, calreticulina ← ≠ mesotelioma; (-) p63; ← ≠ Ca squamoso. Mutaz.: EGFR 30% > KRAS > ALK > BRAF.	25% a 5 anni. Chirurgia. Medica per EGFR.
	Ca squamoso	20%	Era prevalente, ora in riduzione. Eosinofile, molto citosol, fogli cellulari cheratinizzati.	(-) TTF1, Napsin-A, CK7, CK20; (+) p63: è un vero e proprio marcatore di istotipo. Mutaz.: FGFR1 > PTEN > DDR2;	25% a 5 anni.
	Ca a grandi cellule	10%	Scarsamente differenziato, anaplastico, non ha né marker né morfologia NE. Se ho a disposizione solo biopsia/FNA e non intero pezzo operatorio, si parla di Ca "NSCLC-NEM".	Sinaptofisina (-) p40 (-), TTF1 (-). Generalmente sottopleurico. Mutaz.: EGFR > ALK	13% a 5 anni.

APPROFONDIMENTO SU LESIONI NEUROENDOCRINE:

- ordinati secondo livello crescente di malignità troviamo le seguenti lesioni neuroendocrine:
 - iperplasia delle cellule neuroendocrine (di Kulchitsky) e tumourlets (NET benigni < 0.5cm):

- iperplasia è confinata a membrana basale, tumorlets si estendono oltre;
- generalmente lesioni sporadiche, se diffuse possono essere:
 - correlata (reattiva) a insulto cronico: non evolve in carcinoma;
 - in polmone sano: condizione preneoplastica;
- NET;
- NEC: possono essere:
 - SCLC oppure
 - NSCLC:
 - tra questi il principale è il LCNEC (positivo a marker e a morfologia: nidi, rosette, organizzazione a palizzata.);
 - se positivo a marker NE ma negativo a morfologia si definisce NSCLC-NED;
 - se positivo a morfologia ma negativo a marker si definisce NSCLC-NEM;
- secondo la classificazione (WHO 2010):

Tipologia NET/NEC	%	Morfologia	Mitosi per 10HPF*	Necrosi	Grading
carcinoide tipico	2%	NET ben differenziato	< 2 (*obiettivo 40x)	Assente	Basso
carcinoide atipico	0.2%	NET ben differenziato	2 -10	Puntiforme	Intermedio
Carcinoma NE a piccole cellule SCLC	20%	NEC	> 10	Estensiva	Alto
Carcinoma NE a grandi cellule LCNEC	3%	NEC	> 10	Estensiva	Alto

NODULO POLMONARE

- riscontro è radiologico, scelta dell'iter successivo è clinica;
- in linea generale, la lesione può essere:
 - neoplastica: benigna, maligna, borderline;
 - non neoplastica: congenita, infiammatoria (infettiva o non infettiva);

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

- TC-PET:
 - T- (non c'è nodulo), N+ → EBUS-TBNA per valutare i linfonodi;
 - T+:
 - N0 → biopsia per valutare la massa:
 - negativa per neoplasia: devo porre altra diagnosi es. granuloma;
 - non valutabile: prelievo erroneo per quantità o qualità;
 - positiva per neoplasia: devo fare diagnosi (metastatico o primitivo, SCLC o NSCLC);
 - SCLC: *solo terapia medica**;
 - NSCLC:
 - se <N2, M0, prima chirurgia poi (ICH + molecolare) per terapia adiuvante;
 - se non operabile, (ICH + molecolare) per terapia neoadiuvante o palliativa;
 - N+ → EBUS-TBNA per valutare i linfonodi;
 - N0-N1 (ilare ipsilaterale), M0 → chirurgia, poi terapia adiuvante;
 - N2 (ipsilaterale mediastinico) → terapia neoadiuvante, poi eventuale chirurgia se rientra in N1;
 - N3 (controlaterale, ilare o mediastinico) → terapia medica palliativa;

* la terapia medica (neoadiuvante, adiuvante o palliativa) si basa comunque su diagnosi completa di istotipo ed eventuali mutazioni (morfologica + ICH + molecolare).

DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE

- avviene su biopsia o agoaspirato, che possono essere:
 - transbronchiale per lesioni centrali;
 - transtoracica per lesioni periferiche;
- in presenza di positività a neoplasia, occorre fare diagnosi differenziale tra metastasi o primitività, ed in seguito classificare.

METASTASI

- occorre approfondire 3 caratteristiche: anamnesi, istotipo e immunistochimica;
- anamnesi positiva per neoplasie?
 - Dove? Se era un tumore in situ, sarà improbabile una metastasi;
- Istotipo:
 - se il primitivo era un adenoCa, oppure squamoso, anche questo lo deve essere;
 - se è primitivo, devo cercare le lesioni in situ da dove origina la neoplasia;
- Immunistochimica?
 - Si cercano marcatori ICH tipici di organi/apparati da cui può avere origine;
 - es.: TTF1(+), tiroide e molti altri;
 - se istotipo è adenoCa, può essere primitivo (se negativo a tutti gli altri marcatori) o metastasi (se un altro marcatore è positivo);
 - se istotipo è Ca squamoso, un TTF1(+) non può essere primitivo!
 - es.: negativo a tutti marcatori d'organo (compreso TTF1) ma p40(+):
 - si consideri che non si conoscono i marcatori di tutti gli organi;
 - non essendo p40 un marcatore d'organo, si può solo dire che è Ca squamoso a meno di non avere altre notizie anamnestiche;
 - es.: CDX2(+) ma colonscopia negativa, anamnesi negativa: è adenoCa enterico del polmone, primitivo;
 - es.: ER(+) e anamnesi positiva di tumore alla mammella ER+ (70% dei casi);

Organo	Marcatore d'organo
Tiroide	TTF1; PAX8
Colon, metaplasie intestinali di stomaco	CDX2
Rene	PAX8
Urotelio (vescica)	GATA3
Genitale femminile	PAX8
Mammella	GATA3; recettore estrogeni
Prostata	PSA

PRIMITIVO

- la classificazione puramente morfologica piccole VS non-piccole cellule è obsoleta, ma ancora usata inizialmente perché:
 - SCLC (Ca neuroendocrino) esclude indicazione chirurgica;
 - NSCLC:
 - se pz operabile (N<2, M=0), prima si opera e poi si fa ICH (ho molto materiale);
 - se pz non operabile, si fa ICH e analisi molecolare;
- classificazione completa quindi è attualmente la combinazione di 3 analisi:
 1. morfologica;
 2. immunistochimica: TTF1, p40, sinaptofisina;
 3. molecolare (vedi dopo): EGFR, ALK e K-RAS;

APPROFONDIMENTO SU ANALISI MOLECOLARE

- generalità:
 - neoplasia insorge per accumulazione progressiva di migliaia di mutazioni;
 - la sequenza delle mutazioni non è random ma segue una scaletta che va in parallelo con la progressione tumorale istologica:
 - precoce: perdita di oncosoppressore su cr.3p (presente anche in epitelio normale di fumatori, predispone all'effetto "field cancerization");
 - tardive: TP53, KRAS;
- l'analisi molecolare è indicata solo in Ca metastatico o localmente avanzato, non in squamoso né altri NSCLC (eccetto giovane non fumatore);
- mutazioni fondamentali ricercate (sono più frequenti in donne asiatiche non fumatrici):

- EGFR (30% adenoCa):
 - recettore con gene su cr 7, che attiva proliferazione cellulare;
 - mutazioni esoni 19 (delezione), 20 (T790M, mancata risposta a terapia mirata), 21 (puntiforme);
- ALK (5% adenoCa – mutualmente esclusiva con EGFR):
 - tirosin-kinasi con gene su cr 2p, attiva via RAS-RAF a valle di EGFR;
 - spesso gene di fusione EML4-ALK;
- KRAS:
 - se mutato, esclude presenza mutazione EGFR e ALK;
 - consente di evitare terapia anti-EGFR che non funzionerebbe;

STADIAZIONE NEOPLASIA MALIGNA

- clinica:
 - TC total body o TC-PET (con FDG, preferita perché dà informazioni metaboliche);
 - se sospetto di tumore è > N1 (N1 = interlobari + ilari ipsilaterali) devo effettuare stadiazione patologica per confermare la non operabilità (N>1 o M≠0 non sono operabili);
- patologica (prelievo materiale linfonodale):
 - mediastinoscopia: molto invasiva ma permette stadiazione vera, togliendo completamente i linfonodi da analizzare;
 - EBUS-TBNA (*endobronchial ultrasound - transbronchial needle aspirate*):
 - consente di operare il 30% dei pz considerati inoperabili (N>1) alla TC-PET;
 - si passa per vie bronchiali identificando con la sonda il linfonodo captante alla PET;
 - si associa spesso a ROSE (*rapid on-site examination*) che ne aumenta la sensibilità:
 - il patologo è presente in sala per valutare direttamente se il materiale raccolto è linfonodale, e se è sufficiente per fare (poi) diagnosi; ciò avviene se riscontro:
 - linfociti e istiociti (con pigmento antracotico);
 - epitelio bronchiale (perché attraversiamo la parete bronchiale);
 - la diagnosi è successiva:
 - linfonodo metastatico presenta cellule epiteliomorfe e nuclei ipercromici;
 - attenzione perché se epitelio bronchiale che ho raccolto è alterato (perdita dell'orletto a spazzola) può simulare la presenza di metastasi linfonodale!

TERAPIA

- chirurgica (30%):
 - dà speranza di guarigione;
 - operabilità è condizionata da:
 - età del pz e funzionalità respiratoria residua;
 - stadiazione TNM:
 - T: qualunque T (ma non deve aver infiltrato strutture limitrofe es. pericardio?);
 - N: deve essere < N2 (quindi non oltre N1 = interlobari + ilari omolaterali);
 - M: deve essere M0;
 - (secondo il raggruppamento, sono operabili fino allo stadio IIB, mentre lo stadio III dipende da N ed M);
 - può essere: resezione atipica, lobectomia, pneumonectomia;
- medica (70%) :
 - per tutti i N>1 o ≠M0;
 - neo-adiuvante (pre-chirurgia), adjuvante (post) o palliativa (70% - pz inoperabile);
 - si basa su:
 - target therapy (immunoterapici, inibitori TK):
 - anti-EGFR; *gefitinib* ed *erlotinib*;
 - ALK mutato (*crizotinib*);
 - chemioterapia: SCLC (cisplatino+ etoposide), NSCLC (cisplatino + gemcitabina);
 - radioterapia.

CASO CLINICO

- M 65 aa in PS con aumento del peso e edemi;
- cirrosi epatica etilica scompensata;
- TC addome: nodulo polmonare 18 mm → TC torace:
 - nodulo è 22 mm;
 - linfonodo controlaterale → **sospetta neoplasia N3**;
- EBUS-TBNA del linfonodo con citoincluso:
 - regioni sospette sotto epitelio, possibile adenoCa o comunque NSCLC;
 - è quindi metastasi controlaterale → **terapia medica palliativa**;
- ricerca istotipo:
 - ICH: **TTF1(+)** → **adenoCa**;
 - molecolare: EGFR(wildtype), ALK(wt);
- terapia: chemioterapia.

MAMMELLA

GENERALITÀ

- lesioni della mammella sono prevalentemente femminili (per quelle maschili vedi alla fine);
- cancro mammella è 1° cancro femminile, 2° per mortalità dopo polmone;
- risultato di richieste valutazioni per noduli da parte di pz:
 - 10% cancro;
 - 90% benigne: 30% non lesioni, 40% fibrocistica, 7% fibroadenoma, 13% altre benigne;
- si possono presentare:
 1. alterazioni fibrocistiche: non proliferative, proliferative;
 2. processi infiammatori;
 3. neoplasie: non-Ca e Ca;

1. ALTERAZIONI FIBROCISTICHE

- 40% dei consulti;
- più comune alterazione nella donna pre-menopausa;
- probabile conseguenza di variazioni ormonali del ciclo mestruale;
- comprendono alterazioni varie che si presentano prevalentemente con cisti e fibrosi;
- suddivisibili in:

Alterazioni fibrocistiche		40% noduli	Morfologia	RR di Ca
1. Non proliferative		++	- aumento dello stroma, dilatazione duttale e formazione di cisti multifocali, spesso bilaterali, da <1 a 5 cm. - epitelio: metaplasia apocrina (benigna): cellule grandi, nuclei piccoli ipercromici - stroma attorno a cisti: tessuto fibrotico compresso, infiltrato linfocitico.	non correlate a rischio di Ca (RR<2).
2. Proliferative	Iperplasia epiteliale	+	- epitelio normale di dotti/lobuli ha due strati: luminale e mioepiteliale; se più di due strati, si parla di iperplasia: - modesta, moderata o marcata (a seconda di quanto occupa il lume); - può presentare: fenestrazioni, escrescenze papillomatose, microcalcificazioni; se - se aspetto atipico → <u>iperplasia duttale/lobulare ATIPICA</u> : simile ma non pienamente "Ca lobulare in situ" (coinvolge meno della metà degli acini di un lobulo, LCIS oltre la metà);	aspetto tipico: RR=2 iperplasia atipica: RR= 5
	Adenosi sclerosante	--	- importante perché simile a lesioni maligne; - macro: massa dura-gommosa; - micro: adenosi (proliferazione di piccole ghiandole) con normale epitelio bistratificato con cellule mioepiteliali; fibrosi marcata distorce il lume facendolo somigliare a cordoni cellulari; - dd con Ca duttale infiltrante (epitelio atipico).	RR=2

- Rischio di Ca associato ad alterazioni fibrocistiche:
 - minimo: alterazioni non proliferative, metaplasia apocrina, iperplasia modesta;
 - aumentato 2x: iperplasia non atipica, adenosi sclerosante;
 - aumentato 5x: iperplasia duttale/lobulare atipica.

2. PROCESSI INFIAMMATORI

- clinicamente si presentano con dolore acuto;
- non aumentano il rischio di Ca;
- mastite acuta:
 - prevalentemente durante prime settimane di allattamento, per infezione da *Stafilococcus aureus* (tramite fissurazioni);
- necrosi lipidica:
 - generalmente segue un trauma;
 - lesione è circondata da reazione fibrotica che evolve in cicatrice o cisti;

3. NEOPLASIE

NON-CARCINOMATOSE

Istotipo	%	Clinica	Morfologia	Evoluzione
(1) Fibroadenoma	7%	- F 30-40aa, - massa solitaria solida e mobile; - può ingrandirsi in gravidanza e regredire dopo menopausa;	- bifasico: composto di stroma fibroblastico ed epitelio (in realtà solo lo stroma è clonale); - non iperplasia epiteliale (epitelio bistratificato), intatta membrana basale;	- Benigno. - può ingrandirsi in gravidanza e regredire dopo menopausa;
(2) Papilloma intraduttale	3%	- F 20-50 aa - possibile secrezione sierosa o ematica dal capezzolo	- F pre-menopausa: papilloma solitario, centrale (vicino capezzolo) < 1cm, sviluppo in uno dei dotti principali; - F più giovani: multipli, in periferia; - epitelio bistratificato.	- benigno. - tipologia periferica, F giovani, associata a malignità. - terapia: microdochetomia (rimozione del dotto).
(3) Tumore filloide ("fogliaceo")	1%	- F 40-50 aa, benigno se più giovani. - massa solida in rapida evoluzione;	- bifasico: stroma neoplastico si organizza in proiezioni fogliacee, coperte di epitelio;	- 60% benigno - 10% borderline; - 30% maligno (10% metastatico); - terapia è escissione;

CARCINOMA

EPIDEMIOLOGIA

- lifetime-risk: 1/8 → 40.000 diagnosi/anno in Italia ;
- mortalità: 20-30% → 10.000 morti/anno (2° dopo Ca polmone);
- fattori di rischio:
 - età: picco a 80aa, 75%>50aa, 5%<40aa;
 - ambientali: 5x in US rispetto a Giappone;
 - familiarità: parente di 1° grado (1-9x, massimo se pre-menopausale e bilaterale);
 - storia mestruale: menarca < 12aa, menopausa > 55aa (<2x);
 - parità: 1° figlio dopo 30 (2x) oppure dopo 35 aa (3x, = nulliparità),
 - neoplasia della mammella: proliferativa (<2x), con atipia (5x), Ca lobulare in situ (10x);
 - obesità, terapia estrogenica (non contraccettiva), fumo, alcol, terapia con radiazioni ionizzanti entro 30aa;

PATOGENESI

- influenze ormonali (eccesso di estrogeni rispetto a progesterone):
 - si tratta di maggior esposizione a lungo termine ad estrogeni rispetto a progesterone;

- estrogeni >> progesterone è situazione caratteristica di molti fattori di rischio: obesità, storia mestruale, parità, terapia sostitutiva, tumori ovarici funzionanti;
- estrogeni stimolano produzione fattori di crescita tra cui TGFalfa, PDGF, FGF;
- alterazioni genetiche:
 - HER2/NEU:
 - oncogene amplificato in 30% dei Ca invasivi (associato a prognosi scarsa);
 - in combinazione con ER, consente classificazione in 4 SOTTOTIPI MOLECOLARI:

	ER-	ER+
HER2/NEU-	Basal-like	Luminal A
HER2/NEU+++	HER2/NEU+, ER-	Luminal B

1. luminale A: ER+, HER2/NEU-;
 2. luminale B: ER+, HER2/NEU iperespresso;
 3. HER2/NEU+, ER-;
 4. basal-like: ER-, HER2/NEU-;
- altre: RAS e MYC;
 - BRCA1 (cr17) o 2 (cr13):
 - oncosoppressori mutati in 30% di Ca ereditari, non frequenti in sporadici;
 - maggior parte di portatori sviluppa Ca entro i 70aa;

CLASSIFICAZIONE E MORFOLOGIA (tabella altro file)

1. NON INVASIVI:

- in situ, non hanno ancora superato membrana basale ma possono evolvere in invasivi;
- non danno masse palpabili;

(1) duttale (DCIS, *Ductal Ca In Situ*):

- morfologia:
 - riempie e distorce i dotti;
 - istologicamente molto vario, grading determinato dal grado nucleare:
 - può essere basso (monomorfo), medio o alto (pleomorfo);
 - spesso calcificazioni → importanza mammografia: proporzione di Ca riscontrati in questo stadio: 5% in assenza di screening, 40% in presenza di screening;
- prognosi:
 - senza terapia: 30% progressione maligna;
 - terapia (97% sopravvivenza):
 - chirurgica: mastectomia semplice + radioterapia;
 - tamoxifen e aromatasi per evitare rischio ricorrenza;
- Paget del capezzolo:
 - essudato crustiforme unilaterale sulla cute del capezzolo;
 - deriva da estensione del DCIS lungo i dotti lattiferi (cioè sono cellule neoplastiche che raggiungono la cute);
 - nel 50% dei casi DCIS sottostante è diventato invasivo;

(2) lobulare (LCIS)

- morfologia:
 - si espande ma non altera i lobuli;
 - istologicamente: cellule uniformi, nuclei monomorfi, spesso vacuoli di mucina;
 - mai calcificazioni → mammografia non incide su prognosi;
- prognosi:
 - senza terapia: 30% Ca invasivo, sia lobulare che duttale, anche controlaterale perché è sia precursore diretto (→ Ca invasivo lobulare) che marker di aumentato rischio di Ca;
 - terapia:
 - di solito: chemioprevenzione con tamoxifen e stretto follow-up clinico-radiologico;
 - raramente: mastectomia bilaterale profilattica;

2. INVASIVI (infiltranti, hanno superato membrana basale):

(1) Ca duttale invasivo:

- 80% degli invasivi;
- generalmente associato a DCIS, raramente LCIS;
- macro: massa densa (reazione desmoplastica) palpabile e visibile radiograficamente;
- morfologia: eterogenea, più o meno anaplastica;
- genetica: 2/3 esprimono recettori estrogeni e progesterone, 1/3 iperesprimono HER2/NEU;

(2) Ca lobulare invasivo:

- 15% degli invasivi;
- morfologia identica a LCIS, cui 2/3 sono associati;
- infiltrazione dovuta a perdita di E-caderine;
- generalmente dà massa palpabile, ma può essere clinicamente silente;
- 10-20% dei casi multicentrici e bilaterali;
- metastasi tipiche: LCR, GI, ovaio, utero, midollo osseo;
- genetica: 100% esprimono ER e PR; non iperesprimono HER2/NEU;

SEGUONO VARIANTI SPECIALI

CON OTTIMA PROGnosi ECCETTO "INFIAMMATORIO"

(3) Ca "infiammatorio":

- clinica: mammella eritematosa e edematosa, dolorosa al tatto, senza masse palpabili;
- morfologia: Ca scarsamente differenziato, infiltrante diffusamente gli spazi linfatici, causa ostruzione e blocco del deflusso linfatico (linfedema);
- prognosi scarsa: 50% a 5 anni;

(4) Ca midollare:

- raro, < 1%;
- clinica: massa palpabile indolente, dd clinica con fibroadenoma;
- morfologia: massa ben circoscritta costituita da fogli di cellule anaplastiche grandi, con forte infiltrato linfoplasmacitico;
- genetica: detto triplo negativo: ER-, PR-, HER2/NEU-;

(5) Ca colloide (mucinoso):

- raro;
- clinica: massa palpabile indolente, dd clinica con fibroadenoma;
- morfologia: massa ben circoscritta, gelatinosa per iperaccumulo mucina in sede extracellulare;
- genetica: ER+, PR+, HER2/NEU-;

(6) Ca tubulare:

- raramente palpabili, 10% di Ca invasivi <1cm riscontrati in screening;
- morfologia: tubuli ben formati con nuclei a basso grado;
- prognosi eccellente;
- genetica: ER+, PR+, HER2/NEU-.

CLINICA

- sito: 50% in quadrante superiore laterale, 20% centrali;
- evidenza clinica di Ca:
 - senza screening: da pz o medico quando è 2-3 cm; nel 50% sono già presenti metastasi linfonodali regionali (ascellari);
 - segni clinici della massa tumorale:
 - adesione ai muscoli pettorali → diventa fissa al torace;
 - adesione alla cute sovrastante → retrazione del capezzolo;
 - blocco del drenaggio linfatico → linfedema localizzato (pelle "a buccia d'arancia");
 - con screening mammografico:
 - scoperto quando è in media 1 cm; solo 15% ha metastasi linfonodali;
 - DCIS spesso rilevato prima di trasformazione in Ca duttale invasivo;
- metastasi:

- linfatica e ematogena;
- via linfatica:
 - quadranti esterni e centrale → linfonodi ascellari;
 - quadranti mediali → linfonodi lungo a.mammaria interna (metastasi a distanza);

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

MAMMOGRAFIA E ANALISI CITO-ISTOLOGICA

- se la mammografia evidenzia lesione dubbia è necessaria un'analisi ulteriore;
- analisi cito-istologica:
 - utile per programmare successivo iter;
 - è sempre di campionamento, ovvero dipende totalmente dal campione prelevato;
 - è sempre passibile di upgrading, con frequenza diversa a seconda della metodica: ossia, in un eventuale intervento chirurgico successivo, il Ca può risultare di grado superiore;
 - può basarsi su tecniche citologiche o istologiche:
- 1. citologia agoaspirativa:
 - aghi sottili, 23-27G;
 - se si rileva DCIS, si va ad intervento chirurgico (che facilmente porterà ad upgrading vista la ridotta quantità di materiale citologico);
- 2. tecniche microistologiche: (l'unico svantaggio sono le tempistiche ed i costi maggiori);
 1. Core-needle biopsy (CNB):
 - pistola semiautomatica con ago 14G;
 - è necessario pungere più volte per avere diversi prelievi;
 2. Vacuum-assisted biopsy (VAB):
 - ago spesso 11G;
 - si punge una sola volta, poi si può ruotare e scavare nel tessuto;
 - la quantità di materiale è 10x superiore per un 11G-VA rispetto a 14G- non VA;
 - riduce del 20% l'upgrading del Ca dopo chirurgia:
 - con CNB upgrading è 40-50%;
 - con VAB è 10-30%;

LESIONI CON POTENZIALE MALIGNO INCERTO (B3)

- generalmente vengono così diagnosticati il 10-15% dei casi di biopsia;
- il problema fondamentale è l'intervento successivo: chirurgia o no?
 - Dipende dal valore predittivo positivo dell'esame (p.malattia/esame positivo):
 - a VR è circa 14% → se operassi tutte, 86% degli interventi non servivano;
- lesioni B3 sono molto eterogenee, vanno quindi sottoclassificate:
 - iperplasia duttale atipica → chirurgia;
 - atipia piatta, lesioni papillari senza atipie, radial scar senza atipie → follow up;
 - neoplasie lobulari → caso per caso;

NODULECTOMIA E ANALISI DEL PEZZO OPERATORIO

- l'intervento consente di analizzare il pezzo operatorio, con obiettivo:
 - diagnostico: in caso di diagnosi incerta (B3, B4, C3, C4) tramite analisi cito-istologica;
 - terapeutico: in caso di diagnosi di Ca (B5 o C5), con finalità:
 - terapeutico-predittiva: utile per la scelta della terapia successiva;
 - terapeutico-prognostica (non predittiva): pz già sottoposta a terapia neoadiuvante;
- esame istologico standard (colorazione EE):
 - rappresenta l'insieme dei fattori prognostici;
 - si basa su colorazione e sezioni sagittali (cranio-caudali) di 4 mm e valuta:
 1. radicalità dell'intervento: si valuta la distanza tra lesione e margini di resezione; in caso non siano liberi, si procederà chirurgicamente con allargamento o mastectomia; non è possibile valutazione completa dei margini in estemporaneo;

2. istotipo: poco rilevante (ma vedi classificazione), interessa soprattutto il grading;
 3. diametro: TNM considera il diametro maggiore dei 3 (altezza, larghezza, profondità);
 4. GRADING: si basa su 3 fattori: **presenza di tubuli, atipia e mitosi**;
 5. invasione vascolare: non è sinonimo di metastasi ma di cellula presente in un vaso;
 6. status linfonodale: linfonodo sentinella (tracciante + istologia intraoperatoria);
- indagini ICH e molecolari:
 - rappresentano i fattori predittivi (della risposta alla terapia, perché sono associati a farmaci);
 - ER, PR:
 - recettori nucleari per estrogeni e progesterone, che se stimolati attivano proliferazione cellulare ed inibiscono apoptosi;
 - il recettore per progesterone è dipendente da quello per estrogeni (praticamente non esistono tumori PR+ e ER-);
 - tumore è definito positivo se >1% di cellule esprime il recettore;
 - HER2/NEU:
 - recettore transmembrana che dimerizza attivando Ras e Akt;
 - l'iperespressione è dovuta quasi sempre ad amplificazione genica (90%) (-ISH), nel 10% a iperespressione proteica (ICH);
 - si valuta con due metodiche:
 - FISH o SISH (argentina): valuta le copie di gene, deducendo se si tratta di amplificazione (↑geni, =centromeri) o di polisomia (↑geni e ↑centromeri);
 - ICH: valuta l'espressione proteica;
 - Ki67: è più che altro un fattore prognostico, ma il confine prognostico/predittivo è sfumato in quanto i due si sovrappongono (es. Ki67 elevato è anche più sensibile a terapia);

TERAPIA MEDICA

- terapia possibile:
 - chemioterapia:
 - 1^a scelta in triplo negativi, 2^a in ER+/HER2-, 3^a scelta in ER+/HER2+;
 - target therapy:
 - ER, PR+:
 - LH-RH: (pre-menopausa), riduce estrogeni circolanti per feedback negativo;
 - inibitori di aromatasi: (post-menopausa) riduce conversione androgeni surrenali in estrogeni (post-gravidanza maggior parte di estrogeni derivano da conversione);
 - tamoxifene (Nolvadex): modulatore negativo, si lega a ER richiamando co-repressori;
 - HER2/NEU+:
 - anti-HER2: trastuzumab (Herceptin): Ig monoclonale che inibisce gli effetti dell'iperespressione del recettore HER2/neu legandosi al recettore e quindi impedendo l'attivazione di Akt; attivando p27 (oncosoppressore); attivando citotossicità cellulo-mediata Ig-dipendente;

PROGNOSI

- 1) TNM:
 - T:
 - in situ: > 90% a 5aa;
 - invasivi <2cm: 87% a 5aa; considera il diametro maggiore (H, L, spessore);
 - N:
 - linfonodi ascellari:
 - linfonodo **sentinella** (identificato con tracciante, poi analizzato in estemporanea) negativo: > 80% a 5aa;
 - sentinella positivo per macrometastasi → svuotamento ascellare e staging:
 - > 16 linfonodi positivi: < 50% a 5aa;

- si definiscono macrometastasi (>2mm, impatto negativo su prognosi), micro (2-0.2mm) o cellule isolate (nessun impatto);
- M: metastasi a distanza (ematogene):
 - possono essere presenti (10%) anche se linfonodo sentinella è negativo, per altre vie (linfatica mammaria interna, ematogena);
 - raramente curabili ma chemio può prolungare sopravvivenza (15% a 5aa);
- 2) valutazione istologica:
 1. istotipo (da migliore a peggiore):
 - Ca tubulare, midollare e mucinoso > duttale > infiammatorio;
 2. grading (G1-G3):
 - si basa su 3 parametri: formazione di **tubuli**, **conta mitotica** e **grado nucleare** (atipia);
 - per ben differenziati (più tubuli = più differenziato), prognosi è molto migliore;
 - mediamente differenziati hanno prognosi a 20aa come scarsamente differenziati;
- 3) presenza di recettori ormonali: utile per prevedere risposta a terapia con tamoxifene (Nolvadex);
 - 80% se ER+ e PR+;
 - 25-45% se solo ER+;
 - 10% se assenti;
- 4) iperespressione HER2/NEU:
 - da amplificazione genica;
 - determinabile con ICH (valuta proteine) o FISH (valuta numero di copie geniche);
 - importante per prevedere risposta a trastuzumab (Herceptin), Ig monoclonale che si lega al recettore e ne inibisce la funzione.

NEOPLASIE NON EPITELIALI e METASTASI

- sarcoma, angiosarcoma, linfoma;
- metastasi più frequenti da melanoma;

PATOLOGIE MAMMELLA MASCHILE

- il tessuto mammario è minimo;
- le patologie più frequenti sono ginecomastia e carcinoma;

GINECOMASTIA

- causata da eccesso assoluto o relativo di estrogeni;
- eziologia:
 - cirrosi epatica (inabilità di metabolizzare estrogeni);
 - altre: Klinefelter, steroidi anabolici, farmaci;
 - para-fisiologica in pubertà, età molto avanzata;
- morfologia: ipertrofia del connettivo e iperplasia epiteliale;
- clinica: rigonfiamento subareolare in entrambe le mammelle;

CARCINOMA

- raro, 1% di quelli femminili, tipicamente età avanzata;
- comportamento clinico invasivo:
 - infiltra rapidamente la parete toracica e la cute sovrastante;
 - 50% ha interessamento linfonodale o metastasi alla diagnosi.

RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA

- si definisce come:
 - assenza di Ca invasivo nel parenchima mammario;
 - assenza di metastasi linfonodali.

CERVICE UTERINA

INFIAMMAZIONI (CERVICITE)

- comuni, si presentano con leucorrea;
- si distinguono infettive da non infettive, ma è difficile per la presenza di flora commensale;
- più comuni cause infettive:
 - Chlamydia trachomatis: 40% dei casi di infezioni trasmesse per via sessuale;
 - Ureaplasma;
 - Trichomonas;
 - Candida;
 - Neisseria;
 - HSV-2 (possibile infezione fatale del neonato).

NEOPLASIA

GENERALITÀ

- carcinomi cervicali sono causati da ceppi oncogenici di HPV che causano lesioni precancerose intraepiteliali (CIN) da cui derivano (dopo decenni) il 95% dei Ca;

Tipologia Ca cervicale	%
Ca squamoso	75%
AdenoCa e Ca adenosquamoso	20%
Ca neuroendocrino a piccole cellule	5%

- la sede tipica è la “zona di trasformazione”, epitelio colonnare esposto in pubertà che va incontro a metaplasia squamosa;
- Pap-test identifica soprattutto Ca squamoso e adenosquamoso.

ANATOMIA CERVICE:

- è costituita da stroma ed epitelio;
- l'epitelio cervicale è di due tipi:
 - colonnare in endocervice:
 - si introflette creando ghiandole;
 - produce muco;
 - squamoso in esocervice, in cui si individuano 3 strati:
 - strato basale: proliferante;
 - strato intermedio;
 - strato superficiale: cellule **molto differenziate**, con **ampio citoplasma e nucleo molto ridotto** (il contrario avviene nella neoplasia);
- in pubertà:
 - la giunzione va incontro ad eversione portando l'epitelio colonnare in esocervice;
 - l'epitelio colonnare esposto va incontro a metaplasia squamosa creando la **z.d.t.**;
- HPV ha tropismo per le cellule squamose immature (basali) della zona di trasformazione;
- fattori di rischio per CIN (cervical intraepithelial neoplasia) e Ca invasivo (95% deriva da CIN):
 - 1° fattore di rischio: infezione persistente con ceppi HPV ad alto rischio;
 - alterazioni immunologiche locali dovute a:
 - precoce inizio attività sessuale;
 - multipli partner o partner che ha avuto multipli partner;
 - immunosoppressione (fumo, HIV);
- nell'uomo la zona interessata dalle lesioni, è quella di transizione tra uretra e glande (fossa navicolare);

HPV

- infetta cellule squamose basali di zona di trasformazione, liberando il ciclo cellulare;

- esprime oncoproteine E6 ed E7 che inattivano rispettivamente **p53** ed **Rb**(→ p16);
- infezione è generalmente transitoria e non produttiva (HPV è eliminato dall'ospite);
- si riconoscono diversi genotipi:

Genotipi HPV	#	Comportamento	Lesioni	Prognosi
Basso rischio	6,11	rimangono in forma episomale	Condilomi e coilocitosi	NON evolvono in lesioni ad alto grado (a meno che derivino da genotipi ad alto rischio)
Alto rischio	16, 18	si integrano in genoma ospite	CIN (70% da 16 e 18)	1° fattore di rischio per Ca

- in infezione produttiva HPV è riscontrabile con metodi molecolari;
- né infezione né CIN sono sufficienti per progredire a Ca: ciò dipende da status ormonale ed immunologico dell'ospite, concomitanti infezioni, altre mutazioni somatiche;

CIN

- lesione precancerosa intraepiteliale da cui derivano (dopo decenni) il 95% dei Ca;
- incidenza massima CIN è 30aa, Ca è 45aa;
- all'interno delle CIN, le più sensibili al Pap-test sono le Squamous Intraepithelial Lesions;

CIN	Morfologia e inquadramento SIL	Koilocitosi	Prognosi
I	displasia di basso grado che coinvolge il 1/3 inferiore dell'epitelio. Koilocitosi superficiale (alone chiaro attorno al nucleo). (L-SIL)	Presente, superficiale	Regredire (60%), Persistere (30%) o Evolvere (10%) in CIN II e III
II	displasia di medio grado, estesa al 1/3 medio. Nuclei grandi e eterocromatici, ritardo nella maturazione dei cheratinociti (mitosi). (HSIL)	Possibile, superficiale	Regredire (30%), Persistere (60%) o Evolvere (10%) a 10aa in Ca
II	displasia di alto grado estesa a tutti gli strati: eterogeneità cellulare e nucleare, mitosi. (HSIL)	Assente	

SCREENING – Pap TEST

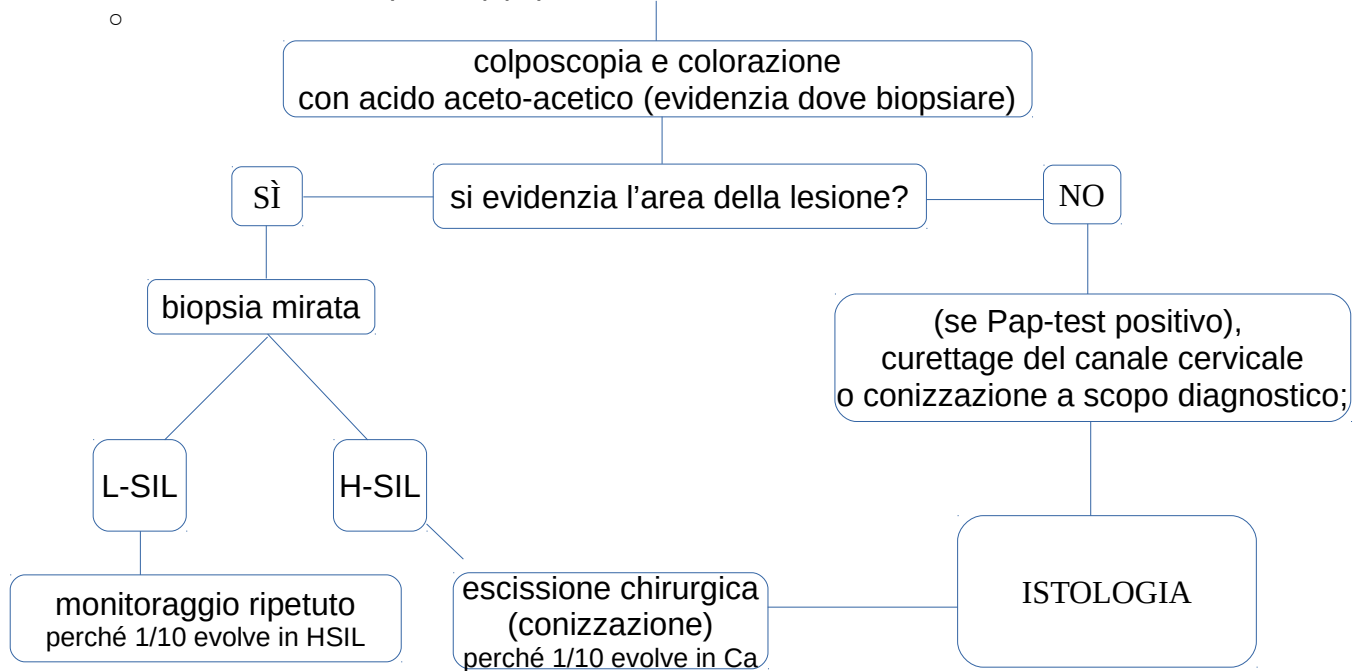
- il Papanicolau test si basa su prelievo a livello di zona di trasformazione;
- ha ridotto mortalità per Ca cervicale (non è più tra 10 cause di morte per cancro in F);
- ha maggiore sensibilità per Ca squamoso e adenosquamoso;
- tramite una spatola si preleva il materiale che è poi fissato;
- il materiale è conservato solo nel caso di alterazioni (LSIL o HSIL);
- si fanno due valutazioni:
 - Morfologica (esame citologico):
 - rileva alterazioni displastiche molto prima di esame macroscopico;
 - valuta sia le cellule squamose che quelle ghiandolari:

Valutazione morfologica cellule	Tipo di alterazione	
Squamose	Lesioni (SIL: Squamous Intraepithelial Lesions)	L-SIL: low-grade H-SIL: high-grade
	Anomalie (ASC)	ASC-US: di significato incerto ASC-H: ad alto rischio
Ghiandolari	ACG-NOS: atipie di significato incerto, reattivo o maligno ACG: atipie probabilmente maligne (nuclei irregolari ipercromici); AIS: adenoCa in situ; AdenoCarcinoma.	

- Molecolare (2 tecniche):

Valutazione molecolare	Caratteristiche	Dettagli
Pirosequenziamento	più generico : verifica la presenza di HPV ed il suo genotipo	esistono circa 100 ceppi di HPV, 40 specifici per lesioni ginecologiche, tra cui quelli ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 35, 56)
Ibridazione in situ (-ISH)	più specifico , tramite sonde: valuta l'infezione da parte di ceppi specifici ad alto rischio, tralasciando gli altri.	distingue se è avvenuta integrazione o se HPV è in fase episomale (non nucleare).

ITER IN PRESENZA DI Pap test (+) quindi ALTERAZIONI SQUAMOSE O GHIANDOLARI:



ISTOLOGIA

- istotipo di Ca: squamoso, adenosquamoso, adenoca;
- grading: da G1 (basso) a G3 (elevato) a seconda di distanza dalla norma;
- staging: da 0 (in situ) a IV (infiltra vescica, intestino o metastasi nodi a distanza);
- invasioni vascolari;
- margini di resezione;

CARCINOMA

- causati da ceppi oncogenici di HPV che possono portare a:

Tipologia Ca cervicale	%
Ca squamoso	75%
AdenoCa e Ca adenosquamoso	20%
Ca neuroendocrino a piccole cellule	5%

- progressione di L-SIL:
 - 10% a H-SIL, di cui 10% a Ca; quindi 1% evolve a Ca secondo storia naturale;
 - dipende da fattori dell'ospite: fumo, mutazioni LKB (fosforila AMPK), altre infezioni (HIV);
- Ca infiltrante:
 - squamoso: distrugge la membrana basale e infiltra lo strato sottostante;
 - adenoCa: nello stroma si presentano ghiandole normali e ghiandole neoplastiche;
- clinica di Ca invasivo:
 - solitamente in donne che non hanno mai fatto Pap test o molto remoto;

- è sintomatico: metrorragia, leucorrea, dispareunia, disuria;

STAGING e PROGNOSI

Stadio	% (alla presentazione)	Estensione	Sopravvivenza a 5aa
0		Ca in situ	100%
I	50%	confinato a cervice	85%
II	30%	confinato all'utero	65%
III	20%	infiltra annessi, vagina, o metastasi loco-regionali: linfonodi pelvici-paraortici;	35%
IV	<5%	infiltra vescica, retto o metastasi a distanza: linfonodi inguinali, intra-addominali	7%

VACCINO HPV

- si fa in pubertà, idealmente prima dell'inizio dell'attività sessuale;
- copre ceppi che causano condilomi (6, 11) e genotipi ad alto rischio di Ca (16, 18);
- non copre tutti i ceppi;
- protegge da Ca dell'ano e da Ca orofaringeo HPV-correlato;

CORPO UTERINO

ANATOMIA

- è composto da mucosa endometriale e tessuto muscolare liscio sottostante (miometrio);

CICLO OVULATORIO E CORRISPONDENZE ENDOMETRIALI

- fase follicolare-proliferativa (primi 14 gg):
 - dipende da FSH ed estrogeni (da follicolo);
 - culmina con l'ovulazione per effetto LH su follicolo maturo;
 - proliferazione ghiandole tubulari (mitosi stromali ed epiteliali - epitelio pseudostratificato);
 - nuclei allungati, citoplasma più chiaro verso la superficie;
- fase luteale-secretiva:
 - dipende da progesterone prodotto da corpo luteo;
 - inizia con la comparsa di vacuoli sub-nucleari, culmina con edema stromale;
 - può essere datata abbastanza precisamente;
 - termina con la fase pre-deciduale (cellule anfofile e di maggiori dimensioni);
 - se non è avvenuta fecondazione l'endometrio si sfalda (menorragia);
 - sono presenti cellule infiammatorie, linfociti e granulociti;

ALTERAZIONI ENDOMETRIALI FISIO-PATOLOGICHE

- fenomeno di Arias-Stella:
 - endometrio estremamente atipico, correlato a stimolazione HCG da parte di sinciziotrofoblasto (quindi progesterone da corpo luteo), che consiste in:
 - ipertrofia e vacuolizzazione cellulare;
 - pleomorfismo, ipercromasia e ingrandimento nucleare;
 - proiezioni papillari epiteliali nel lume;
 - è tipico di endometrio ipersecretivo gravidico che deve sostenere la fase istiotrofica (non vascolare) dell'embrione, ma può essere presente in altri siti (tube, endocervice, vagina, cisti ovariche, sempre dovuto a stimolazione ormonale);
 - è benigno, ma la forte atipia impone diagnosi differenziale con neoplasia endometriale:
 - Ki67 è negativo (non mitosi);
 - p53 negativo;
 - *fenomeno a carico delle cellule epiteliali secretive delle ghiandole endometriali, dovuto all'incremento della stimolazione muco-produttiva indotta dall'HCG della futura placenta del concepito.*
In altre parole, l'HCG prodotto dalla futura placenta, in particolare da una parte di questa, il sinciziotrofoblasto, stimola le ghiandole presenti nell'endometrio (la mucosa uterina) ad incrementare di numero (iperplasia ghiandolare gestazionale) ed a secernere muco, glicogeno ed altri prodotti atti a nutrire l'embrione dal momento del suo arrivo in utero (grosso modo al 7° giorno dalla fecondazione) fino ai primi giorni del suo impianto (8° - 12° giorno circa) (fase istiotrofa dell'embrione), prima cioè che l'embrione stesso stabilisca con il sistema vascolare materno quel contatto e quelle relazioni anatomiche e funzionali che gli permetteranno l'ulteriore sviluppo (fase emotrofa dell'embrione) attraverso la circolazione utero-placentare.
Nella reazione di Arias-Stella, frequente nelle gravidanze extra-uterine, i nuclei delle cellule ghiandolari della mucosa endometriale appaiono iper-cromatici. In seguito a raschiamento uterino per aborto, l'assenza di villi coriali ed il fenomeno di Arias-Stella fanno propendere per due possibili ipotesi:
a) aborto precoce, prima dell'impianto della blastocisti; b) aborto di una gravidanza in sede anomala (extra-uterina).
- terapia ormonale:
 - contraccettivi: estro-progestinici;
 - progestinici per leiomiomi sintomatici;
- endometrio misto:
 - importante evidenziare un'eventuale presenza di dissociazione maturativa (aree proliferanti alternate ad aree secretive);
- atrofia endometriale:
 - possibile in menopausa;
- disfaccimento endometriale anovulatorio:
 - è assente la fase secretiva, continua la proliferazione (quadro quasi iperplastico) cui segue uno sfaldamento anomalo con presenza di microtomi di fibrina nei vasi.

ALTERAZIONI NON PROLIFERATIVE

Le più comuni alterazioni uterine non proliferative sono:

- endometrite;
- endometriosi,
- sanguinamento uterino anomalo.

ENDOMETRITE

- si differenzia in:
 - acuta:
 - associata a:
 - revisione di cavità uterina dopo parto/aborto;
 - infezione da *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*;
 - predomina infiltrato neutrofilico;
 - cronica:
 - associata a:
 - malattia infiammatoria pelvica;
 - stenosi del canale cervicale da parte di polipi, miomi o dispositivi intrauterini;
 - ritenzione di componente ovulare;
 - predomina infiltrato linfoplasmacitico con riscontro di plasmacellule che dovrebbero essere assenti;
- tubercolosi causa endometrite granulomatosa (pz immunocompromessi o emigrati da zone endemiche).
- Clinica:
 - febbre, addominalgia, alterazioni del ciclo, infertilità.

ENDOMETRIOSI

- presenza ectopica (esterna ad endometrio) di ghiandole e stroma endometriale;
 - se il sito è il miometro, è detta adeno-miosi: la reazione infiammatoria causa ipertrofia miometriale e quindi un utero globoso, sovradimensionato, con parete ispessita;
 - è frequentemente multifocale;
 - interessa:
 - (++) strutture pelviche: ovaie, cavo del Douglas, legamenti uterini, tube;
 - (+) aree intra-peritoneali più distanti;
 - (-) raramente: linfonodi, polmoni, cuore, muscolo scheletrico, ossa;
- colpisce il 10% delle donne in età fertile, ed il 30-50% delle donne con infertilità;
- in parte misconosciuta perché può dare solo sintomi GI;
- teorie patogenetiche:
 - mestruazione retrograda: parte dell'endometrio percorre la tuba e raggiunge la pelvi impiantandosi nel peritoneo parietale o viscerale;
 - metaplasia o presenza di staminali con differenziazione alterata;
 - metastatizzazione per via ematica (venosa) o linfatica;
- il tessuto ectopico (endometrioso):
 - a differenza di quello endometriale esprime elevati livelli di:
 - PGE2 (mediatori infiammatori)
 - attività aromatasica, quindi elevata produzione di estrogeni;
 - risponde agli stimoli ormonali come quello uterino causando sanguinamento, che evoca risposta infiammatoria e proliferazione muscolare;
- conseguenze:
 - anatomo-istologiche:
 - formazione di masse marrone-rossastre fino a 2 cm che possono confluire, oppure noduli o polipi (possono simulare neoplasie del colon distale);

- adesione tra le strutture pelviche (per organizzazione delle raccolte di sangue) quindi chiusura delle fimbrie tubariche, distorsione degli ovidotti, cisti ovariche (cisti “cioccolato” per degenerazione del sangue);
- predispone ad insorgenza di cancro dell’ovaio:
 - l’evoluzione sembra essere: endometriosi → neoplasia sieromucinoso borderline → carcinomi epiteliali (mucinoso tipo sieromucinoso);
 - alla base comune sta la mutazione dell’oncosoppressore PARP;
- cliniche:
 - infertilità per adesioni e danni ad ovaie e ovidotti;
 - dismenorrea e dolore pelvico severo per sanguinamento intrapelvico e adesioni;
 - dispareunia, disuria, dolore alla defecazione (convolta sierosa uterina, vescicale, retto);
 - se colpisce l’uretere può causare fibrosi quindi occlusione e atrofia renale;
- diagnosi istologica con presenza di almeno 2 delle seguenti:
 - ghiandole endometriali;
 - stroma endometriale (CD10+ con immunohistochimica);
 - emosiderina (pigmento) in accumulo di macrofagi che conferiscono colore bruno alla lesione (cisti “cioccolato”);
- Terapia:
 - medica: inibitori di aromatasi, inibitori COX2;
 - chirurgica se terapia medica non efficace;

SANGUINAMENTO UTERINO ANOMALO

- è ragione frequente di biopsia endometriale;
- può essere dato da:
 - menorragia: sanguinamento eccessivo durante il ciclo;
 - metrorragia: sanguinamento al di fuori del ciclo;
 - sanguinamento post-menopausale;
- cause più probabili:
 - polipi endometriali;
 - leiomiomi;
 - iperplasia endometriale;
 - carcinoma endometriale;
 - endometrite;
- in assenza di lesione organica, si definisce “sanguinamento uterino disfunzionale”;
- per ogni età le cause più probabili sono:
 - stadio pre-puberale:
 - pubertà precoce di origine ipotalamica, ipofisaria o ovarica;
 - pubertà ed età pre-menopausale:
 - cicli anovulatori:
 - eziologia: disfunzione ipotalamica, ipofisaria, tiroidea; lesioni ovariche producenti estrogeni; malnutrizione, obesità, patologia debilitante, stress severo;
 - causano proliferazione e disfacimento endometriale anomali per eccesso di estrogeni rispetto al progesterone: epitelio iperplastico-cistico, stroma scarso;
 - età riproduttiva:
 - complicanze di gravidanza: aborto, gravidanza ectopica, patologia trofoblastica;
 - proliferazioni:
 - leiomioma sottomucoso: interferisce con normale sviluppo dell’endometrio;
 - adenomiosi;
 - iperplasia endometriale; polipo: costituito da ghiandole e stroma con vasi a parete spessa (non arteriole spirali); è campionato in toto perché alcune alterazioni possono riguardare solo una parte di esso; è frequentemente benigno;
 - Ca endometriale;
 - endometrite:

- acuta, spesso deriva da revisione di cavità uterina dopo parto/aborto;
- cronica, associata a malattia infiammatoria pelvica o stenosi del canale cervicale da parte di polipi, miomi o dispositivi intrauterini; a livello microscopico si riscontrano plasmacellule, che dovrebbero essere assenti;
- età post-menopausale:
 - proliferazioni.

ALTERAZIONI PROLIFERATIVE DEL CORPO DELL'UTERO

- le più comuni proliferazioni sono:
 - polipi endometriali;
 - iperplasia endometriale;
 - Carcinoma endometriale;
 - neoplasie del muscolo liscio;

Alterazioni proliferative del corpo dell'utero		Età tipica	Prognosi	
Polipi endometriali	sessile, generalmente emisferica, con diametro 0.5-3 cm	perimenopausale	raro rischio di progressione maligna	
Iperplasia endometriale	proliferazione endometriale eccessiva (è generalizzata, non un polipo)	perimenopausale	precursore del Ca endometriale-endometrioides (mutazione PTEN)	
Carcinoma endometriale	ENDOMETRIOIDE	80%	perimenopausale > 55aa, raro < 40aa	Dipende da grading e staging.
	SIEROSO	15%	post-menopausale avanzata	Dipende da grading e staging.
	MUCINOSO	5%		Maligno.
	A CELLULE CHIARE			
METASTASI				
Neoplasie del miometrio	PURE	LEIOMIOMA LEIOMIOSARCOMA SMTUMP	30-50% F Età fertile. > 40aa	Non evolve in sarcoma. Maligno: 40% a 5aa. Incerto.
		NODULO STROMALE BENIGNO SARCOMA DELLO STROMA ENDOTELIALE		Benigno. Maligno.
	MISTE	CARCINOSARCOMA		Maligno.

POLIPO ENDOMETRIALE

- lesione sessile, generalmente emisferica, con diametro 0.5-3 cm;
- può sporgere in cavità uterina;
- istologia:
 - epitelio: endometrio simile a basalis, con piccole arterie muscolari (a parete spessa);
 - stroma: è la componente neoplastica, monoclonale (riarrangiamento 6p21);
- frequentemente rilevati in età perimenopausale per sanguinamento anomalo: in tal caso avviene asportazione e analisi;
- raro rischio di progressione maligna;

IPERPLASIA ENDOMETRIALE

- proliferazione endometriale eccessiva (è generalizzata, non un polipo!);
- è causata da eccesso di estrogeni rispetto al progesterone, temporale o assoluto;
- rappresenta un importante precursore del Ca endometriale (tipo endometrioides);
- la severità è correlata con il livello e la durata dell'eccesso estrogenico;
- eziologia dell'eccesso estrogenico:
 - cicli anovulatori tipici del periodo peri-menopausale;

- assunzione prolungata di estrogeni;
- lesioni ovariche funzionali che producono estrogeni (es. ovaio policistico, tumori delle cellule della teca);
- obesità: adipe converte precursori steroidi in estrogeni;
- classificazione:
 - semplice o complessa: in base all'architettura delle ghiandole (non molto rilevante);
 - con o senza **atipia** (parametro rilevante):
 - con atipia, il rischio di progressione a Ca endometrioide va da 20 a 50%;
 - senza atipia, anche l'iperplasia complessa ha un rischio basso (5%) di progressione;
- progressione a Ca endometriale (tipologia endometrioide):
 - in molti casi l'iperplasia presenta mutazioni inattivanti dell'oncosoppressore PTEN, molto frequente nel Ca endometriale endometrioide;
 - nel tempo la proliferazione può quindi divenire indipendente dallo stimolo estrogenico.

CARCINOMA ENDOMETRIALE

- è il più comune cancro delle vie genitali femminili;
- incidenza massima è dopo 55aa, raro sotto i 40aa;
- clinica: sanguinamento uterino anomalo;
- si distingue in istotipo:
 - ENDOMETRIOIDE (80%):
 - associato ad eccesso di estrogeni (può derivare da iperplasia);
 - tipico di età perimenopausale;
 - SIEROSO (15%);
 - associato ad atrofia endometriale;
 - tipico di età post-menopausale avanzata;
 - altri (5%):
 - MUCINOSO;
 - A CELLULE CHIARE;
 - METASTASI DI ALTRE NEOPLASIE: rare, istologia atipica "sporca" con aree di necrosi, positività a marcatori atipici (es. citocheratina), neoplasie in anamnesi.

Ca endometriale	ENDOMETRIOIDE	SIEROSO
Frequenza relativa	80%	15%
Età tipica	Peri-menopausa	Post-menopausa avanzata
Patogenesi	Eccesso estrogeni: obesità, diabete, ipertensione, infertilità, terapia estrogenica.	Mutazione TP53 in contesto di atrofia endometriale.
Mutazioni tipiche (l'inversa è tardiva o rara)	Geni di MMR (s. di Lynch), PTEN (s. di Cowden)	TP53
Morfologia	Esofitico o infiltrante. Forma ghiandole similmente a normale endometrio. Cellule: mucinose, ciliate o squamose. Grading (atipia nucleare, perdita polarità): da I a III in base a differenziazione.	Forma papille ed escrescenze. Cellule: alto grado di atipia.
Prognosi	Con terapia, stadio precoce ha sopravvivenza 90% a 5aa. Forte dipendenza da grading. Senza terapia, dissemina a nodi regionali e a distanza.	Totalmente dipendente da staging post-operatorio e screening citologico dei lavaggi peritoneali (per possibile disseminazione attraverso tube).

- Parametri prognostici:
 - grading:
 - dipende da architettura (fa ghiandole?) e atipia cellulare;
 - importante in Ca endometrioidi e Ca mucinoso;
 - NON importante in Ca sieroso e Ca a cellule chiare (sono sempre elevati-maligni);
 - staging:
 - T0: non infiltra miometrio (in situ);
 - T1: confinato al miometrio (infiltra meno di metà / metà o più);
 - T2: infiltrazione cervicale ma non oltre utero; → linfadenectomia dei tributari, se positivi si estende ai lomboaortici;
 - T3: diffusione loco-regionale: sierosa uterina, annessi, vagina, linfonodi pelvici;
 - T4: infiltrazione vescica o retto o metastasi a distanza (linfonodi inguinali);

- tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI):
 - la MSI è un parametro sensibile ma poco specifico che individua una categoria di Ca endometriali che generalmente:
 - non sono endometrioidi;
 - colpiscono il segmento uterino inferiore;
 - colpiscono donne <50aa senza fattori di rischio;
 - la ricerca di MSI tramite immunohistochimica:
 - si effettua su tutti i tumori:
 - < 50 aa;
 - ≥ 50aa non endometrioidi, nel segmento inferiore, con Ca ovaio concomitante;
 - riguarda 4 proteine coinvolte nel mismatch repair;
 - *MSH2/MSH6* → mutati in forma ereditaria;
 - *MLH1/PMS2* → forme sporadiche, c'è metilazione del promotore del gene.
 - MSI può essere determinata da due situazioni:
 - ipermetilazione epigenetica (sporadica) del promotore di MLH1:
 - è la situazione più frequente (75%);
 - se assente si indirizza ad analisi genetica;
 - sindrome di Lynch (HNPCC - Carcinoma colo-rettale ereditario non poliposico):
 - deriva da mutazione in eterozigosi di geni del mismatch repair (*MSH2* o *MLH1*);
 - causa aumentata suscettibilità al Ca al colon-retto (10x) e in altri distretti (endometrio, ovaio, stomaco, cervello, rene, vie biliari), per la presenza di un unico allele sano (teoria del doppio colpo);
 - il rischio di Ca endometriale è (20x) superiore – 50-60% rispetto a 2-3% – in popolazione generale.

- Ca da metastasi di altre neoplasie:
 - istologia e marcatori atipici:
 - citocheratina se Ca mammella;
 - CDX2 in Ca dello stomaco a cellule disperse;
 - presenza di necrosi e detriti intraghiandolari in tessuto simil-endometriale in Ca colon;
 - clinica non chiara (per età o sintomi);

TERAPIA:

- medica: antiproliferativi, farmaci target per mutazioni specifiche (ancora in studio);
- chirurgica: la scelta della metodica da utilizzare dipende dalla domanda clinica:
 - problema di fertilità: è sufficiente una biopsia endometriale, un frustolo di tessuto;
 - problema di iperproliferazione: curettage o isterectomia;
 - curettage: anche se massivo, l'endometrio si riprende in quanto, essendo la linea tra miometrio ed endometrio festonata, la parte basale delle ghiandole rimane comunque e consente la rigenerazione;
 - isterectomia è sempre da valutare per le conseguenze che comporta.

RUOLO DEL PATOLOGO

- fase pre-operatoria:
 - diagnosi differenziale tra carcinoma e lesioni non-Ca:
 - polipi endometriali;
 - iperplasia: difficile DD con iperplasia complessa con atipie perché il Ca endometrioido non evoca una forte risposta desmoplastica quindi non si evidenzia una linea netta di infiltrazione;
 - metaplasia:
 - può essere fisiologica per il continuo rinnovamento dell'endometrio;
 - tipologia: mucinosa (muco nelle ghiandole, normalmente assente), ossifila (cellule grandi con grande nucleo e nucleolo visibile)
 - la presenza di micro-papille è invece campanello d'allarme per il Ca sieroso;
 - diagnosi di istotipo:
 - endometrioido o non endometrioido;
 - del corpo uterino o della cervice;
 - se indifferenziate: carcinoma o sarcoma;
 - grading e staging (pre-, intra- e post-operatorio);
- stadiazione intraoperatoria:
 - è esame estemporaneo su criostato;
 - sul pezzo operatorio: isterectomia con rimozione degli annessi;
 - serve per:
 - confermare o meno la diagnosi pre-op derivante da curettage;
 - tipo istologico e grading?
 - determinare l'iter chirurgico: è necessaria linfadenectomia? Quanto estesa? I due punti salienti dello **staging** sono:
 - spessore di infiltrazione: è limitato all'endometrio (meno vs oltre metà) → T1
 - interessamento stroma endocervicale → T2 → linfadenectomia;
 - Se oltre l'utero → T3.
 - la linfadenectomia riguarda i primi linfonodi tributari:
 - se negativi, intervento si ferma;
 - se positivi, si passa a linfonodi lomboaortici: il rischio di morbidità aumenta perché sono immersi in adipe perivasale e perineurale, quindi con rischio di: emorragia, incontinenza vescicale, perdita motilità intestinale;
 - il residuo di malattia deve essere minimo o pari a zero, in quanto la successiva chemioterapia non avrebbe efficacia, pertanto deve essere piuttosto radicale;
- fase post-operatoria:
 - referto definitivo: tipo istologico, grading, staging.

NEOPLASIE MESENCHIMALI DEL MIOMETRIO

- possono suddividersi in:
 - pure: del muscolo liscio o dello stroma endometriale (che si approfonda nel miometrio);
 - miste: carcino-sarcomi.

NEOPLASIE PURE

LEIOMIOMA

- neoplasia benigna del miometrio (muscolo liscio) spesso definita "fibroma" (consistenza dura);
- più comune neoplasia femminile, riscontrabile nel 30-50% delle donne in età fertile;
- genetica: monoclonale, associata a riarrangiamenti dei cromosomi 6 e 12, tipici di altre neoplasie benigne come polipi endometriali e lipomi;

- si accrescono per stimolo estrogenico, si riducono dopo menopausa;
- clinica:
 - spesso asintomatici e identificati durante visita di controllo;
 - segno più frequente: menorragia (forte perdita durante ciclo), con o senza metrorragia;
 - se di ampia dimensione possono essere palpati dall'esterno o dare senso di peso;
- morfologia macroscopica:
 - massa dura nettamente circoscritta, grigio-bianca e fascicolata all'osservazione;
 - generalmente multipli, dispersi nel contesto uterino, in sede:
 - intramurale: totalmente interni al miometrio;
 - sottomucosale: raggiungono l'endometrio; possono divenire peduncolati;
 - sottosierosa: possono estendersi verso altri organi e derivarne una vascolarizzazione (detti leiomiomi "parasitici");
 - se a livello del canale cervicale possono essere scambiati per polipi;
- istologia:
 - fasci di muscolo liscio al pari del tessuto miometriale (tessuto vorticoide, fascicolato);
 - possibili fibrosi, calcificazioni o altre alterazioni;
 - varianti benigne di leiomioma:
 - lipo-leiomioma: presenti cellule adipose;
 - mitoticamente attivo;
 - modificato da terapia;
 - bizzarro: atipie citologiche focali in un leiomioma convenzionale;
 - varianti rare più problematiche:
 - leiomioma intravenoso: cresce nei vasi e può metastatizzare (istologia benigna);
 - leiomiomatosi diffusa: molti noduli anche a livello peritoneale;
- evoluzione:
 - non evolvono quasi mai in sarcomi;
 - lesioni multiple non aumentano il rischio di malignità;
- terapia:
 - un tempo si asportavano quasi sempre, oggi si valuta;
 - laparoscopica / laparotomica: miomectomia, isterectomia;
 - embolizzazione dell'arteria uterina;
 - terapia ormonale

LEIOMIOSARCOMA

- neoplasia maligna del miometrio che rappresenta 1% dei cancri uterini;
- insorge in età post-menopausale (o comunque dopo 40aa);
- insorge de novo da cellule mesenchimali miometriali, non da leiomiomi pre-esistenti;
- quasi sempre solitario, aggettante in cavità uterina;
- clinica come leiomioma: forti menorragie con o senza metrorragia;
- morfologia macroscopica facilmente indicativa:
 - massa morbida, emorragica, necrotica;
- istologia:
 - molto varia, da simile a leiomioma ad anaplastica;
 - generalmente simile nel complesso ad un leiomioma ad alta cellularità (vedi DD);
- diagnosi e DD:
 - deve confermare presenza di 3 parametri: necrosi, atipia citologica e attività mitotica;
 - diagnosi differenziale con leiomioma peduncolato:
 - elevata cellularità ed elevato rapporto nucleo/citoplasma (blu);
 - necrosi è di tipo neoplastico (ci sono cellule tumorali vitali intorno ai vasi) e non generalizzata (ischemica, da torsione di leiomioma);
 - trama vascolare più delicata;
- prognosi:
 - non buona, peggiore a seconda di grading e staging (se confinato al miometrio è migliore);
 - tende a metastatizzare per via ematica ai polmoni;

- 40% a 5aa.

SMTUMP (smooth muscle tumor of unknown malign potential)

- varianti “grigie”, tumori leiomuscolari che non riusciamo a classificare come benigni o maligni;
- da tenere presente in quanto apparentemente leiomiomi, ma danno metastasi;
- richiedono lavoro di equipe perché la diagnosi deve essere anatomo-clinica (segni e sintomi, utilizzo farmaci, chemioembolizzazioni), non puramente anatomopatologica;
- il punto fondamentale è che l'isterectomia è un intervento fortemente invalidante in una donna fertile, pertanto va usato con estrema cautela.

TUMORI DELLO STROMA ENDOMETRIALE

- neoplasie mesenchimali che possono essere:
 - nodulo stromale benigno;
 - sarcoma dello stroma endoteliale:
 - di basso o alto grado (infiltrazione del miometrio / invasione vascolare?);
 - indifferenziato: si fa diagnosi per esclusione rispetto a carcino-sarcoma (neoplasia mista epiteliale-mesenchimale, vedi dopo);
- diagnosi differenziale:
 - aspetto spesso polipoide può confondere, perché possibile anche in leiomiomi;
 - istologia può essere molto simile a leiomiomi altamente cellulari;
 - si basa su alterazioni molecolari rilevabili con IHC ;
- istologia:
 - neoplasia blu per alta cellularità e rapporto nucleo/citoplasma;
 - estesa forte rete vascolare;
 - singole cellule avvolte da fibre di reticolina;
 - bande collagenizzate simil-osteoidi;
- prognosi: il peggiore è l'indifferenziato;

NEOPLASIE MALIGNI MISTE

- presentano duplice componente:
 - epiteliale (ghiandole – carcinoma);
 - mesenchimale (stroma – sarcoma):
 - può essere omologa (propria dell'utero) ovvero leiomiosarcoma;
 - può essere eterologa, ad es. condrosarcoma;
- tendono ad occupare la cavità uterina;
- evoluzione: maligni.

PLACENTA E PATOLOGIE DELLA GRAVIDANZA

- le patologie della gravidanza possono distinguersi in:
 - precoci (1° trimestre - 12^a settimana):
 - aborto spontaneo precoce;
 - gravidanze extra-uterine;
 - malattie trofoblastiche;
 - tardive:
 - aborto tardivo o morte fetale endouterina (MEF);
 - pre-eclampsia;
- altre:
 - vascolari;
 - infettive;
 - infiammatorie;

PATOLOGIE PRECOCI

ABORTO SPONTANEO PRECOCE

- è evenienza frequente:
 - >50% dei concepimenti (gravidanze non rilevate);
 - 10% di gravidanze clinicamente rilevate;
 - % diminuisce con il procedere dell'età gestazionale (1° trimestre è il più a rischio);
- cause:
 - anomalie cromosomiche, endocrinologiche, immunologiche o infettive;
 - alterazioni uterine che rendono difficile l'impianto o lo sviluppo della placenta, tra cui:
 - neoplasie: leiomiomi, polipi;
 - esiti di traumi;
- clinica:
 - dal secondo aborto clinico in poi la paziente viene indagata per ricercare la base organica;
- ruolo del patologo nell'esame del materiale abortivo (es. da raschiamento uterino):
 - verificare presenza di villi coriali / trofoblasto:
 - se positiva, se c'è stata una gravidanza uterina valutare particolari fattori:
 - decidua: normale alterazione dell'endometrio, indotta da ormoni placentari;
 - cellule trofoblastiche;
 - villi coriali: eventuale edema/fibrosi;
 - modificazioni tipo Arias-Stella dell'endometrio ipersecretivo;
 - emazie nucleate (fetal!) nei capillari dei villi, la cui percentuale cambia a seconda dell'epoca gestazionale (fase emotrofa);
 - se negativa, posso confermare sospetto di gravidanza ectopica (es. tubarica) in particolar modo in presenza di fenomeno di Arias-Stella;
 - escludere malattia trofoblastica;

GRAVIDANZA ECTOPICA

- si verifica in 1% gravidanze, la sede tubarica è la più frequente;
- causa:
 - anatomica (50%): flogosi cronica, fibrosi, endometriosi, neoplasia della tuba, aderenze pelviche da interventi pregressi, che ostacolano il decorso dell'ovocita,
 - sconosciuta (50%);
- storia naturale di gravidanza tubarica:
 - inizialmente simile a gravidanza intrauterina:
 - impianto – non sempre, e formazione di tessuto placentare – spesso va incontro a necrosi;
 - ritardo mestruale;
 - aumento dei valori sierici e urinari di ormoni placentari che causano sviluppo di endometrio gravidico (ipersecretorio e deciduale) – nel 50% dei casi;

- penetrazione della parete della tuba;
- rottura della tuba: causa emoperitoneo / emoperitoneo con quadro di addome acuto e possibile shock;
- clinica:
 - simile a gravidanza normale fino a rottura della tuba;
 - emoperitoneo dà quadro di addome acuto e possibile shock emorragico;
- terapia:
 - escissione chirurgica in laparoscopia;

MALATTIE TROFOBLASTICHE GESTAZIONALI

- molto diverse tra loro e per la maggior parte rare;
- producono tutti alti livelli di hCG, il quale è un indice di risposta alla terapia;
- non portano mai a sviluppo dell'embrione tale da evidenziare suoni cardiaci;
- si suddividono in 3 categorie a seconda dell'invasività:
 - MOLA IDATIFORME:
 - più frequenti <20aa e > 40aa;
 - massa di villi corionici con epitelio molto atipico;
 - forma una struttura edematosa e cistica simile a grappoli d'uva;
 - si distingue in:
 - COMPLETA:
 - la più frequente, 1 caso su 2000 gravidanze;
 - incompatibile con embriogenesi, non può contenere parti fetali;
 - patrimonio genetico è solo paterno: ovocita anucleato fecondato da due spermatozoi (o spermatozoo diploide);
 - cariotipo di cellule dei villi è quindi diploide (46,XX o XY);
 - villi corionici sono TUTTI anormali:
 - molto grandi, edematosi (idropici), patologici;
 - assenti le emazie nucleate segno della presenza di un embrione;
 - evoluzione:
 - 10% ricorrono dopo curettage;
 - 10% sono invasive;
 - <3% rischio di un successivo coriocarcinoma;
 - PARZIALE:
 - compatibile con sviluppo embrionale molto precoce;
 - patrimonio genetico deriva da fecondazione di un ovulo normale da parte di due spermatozoi (o spermatozoo diploide);
 - cariotipo è triploide (69, XXY);
 - villi corionici sono PARZIALMENTE anormali: non tutti idropici, possono contenere globuli rossi fetali (nucleati);
 - MOLA INVASIVA:
 - è mola completa con forte invasività locale: si approfonda in miometrio causando potenzialmente rotture ed emorragie anche fatali;
 - non dà metastasi a distanza;
 - CORIOCARCINOMA:
 - estremamente aggressivo;
 - può derivare da:
 - epitelio corionico → 100% suscettibile a chemioterapia;

- cellule gonadiche totipotenti (tumore a cellule germinali) → prognosi scarsa;
- raro in Paesi occidentali (1:300.000), molto più frequente in Africa (1:2000);
- origine:
 - 50% da mola idatiforme completa;
 - 25% dopo aborto;
 - 25% dopo gravidanza normale;
- clinica:
 - metrorragie con tonalità rosso-marrone;
 - livelli molto elevati di hCG;
 - assenza di masse uterine (tipiche di mola);
- morfologia:
 - massa primitiva è completamente necrotica e può sfuggire all'analisi (metrorragia);
 - dà metastasi precoci per via ematica (polmone, reni, encefalo);
 - non forma villi corionici ma trofoblasti e sinciziotrofoblasti cuboidali altamente anaplastici;
- prognosi:
 - curabile con chemioterapia se di origine corionica, al contrario di germinale;
 - diversa prognosi si spiega con presenza antigeni paterni (in coriocarcinoma) che vengono attaccati da sistema dell'ospite.

PATOLOGIE TARDIVE

ABORTO TARDIVO

- si verifica entro il 2° trimestre;
- stillbirth o morte fetale se prima del periodo di possibile sopravvivenza del feto;
- detto morte fetale endouterina (MEF) se dopo la 22^a settimana (feto potrebbe sopravvivere);
- generalmente l'eziologia è infettiva;

PATOLOGIE DEL TERZO TRIMESTRE

- derivano da danneggiamento molto esteso della placenta, che ha una grande riserva funzionale;
- hanno generalmente eziologia:
 - vascolare:
 - infarti;
 - aterosclerosi;
 - ematomi;
 - infettiva:
 - per via ascendente (microbiota commensale):
 - più frequenti, soprattutto batteriche (ma anche Candida e Mycoplasma) associate a rottura prematura delle membrane;
 - in acuto danno una corio-amniosite con infiltrato neutrofilico, edema e congestione;
 - per via ematogena:
 - più rare, sia batteriche (Listeria, Toxoplasma, Sifilide, TBC) che virali (CMV, HSV);
 - colpiscono soprattutto i villi placentali;
 - se transplacentali, danno nel feto il complesso TORCH (toxoplasma, other, rubella, CMV, HSV): deficit di accrescimento, ritardo mentale, cataratta, anomalie cardiache, ecc.
 - strutturale e coinvolgere:
 - il villo terminale;
 - il cordone ombelicale:
 - arteria ombelicale singola;
 - alterata lunghezza: può dare problemi di nodi;
 - anomalie di inserimento:
 - normalmente è centrale, ma può essere paracentrale o marginale;

- se inserzione è velamentosa (vasi ramificano nelle membrane) la resistenza vasale alla compressione è ridotta;
- le membrane:
 - possono presentare un'alterata inserzione, infezione, ecc.

PRE-ECLAMPSIA ed ECLAMPSIA

- sviluppo di ipertensione, proteinuria ed edema nel 3° trimestre, intorno a 24^a e 25^a settimana;
- più frequente in primipare >35aa;
- sintomi: dolore addominale, crisi convulsive;
- patogenesi:
 - deficit del rimodellamento delle pareti muscolo-elastiche delle arterie spirali (normalmente invase dai trofoblasti che le convertono in sinusoidi);
- conseguenze:
 - infarti placentali da ipoperfusione prolungata;
 - ipertensione per ridotta produzione endoteliale di prostaciline (PGI₂) e PGE₂;
 - ipercoagulabilità per aumentata produzione di TXA₂;
- alterazioni placentali rilevabili:
 - infarti;
 - maturazione prematura dei villi corionici (edematosi, ipovascolari);
 - necrosi fibrinoide con accumulo di macrofagi schiumosi (aterosi acuta).

ESAME PLACENTARE

- avviene per eventi avversi della gravidanza, che possono riguardare:
 - la madre:
 - pre-eclampsia;
 - diabete;
 - emorragie da sospetto distacco di placenta: spesso forma un ematoma retroplacentare che può causare un parto pre-termine;
 - infezioni;
 - il feto:
 - morte prenatale o perinatale (da 1 mese prima a 1 mese dopo il parto, da noi è circa il 5 per 1000);
 - malformazioni cromosomiche o ritardi di crescita gravi;
 - asfissia acuta alla nascita;
 - il parto in sé:
 - liquido amniotico tinto da meconio;
 - tracciati anomali nel pre-parto;
- metodologia:
 - prelievi: 4 su cordone, 2 su membrane, 4 a tutto spessore;
- correlazioni tra anomalie placentari e patologie:
 - in qualsiasi patologia perinatale potrebbe essere implicata la placenta;
 - è essenziale rilevarle per poter spiegare o inquadrare successivi deficit (es. paralisi cerebrali) per i quali potrebbe essere chiamato in causa solo l'intervento ostetrico-ginecologico durante il parto;
 - in caso di morte intrauterina per causa ignota, l'autopsia viene eseguita in centri di riferimento regionale (Padova o Milano) ai fini di studiare patologie dello sviluppo.

OVAIO

- possiamo avere masse para-fisiologiche (cisti) oppure neoplasie;

CISTI

- cisti follicolari e luteali sono estremamente comuni;
- sono spesso multiple e sub-serosali;
- tipicamente 1-1.5 cm di diametro, quando raggiungono 3-4 cm possono venire avvertite;
- contengono fluido sieroso che può comprimere e portare ad atrofia l'epitelio interno;
- possono essere funzionali;
- se si rompono possono causare emorragia intraperitoneale quindi addome acuto.

OVAIO POLICISTICO

- molteplici follicoli cistici che producono androgeni ed estrogeni in eccesso;
- spesso emerge in adolescenti o giovani donne che si presentano con:
 - oligomenorrea, irsutismo, infertilità, talvolta obesità;
- livelli ormonali:
 - ↑ androgeni, ↑LH, ↓FSH;
- morfologia ovarica:
 - capsula fibrotica ispessita;
 - numerose cisti subcorticali di 1-1.5 cm rivestite di cellule della granulosa con teca interna iperplastica;
 - assenza di corpi lutei;
- patogenesi:
 - eccessiva produzione di androgeni → conversione in estrogeni da adipe periferico;
 - eccesso estrogeni → inibizione rilascio FSH.

*³ PCOS da sistematica:

– patologia comune la cui diagnosi è posta se sono confermati almeno 2 dei seguenti 3 aspetti:

1) oligo/an-ovulazione: valutabile tramite:

- irregolarità ciclo mestruale: parametro specifico (segnala con buona certezza una disfunzione ovarica) ma non sensibile (15% PCOS danno cicli regolari);
- se ciclo è regolare, si misura il progesterone in fase luteale (7gg pre-mestruazione): se elevato, significa che ovulazione è avvenuta.

2) ovaio micropolicistico:

- è valutabile con ecografica transvaginale in fase follicolare (assenza di follicolo dominante o corpo luteo);
- presenza di almeno 12 follicoli con diametro 9-12 mm;
- volume ovarico > 10 mL;
- non è patognomonico di PCOS (è presente in 25% delle donne);

3) iperandrogenismo:

- eccesso di attività degli androgeni, può essere definito dal punto di vista:
 - clinico: crescita peli terminali in sedi maschili (irsutismo), valutabile secondo scala di Ferringham-Gallway;
 - biochimico: aumentata frazione libera di testosterone, che normalmente è legato da SHBG (ridotta da iperinsulinemia) e albumina; tuttavia, dal punto di vista laboratoristico la diagnosi si rivela errata nel 30% dei casi;

– la combinazione di tali fattori determina 3 diversi fenotipi di PCOS:

- 1) classico: 70%, anovulazione + iperandrogenismo +/- ovaio micropolicistico;
- 2) normoandrogenico: 15%, anovulazione + ovaio micropolicistico;
- 3) ovulatorio: 15%, iperandrogenismo + ovaio micropolicistico;

– alterazioni cliniche:

- dismenorrea (70%),
- iperandrogenismo (70%),
- infertilità (40%);
- sindrome metabolica:

– è definita come la compresenza di almeno 3 dei seguenti 5 aspetti:

- 1) girovita ≥ 94 (M) o ≥ 80 (F) cm;
- 2) TG > 150 mg/dL;

- 3) HDL < 40 (M) o < 50 (F) mg/dL;
 - 4) BP >130/85;
 - 5) glicemia ≥ 100 mg/dL;
- a pari età è presente in proporzione molto più elevata rispetto alla popolazione generale (es. 30-39 anni, 60% in PCOS, 15% in controllo);
- resistenza insulinica, iperinsulinemia (70%), obesità (50%).

NEOPLASIE OVARICHE

- epidemiologia:
 - 8^a causa di cancro femminile;
 - 5^a causa di mortalità per cancro;
- classificazione è secondaria a presenza di 3 tipi cellulari (3 gruppi+2):

TIPI CELLULARI DI ORIGINE	% totale	% su Ca
1. epitelio ovarico (*vedi paradosso PAX8+): <ul style="list-style-type: none"> • sieroso (75%); • mucinoso (5%); • endometrioidi (10%); • a cellule chiare (5%); • altri (5%); 	70%	90%
2. cellule germinali: <ul style="list-style-type: none"> • primitive, che non differenziano: seminoma/disgerminoma; • totipotenti: <ul style="list-style-type: none"> ◦ teratoma (da strutture embrionali); ◦ coriocarcinoma/tumore del sacco vitellino (strutture extraembrionali); 	20% (praticamente solo teratoma)	< 5%
3. cellule stromali/dei cordoni sessuali: <ul style="list-style-type: none"> • fibroma (4%) • tumore a cellule della granulosa di tipo adulto (1%) • delle cellule di Sertoli o Leidig; 	<10%	< 5%
ALTRE NEOPLASIE	< 5%	< 5%
metastasi		
lesioni simil-tumorali: cisti follicolari, corpo luteo, cisti endometriosica		

- clinica (alla fine):
 - cellule primitive che non si differenziano ulteriormente → seminoma/disgerminoma;
 - cellule totipotenti:
 - teratoma (strutture embrionali);
 - coriocarcinoma/tumore del sacco vitellino (strutture extraembrionali)

1. NEOPLASIE DELL'EPITELIO OVARICO

- rappresentano il 70% delle neoplasie e il 90% dei cancri dell'ovaio;
- fattori di rischio:
 - nulliparità;
 - ereditarietà: 5% sono forme familiari, quasi sempre da mutazioni germinali di BRCA1 (lifetime risk di cancro ovarico 30%, in età più precoce) e BRCA2 (rischio minore);
 - mutazioni sporadiche: non frequentemente da BRCA1 o BRCA2 (< 10% dei casi, ma nel 50% dei casi si ha "brac-ness", vedi dopo);
- patogenesi (il paradosso delle neoplasie epiteliali ovariche):
 - la cellula di origine non è propria dell'ovaio – non si sono trovati i precursori – ed è sempre PAX8+, marcatore dei tessuti di origine mülleriana: utero, tube, 1/3 superiore della vagina;
 - la cellula di altra origine (es. tubarica) trova ambiente favorevole a livello dell'ovaio;
 - è possibile classificare le neoplasie epiteliali ovariche in 2 categorie secondo l'aggressività:

Tipo	Crescita	Diagnosi	Istologia	Origine
Tipo 1	lenta	in fase iniziale	Ca sieroso a basso grado	Tuba
			Neoplasia mucosa	Cellula germinale
			Neoplasia mucosa e di Brenner	Cellula transizionale
			AdenoCa endometriode, Ca a cellule chiare, AdenoCa sieromucoso	Endometriosi
Tipo 2	esplosiva (p53-)	in fase tardiva	Ca sieroso ad alto grado	Tuba: spesso in tuba si riscontra STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma), che si ipotizza essere la lesione precursore del Ca sieroso ad alto grado dell'ovaio (identico morfologicamente e molecolarmente a quello della tuba, il quale rappresenta il 70% dei Ca tubarici primitivi (1% di neoplasie ginecologiche);

- classificazione biologica "classica":
 - benigne: di solito cistiche (cistadenoma), se con componente stromale (cistadenofibroma);
 - a basso potenziale maligno: cancro di basso grado con limitato potenziale invasivo;
 - maligne: cistiche (cistadenocarcinoma) o solide (carcinoma);
- classificazione morfologica (tabella semplificata, vedi estesa):

Tipo	%	Morfologia	Specifiche	Genetica e dd	Prognosi
1. sieroso	75%	cisti ovoidali fino a 40 cm, plurisetate se grandi, piene di fluido sieroso, con papille che protrudono nel lume	A basso grado (75%) (benigni, 60%, 30-40aa, e borderline, 15%)	KRAS, BRAF o ERBB2 (-)	Ottima
			Ad alto grado (25%) (maligni, 45-65aa)		
2. mucinoso	5%	cisti a contenuto mucoso, generalmente più grandi e plurisetate di neoplasie cistiche,	80% benigni (30-40aa), 10% borderline, 10% maligni (45-65aa): malignità suggerita da penetrazione della sierosa e dello stroma e da aree di stratificazione cellulare, crescita solida, atipia. Ulteriore classificazione: - tipo INTESTINALE: - tipo SIEROMUCINOSO:	75% dei casi sono K-Ras mutate diagnosi differenziale con metastasi (++) tipo intestinale): (tumore di Krukenberg); - tipico di metastasi: bilateralità, <10cm, aspetto multilobulare, stadio >1a	- subdolo - migliore di sierosi, ma dipende da staging più che da istotipo
3. endometriode	10%	struttura solida o cistica con ghiandole tubulari simil-endometriali;	età media 55aa associazioni: - 40% con endometriosi (45aa); - 20% sincrone con Ca endometriode dell'endometrio;	PTEN = Ca endometriode endometrio	Maligno.
4. a cellule chiare	5%	tipico endometrio secretivo con modificazioni tipo Arias-Stella	50-70aa associazione >50% con endometriosi ovarica ed extra-ovarica		Maligno: 5% totale neoplasie, 10% cancro;
5. Altri	5%	Di Brenner: raro, solido, unilaterale; Morfologia: solido, stroma abbondante con nidi di epitelio transizionale simil-urotelio			

1) SIEROSO (75%):

- epidemiologia:
 - la più frequente neoplasia/cancro epiteliale;
 - 60% benigni (30-40aa), 15% bassa malignità, 25% maligni (45-65aa);
- morfologia:

- strutture cistiche ovoidali che possono raggiungere 40 cm, plurisetate se grandi, piene di fluido sieroso, con papille che protrudono nel lume;
- classificazione:
 - a basso grado:
 - deriva da lesioni borderline; ha progressione lenta; KRAS, BRAF o ERBB2 (-);
 - 25% bilaterali; superficie esterna regolare; rivestiti internamente da epitelio colonnare monostrato, spesso ciliato; papille non prominenti con corpi psammomatosi (concrezioni calcifiche) agli apici;
 - ad alto grado: è il più frequente carcinoma ovarico;
 - possono derivare da carcinoma intraepiteliale tubarico;
 - superficie irregolare nodulare; papille prominenti, pluristratificate; epitelio anaplastico, altamente atipico e mitotico, che tende a invadere l'asse delle papille e lo stroma; presenza di necrosi;
 - da mutazioni TP53 (96%):
 - missenso: proteina non utilizzabile, si accumula in citoplasma quindi risulta iperespressa ad IHC;
 - nonsenso: non espressa quindi nulla ad IHC;
 - mutazione BRCA1:
 - mutato in quasi tutte le forme familiari e in 20% di sporadici;
 - come p53 è regolatore negativo del ciclo cellulare;
 - agisce nel sistema di ricombinazione tra omologhi (HR);
 - si definisce BRCA-ness ("bracness") la perdita di BRCA o di un altro gene della HR:
 - avviene nel 50% dei Ca sierosi ad alto grado;
 - consente utilizzo di PARP-inibitori:
 - farmaci che bloccano PARP, sistema di riparazione del DNA;
 - le cellule "bracness" quindi non vengono riparate e non sopravvivono;
 - prognosi:
 - ottima per basso grado (benigni e borderline);
 - molto scarsa per alto grado (maligni), dipendente da staging:
 - 70% a 5aa se confinati ad ovaio;
 - 10% a 10aa se capsula penetrata;

2) MUCINOSO (5%):

- simile a sieroso, ma cellule sono mucinose;
- epidemiologia:
 - 80% benigni (30-40aa), 10% borderline, 10% maligni (45-65aa);
- morfologia:
 - strutture cistiche a contenuto mucoso, generalmente più grandi e plurisetate di neoplasie cistiche;
 - raramente bilaterali (spesso invece tumore di Krukenberg-secondarietà mucinosa da adenoCa gastrointestinale- dà lesione ovarica mucinosa bilaterale);
 - malignità: suggerita da penetrazione della sierosa e dello stroma e da aree di stratificazione cellulare, crescita solida, atipia;
 - nel 75% dei casi sono K-Ras mutate;
 - ulteriore suddivisione:
 - tipo INTESTINALE: vera neoplasia mucinosa dell'ovaio; cellule simili a quelle delle cripte dello stomaco o del colon; potrebbe essere metastasi;
 - tipo SIEROMUCINOSO:
 - legata ad endometriosi, epitelio simile a endocervice;
 - secondo la prof. è una forma borderline divenuta francamente atipica;
- diagnosi differenziale con metastasi (++ tipo intestinale):
 - sempre escludere primitivo gastrointestinale; spesso rimossa appendice;
 - maturazione paradossa può far maturare metastasi di adenoCa bilio-pancreatico in neoplasie ovariche primitive di basso grado (tumore di Krukenberg);
 - % di primitività è scesa al 3% perché si classifica meglio;

- tipico di metastasi: bilateralità, <10cm, aspetto multilobulare, stadio >1a;
- prognosi:
 - subdolo, va fatto campionamento secondo schema codificato perché sono molto grandi e possono contenere diversi gradi di atipia;
 - migliore di sierosi, ma dipende da staging più che da istotipo;

3) ENDOMETRIOIDE (10%):

- epidemiologia:
 - 10% del totale;
 - età media 55aa;
 - associazioni:
 - 40% associato con endometriosi (età media 45aa);
 - 20% sincro con Ca endometrioide dell'endometrio (di cui non è metastasi ma nasce indipendentemente, condividendo mutazioni di base – PTEN – probabile effetto campo);
- morfologia:
 - struttura solida o cistica con ghiandole tubulari simil-endometriali;
 - 30% bilaterale: importante dd con metastasi;
- generalmente maligni;

4) A CELLULE CHIARE (5%):

- epidemiologia:
 - 5% del totale ma 10% dei cancri ovarici;
 - età media 50-70aa;
 - associazione >50% con endometriosi ovarica ed extra-ovarica;
- morfologia: tipico endometrio secretivo con modificazioni tipo Arias-Stella: nuclei grandi, citoplasma chiarificato, cellule che protrudono nel lume ghiandolare; tipiche di endometrio ipersecretivo gravidico ma possono persistere dopo gravidanza o aborto;

5) DI BRENNER:

- raro, solido, unilaterale;
- morfologia: solidi, stroma abbondante con nidi di epitelio transizionale simil-urotelio;

2. NEOPLASIE DELLE CELLULE GERMINALI

- il più frequente è il teratoma, gli altri sono secondari;
- possono derivare da:
 - cellule primitive che non si differenziano ulteriormente → seminoma/disgerminoma;
 - cellule totipotenti:
 - teratoma (strutture embrionali);
 - coriocarcinoma/tumore del sacco vitellino (strutture extraembrionali);
- TERATOMA DELLE CELLULE GERMINALI
 - 1) epidemiologia:
 - 20% dei tumori ovarici;
 - 90% benigni, <10% maligni (< 20aa, malignità diminuisce con aumentare età);
 - 2) tipologie:
 - benigno (maturo), detto "cisti epidermoide";
 - clinica:
 - massa ovarica cistica unilaterale <10cm in donna giovane;
 - riscontro accidentale radiografico spesso per foci di calcificazione (es. denti);
 - morfologia:
 - cistico, rivestito di epidermide, pieno di secrezione sebacea;
 - ricco di annessi cutanei o altri tessuti derivanti da tutti 3 foglietti embrionali: peli, osso, cartilagine, epitelio bronchiale;
 - evoluzione:

- torsione in 15% dei casi → emergenza chirurgica;
- progressione a Ca squamoso in 1%;
- maligno (immaturo):
 - clinica:
 - massa ovarica prevalentemente solida, >10cm, età media 18aa;
 - morfologia:
 - solido, con elementi indifferenziati o minimamente differenziati;
 - presenti necrosi ed emorragia;
 - marker distintivo sono i foci neuroepiteliali immaturi, i più aggressivi, che metastatizzano;
 - prognosi: grading e staging;
- teratoma specializzato (maturo monodermico):
 - tipologia rara dove è presente un singolo tipo cellulare maturo;
 - esempio principale è struma ovarico: tessuto tiroideo ectopico funzionante;

Teratoma delle cellule germinali	Clinica	Morfologia	Prognosi
Maturo (“cisti epidermoide”) 90%	massa ovarica cistica unilaterale <10cm in donna giovane	cistico, rivestito di epidermide, pieno di secrezione sebacea; ricco di annessi cutanei o altri tessuti derivanti da tutti 3 foglietti embrionali: peli, osso, cartilagine, epitelio bronchiale. Sottotipo raro è Teratoma Specializzato (maturo monomorfo): presente un singolo tipo cellulare maturo: esempio principale è struma ovarico (tessuto tiroideo ectopico funzionante).	Benigno. Torsione in 15% dei casi Progressione a Ca squamoso in 1%
Immaturo 10%	massa ovarica solida, >10cm, età media 18aa	solido, con elementi indifferenziati o minimamente differenziati; presenti necrosi ed emorragia; marker distintivo sono i foci neuroepiteliali immaturi, i più aggressivi, che metastatizzano;	Maligno. Dipende da grading e staging;

3. NEOPLASIE STROMALI/DEI CORDONI SESSUALI

- sono molto diverse tra loro;
- le più importanti in diagnosi differenziale sono le neoplasie pure:
 - 1) stromali: fibroma;
 - 2) dei cordoni sessuali: tumore a cellule della granulosa di tipo adulto (producono estrogeni);
 - 3) delle cellule di Sertoli o Leidig (producono androgeni);

1) FIBROMA:

- 4% del totale delle neoplasie ovariche, benigna, tipica di peri-menopausa;
- generalmente non funzionante (a meno che non sia tecoma-fibroma che produce estrogeni);
- può associarsi a due sindromi:
 - di Meig: molto voluminosi, causano ascite o versamento pleurico da compressione;
 - di Gorlin: bilaterali, fibromi nodosi e calcifici;
- morfo-istologicamente simile a leiomioma uterino (cellule fusate fibrose impaccate);

2) TUMORE A CELLULE DELLA GRANULOSA DI TIPO ADULTO

- 1% del totale, tipico di postmenopausa, formato da cellule della granulosa e tecali;
- cellule della granulosa possono essere maligne, ma andamento indolente;
- cellule tecali sono funzionanti, producono molti estrogeni promuovendo Ca endometriale/della mammella;
- morfologia molto varia: piccoli o grandi, con spazi cistici, cellule cuboidali piene di lipidi organizzate a fogli o cordoni; presenti corpuscoli di Call-Exner – patognomonic – che sono cellule della granulosa che somigliano a follicoli;

ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

1) CLINICA:

- diagnosi clinica è difficile perché segni e sintomi compaiono quando tumore è avanzato, eccetto in caso di tumori funzionanti;
- 30% scoperti incidentalmente durante visita ginecologica di routine;
- segni e sintomi possibili:
 - masse grandi: ingombro addominale, alterazioni GI, pollachiuria;
 - masse piccole: torsione del peduncolo → addome acuto; endocrinopatie;
 - metastasi di sierosi maligni causano spesso ascite;
- riscontro massa con esame radiologico (ecografia, RX, TC);
- ricerca dei biomarcatori sierici:
 - CA-125:
 - usato come parametro di risposta alla terapia (elevato in 90% di tumori epiteliali);
 - non usato come screening in donne postmenopausali asintomatiche perché:
 - non elevato in 50% di cancri confinati all'ovaio;
 - elevato in altre condizioni benigne e maligne non ovariche;
 - usato insieme a HE4 (human epididymis) in algoritmo ROMA;
 - altri (secondo prof.):
 - CA-19.9:
 - neoplasie GI: pancreas e colon;
 - CEA:
 - generico, aumenta in molte.
- NON si fa biopsia perché si romperebbe la capsula alterando lo staging;

2) DIAGNOSI (es. caso clinico in corsivo)

- si procede direttamente ad ANNESSIECTOMIA (escissione di ovaio e tuba ipsilaterale);
- si realizza ESAME INTRAOPERATORIO che:
 - sarà orientato da:
 - anamnesi: età, oncologica, familiare; *peri-menopausale* → *non germinale*;
 - stato ovaio controlaterale; *monolaterale* → *primitiva, anche per anamnesi negativa*;
 - tenterà di rispondere alle domande:
 - tipo di lesione;
 - benigna/maligna;
 - primitivo/secondaria.
 - Si basa su:
 - esame macroscopico:
 - mono o bilateralità;
 - aspetto cistico o solido; *cistico*,
 - superficie liscia o irregolare;
 - esame microscopico:
- STAGING:
 - 1: (a) limitato all'ovaio, (b) entrambi gli ovai, (c) penetrazione della capsula;
 - 2: invasione della pelvi;
 - 3: invasione cavità addominale;
 - 4: metastasi a distanza;

3) TERAPIA

- poco successo da anni 70 ad oggi;
- sindrome di Lynch:
 - anche nel Ca ovaio è importante la sindrome di Lynch (HNPCC);
 - Ca ovaio ed endometrio compaiono 10 anni prima di Ca colon;
 - si valutano:
 - MSH2/MSH6 → mutati in forma ereditaria;
 - MLH1/PMS2 → forme sporadiche, c'è metilazione del promotore del gene.

COLON

- polipi sono comuni soprattutto nel colon ma possibili anche in esofago, stomaco e tenue;
- morfologicamente possono essere peduncolati o sessili (non peduncolati);
- biologicamente possono essere:
 - non neoplastici: infiammatori, amartomatosi, iperplastici;
 - neoplastici: adenoma (ha maggior potenziale di progressione in carcinoma);

POLIPY NON NEOPLASTICI

- protrusioni della mucosa causati da aumento della componente:
 - stromale: lipoma, leiomioma, fibroma;
 - epiteliale: infiammatorio, amartomatoso, iperplastico;
- INFIAMMATORI:
 - polipi infiammatori puri sono tipici di “sindrome dell’ulcera rettale solitaria”;
 - patogenesi:
 - mancato rilassamento dello sfintere anorettale ostacola defecazione;
 - ripetuta abrasione e ulcerazione della mucosa rettale della parete anteriore;
 - si forma massa polipoide composta di tessuto infiammatorio e mucosale reattivo;
 - triade clinica:
 - sanguinamento rettale;
 - emissione di muco;
 - infiammazione parete rettale anteriore;
- AMARTOMATOSI:
 - polipi disorganizzati composti di tessuto maturo, uguale al sito dove si sviluppano;
 - possono essere sporadici o componenti di varie sindromi (rari ma vanno riconosciuti per sintomi intestinali ed extra-intestinali associati);
 - esempi più comuni:
 - POLIPOSY GIOVANILE:
 - tipologia più comune di polipi amartomatosi;
 - forme sporadiche e sindromiche (patologia AD) difficilmente distinguibili;
 - clinica: rettorragia in pz <5aa;
 - morfologia lesioni:
 - da 3 a 100 polipi, soprattutto nel retto, che possono protrudere dall’ano;
 - macro: peduncolati, lisci, eritematosi, diametro 3 cm;
 - micro: ghiandole dilatate (possibile displasia), mucina e detriti cellulari nei lumi;
 - patogenesi: mutazione in pathway di crescita cellulare: SMAD4, TGFbeta;
 - prognosi:
 - anemizzazione da emorragie;
 - aumentato rischio di adenoCa gastrico, pancreatico e intestinale;
 - terapia:
 - colectomia;
 - SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS:
 - rara sindrome AD che si presenta in pz di 10-15aa;
 - morfologia lesioni:
 - molteplici polipi, soprattutto in tenue:
 - grandi, peduncolati, lobulati;
 - micro: reti arborescenti di tessuto connettivo e ghiandole (più complesse di polipi giovanili) con epitelio apparentemente normale;
 - iperpigmentazione mucocutanea;
 - patogenesi: 50% ha mutazione ereditaria germinale I-o-f di LKB1/STK11;
 - prognosi:

- aumentato rischio di Ca tiroide, mammella, polmone, pancreas, gonadi, vescica;
- IPERPLASTICI:
 - proliferazioni comuni tipiche di 50-70aa;
 - morfologia:
 - molteplici protrusioni, tra colon sx e retto, spesso all'apice delle creste mucose;
 - macro: < 5mm, lisci, bianchi, nodulari;
 - micro: cellule caliciformi e assorbitive mature molto "affollate";
 - patogenesi: ridotto turnover cellulare e ritardata esfoliazione;
 - prognosi:
 - benigne;
 - da distinguere da adenoma serrato sessile che ha potenziale maligno.

ADENOMA (LESIONE PRE-NEOPLASTICA):

- generalità:
 - definizione: neoplasia epiteliale che forma ghiandole con displasia cellulare;
 - è lesione in sé benigna: la maggior parte non evolve ad adenoCa;
 - è precursore di Ca colon-rettale: da esso derivano la maggior parte degli adenoCa;
 - è comune: 50% adulti a 50aa (M=F);
- screening:
 - tutti gli adulti > 50aa (o 10 aa prima di età della diagnosi ad un familiare);
 - ricerca di sangue occulto e colonscopia;
- morfologia:
 - macro:
 - sito: tende ad essere a sx in APC (FAP e 80% sporadici), a dx in MSI (HNPCC e 10% sporadici);
 - dimensione varia: da 0.3 a 10 cm di diametro;
 - peduncolato o sessile;
 - micro:
 - displasia epiteliale, soprattutto in superficie (escl. adenoma serrato sessile*):
 - nuclei ipercromatici;
 - allungamento cellulare e stratificazione;
 - peduncolo è usualmente rivestito da epitelio normale;
 - classificazione architetturale:
 - tubulare > tubulo-villosa > villosa (all'aumentare delle dimensioni);
 - da sola non definisce rischio;
 - *ADENOMA SERRATO SESSILE:
 - può sfuggire ad endoscopia perché è piatto, non presenta displasia tipica, ma ha potenziale neoplastico tipico di adenoma;
 - è la presentazione tipica di un'alterazione dei meccanismi del mmr (che avviene in 10% dei FAP, 100% HNPCC e in 15% di Ca sporadico del colon);
 - importante diagnosi differenziale con polipo iperplastico;
 - si basa su estensione di architettura serrata:
 - in polipi iperplastici è solo in superficie;
 - in adenoma serrato è presente in tutta la lunghezza delle ghiandole, inclusa la base delle cripte, che risultano dilatate e con crescita laterale;
 - se sviluppa displasia, l'adenoma serrato sessile viene definito "tradizionale":
 - presenta grande rapidità di cancerizzazione ("cancro-intervallo" ovvero si può presentare tra due screening successivi);
 - è difficile da rimuovere per via endoscopica perché prossimale e piatto (parete del cieco è sottile);
 - evoluzione di adenoma:
 - maggior parte benigno, ma precursore quasi obbligato di adenoCa;

- se NON oltrepassa la muscularis mucosae sarebbe Ca stadio Tis ma secondo il prof. non lo definiamo carcinoma ma ADENOMA CON DISPLASIA SEVERA;
- se infiltra la sottomucosa (stadio T1, oltrepassa la muscularis mucosae) è definito ADENOMA CANCERIZZATO, ovvero è un CARCINOMA;
- fattori di rischio per malignità:
 - dimensione:
 - in 50% di polipi > 4 cm ci sono foci di adenoCa;
 - in polipi < 1 cm foci sono estremamente rari;
 - displasia di alto grado:
 - è fattore di rischio del singolo polipo, non degli altri nello stesso soggetto;

ADENOCARCINOMA DEL COLON

EPIDEMIOLOGIA

- secondo per mortalità solo a Ca polmonare, ma non ovunque: tipico di Paesi più industrializzati (dieta con poche fibre, molti carboidrati semplici e grassi);
- è il più comune cancro GI; rispetto a tenue ha incidenza maggiore nonostante questo sia 75% della lunghezza GI (Ca tipici del tenue sono, in ordine: adenoCa, carcinoide, linfoma, sarcoma);
- incidenza massima età >60aa;
- in particolare l'età media di insorgenza, la frequenza e la patogenesi (vedi dopo) sono:

Età media	%	Patogenesi	
30 aa	1%	FAP	70% APC, 10% MUTYH, 20% altre.
50 aa	2%	HNPCC	MLH1, MSH2 (anche MSH6, PMS1, PMS2);
60 aa	80%	sporadico APC	80% APC, tardive: KRAS, SMAD2/4, TP53;
70 aa	15%	sporadico MSI	TGFb-R, BAX, BRAF

SINDROMI FAMILIARI

- sono associate a maggior incidenza di Ca del colon;
- hanno portato a comprendere i meccanismi patogenetici della maggior parte dei Ca sporadici:

	Genetica	Morfologia	Prognosi
1) FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS (FAP)	70% AD, gene APC (b-catenina/WNT); → 80% sporadici . 10% AR, gene MUTYH (mnr); 20% altre mutazioni;	lesione caratteristica precoce: adenoma unicriptico (singole cripte adenomatose) da cui poi evolvono <u>almeno 100 adenomi del colon entro la seconda decade;</u> migliaia di adenomi, indistinguibili da adenomi sporadici;	Senza colectomia, 100% dei soggetti sviluppano <u>adenoCa, spesso entro i 30aa;</u> con colectomia profilattica rimane comunque rischio di manifestazioni extraintestinali: - sindrome di Gardner: osteomi, cisti epidermoidi, neoplasie tiroidee; - sindrome di Turcot: medulloblastoma, glioblastoma;
2) HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER (HNPCC) o s. di Lynch	AD, geni mnr: MLH1, MSH2 (o MSH6, PMS1, PMS2); → 15% sporadici - teoria doppio colpo: aumento 1000x rapidità accumulo mutazioni, evidenti come MSI	NON poliposico: adenoCa serrato sessile. rischio neoplasie: al colon-retto: - 10x superiore; - in età precoce; - al colon dx (85% di casi sporadici avvengono a sx);	Rischio aumentato neoplasia in altri distretti: endometrio (20x), ovaio, stomaco, cervello, rene, vie biliari, cute

1) FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS (FAP):

- patologia con diversa possibile eziologia:
 - 70% AD causata da mutazione di APC (pathway APC/WNT);
 - 10% AR causata da mutazione gene MUTYH (gene del mnr);

- 20% da altre mutazioni;
- definita da presenza di almeno 100 adenomi del colon entro la seconda decade;
- morfologia: lesione caratteristica precoce è l'adenoma unicriptico (singole cripte adenomatose) da cui poi evolvono da 100 a migliaia di adenomi, indistinguibili da adenomi sporadici;
- prognosi:
 - senza colectomia, 100% dei soggetti sviluppano adenoCa, spesso entro i 30aa;
 - con colectomia profilattica rimane rischio di manifestazioni extraintestinali:
 - sindrome di Gardner: osteomi, cisti epidermoidi, neoplasie tiroidee;
 - sindrome di Turcot: medulloblastoma, glioblastoma;

2) HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER (HNPCC) o s. di Lynch;

- patologia AD da mutazione in eterozigosi geni mmr:
 - sono 5 geni: soprattutto MLH1, MSH2 (anche MSH6, PMS1, PMS2);
 - in accordo con teoria del doppio colpo, la perdita per mutazione o silenziamento dell'unico allele sano causa aumento di 1000x della rapidità di accumulo di mutazioni somatiche;
 - le mutazioni si rendono evidenti come instabilità delle regioni microsatelliti del DNA;
- causa aumentato rischio neoplasie:
 - al colon-retto:
 - 10x superiore a popolazione generale;
 - in età precoce;
 - al colon dx (al contrario, 85% dei casi sporadici avvengono a sx);
 - in altri distretti: endometrio (20x), ovaio, stomaco, cervello, rene, vie biliari, cute;

PATOGENESI Ca SPORADICI

- dipende da alterazioni genetiche ed epigenetiche;
- sono stati descritti diversi pathways, nei quali c'è un accumulo di mutazioni, ma a causa di geni e meccanismi differenti:

PATOGENESI	EZIOLOGIA	GENETICA PRECOCE	GENETICA TARDIVA	MORFOLOGIA
CIN pathway (instabilità cromosomica)	FAP 1% / 30aa 80% sporadici / 60aa	Perdita precoce APC: - regolatore negativo della via WNT: degrada beta-catenina; - se assente, bcatenina trasloca al nucleo e consente trascrizione di MYC e ciclina D1 → proliferazione;	KRAS > TP53; > alterazioni cromosomiche grossolane; favorita la proliferazione, inibita l'apoptosi: classica sequenza adenoma-carcinoma	AdenoCa tipico peduncolato. Sporadico a sx. FAP dx/sx.
MSI pathway (instabilità microsatelliti)	HNPCC 2% / 50aa 15% Sporadici / 70aa	MLH1/MSH2: - si accumulano ad ogni replicazione mutazioni a livello delle sequenze microsatelliti MSI, spesso non codificanti ma non solo;	> TGFβ-R > BAX – BRAF; - recettore TGFβ: inibisce proliferazione epiteliale; - BAX: proteina pro-apoptotica; - BRAF: oncogene;	Adenoma serrato sessile. A dx.
MIC pathway (malattia infiammatoria cronica)	Colite ulcerosa Malattia Crohn	(importante durata, estensione, gravità di malattia) TP53 → origine displasia	> KRAS (→ displasia alto grado) > APC (→ carcinoma): non è un adenoma cancerizzato.	Piatto, simile ad Adenoma serrato sessile.

1) APC/beta-catenina O VIA DELL'INSTABILITA' CROMOSOMICA (CIN):

- perdita precoce di entrambe le copie di APC (per mutazione o inattivazione);
- è implicata nell'80% dei Ca sporadici (attorno a 60aa, mentre 30aa per FAP);
- è la via della classica sequenza adenoma-carcinoma;
- APC è regolatore negativo della via WNT:
 - se intatto, degrada beta-catenina;
 - se assente, beta-catenina si accumula, trasloca al nucleo e consente trascrizione di MYC e ciclina D1 → proliferazione;
- mutazioni più tardive sono:
 - KRAS (g-o-f), SMAD2/4 (l-o-f), TP53 (l-o-f);
 - ulteriori mutazioni e alterazioni cromosomiche grossolane;

- è quindi favorita la proliferazione, inibita l'apoptosi;
- adenoCa è generalmente pedunculato;

2) pathway dell'INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI (MSI):

- in pz con alterazioni bialleliche (mutazioni o silenziamento) dei geni del mmr: MLH1, MSH2 (MSH6, PMS1, PMS2) si accumulano ad ogni replicazione mutazioni a livello delle sequenze microsatelliti causando la cosiddetta instabilità dei microsatelliti (MSI);
- implicato in 15% sporadici (70aa) e HNPCC (50aa);
- per la maggior parte MSI riguarda regioni non codificanti;
- microsatelliti sono però presenti anche in promotori o in geni che regolano la crescita:
 - recettore TGFbeta: inibisce proliferazione epiteliale;
 - BAX: proteina pro-apoptotica;
 - BRAF: oncogene;
- al contrario del pathway APC, KRAS e TP53 non sono generalmente mutati;
- adenoCa è generalmente serrato e sessile;

3) pathway della MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA (MIC):

- colite ulcerosa e malattia di Crohn predispongono al carcinoma del colon;
- è fondamentale conoscere durata, estensione e gravità della malattia;
- morfologia:
 - non insorge dalla sequenza adenoma-carcinoma (non è un adenoma cancerizzato);
 - è generalmente piatto (simile ad adenoma serrato sessile);
- genetica: perdita precoce di TP53 (→ displasia), intermedia di KRAS (→ displasia di alto grado), tardiva di APC (→ carcinoma);

MORFOLOGIA

- macro:
 - le due forme più tipiche sono quella ulcerante (tende a infiltrare) e quella vegetante (polipoide);
 - nel colon prossimale sono solitamente polipoidi, esofitici e si estendono lungo la parete, raramente causano ostruzione;
 - nel colon distale sono generalmente annulari e causano restringimento luminale- ostruzione;
 - possono essere palpabili perché evocano un'intensa reazione desmoplastica stromale;
- micro:
 - cellule colonnari displastiche che formano ghiandole;

CLINICA

- cieco e colon dx: astenia, faticabilità da anemia sideropenica → sempre sospettare cancro GI in M o F > 50aa con anemia sideropenica;
- colon sx: sanguinamento occulto, alterazioni dell'alvo (ostruzione), dolore;

CLASSIFICAZIONE TNM

- profondità di invasione (T): è DEFINITO ADENOCARCINOMA DA T1 IN POI
 - Tis: in situ, intramucosa (può superare la membrana basale ma è limitato dalla muscularis mucosae) ← detto "ADENOMA CON DISPLASIA SEVERA", non ancora "carcinoma";
 - T1: ha superato la muscularis mucosae, è dentro sottomucosa ma non oltre: da qui in poi è detto "CARCINOMA" perché sono possibili metastasi linfonodali o a distanza;
 - T2: entro muscularis propria;
 - T3: oltre muscularis propria;
 - T4: invade organi adiacenti o peritoneo viscerale;
- presenza/assenza di metastasi linfonodali (N)
 - NX: non rilevabile;
 - N0: assente;
 - N1: 1-3 linfonodi regionali;
 - N2: 4 o più linfonodi regionali;

- presenza/assenza di metastasi a distanza (M):
 - quasi sempre al fegato (drenaggio portale), eccetto da regione perianale (polmone);
 - MX (non rilevabili), M0 (assenti), M1 (presenti);

GRADING:

- oltre a TNM si valuta il grado delle lesioni:
 - G1: forma ghiandole;
 - G2: ghiandole con aspetti atipici;
 - G3: scarsa differenziazione, totale atipia;

STAGING E PROGNOSI

- alto grading e pattern istologico mucinoso hanno prognosi scarsa;
- i 2 fattori prognostici principali sono T e N;
- l'eterogeneità molecolare causa diversa prognosi anche all'interno della stessa TNM;
- a grandi linee la sopravvivenza a 5aa è:
 - N0, M0: tra 75 e 60%;
 - N2 → 30%;
 - M1 → 6%;

TERAPIA

- si basa su colectomia più o meno estesa;
- la presenza di una "chiara" (= conosciuta) lesione pre-neoplastica facilita screening ed operabilità: al contrario, nello stomaco, scoprire un "early gastric cancer" operabile è difficile, perché insorge su mucosa normale (un po' come l'adenoma sessile serrato);
- stabilire il rischio dell'adenoma di divenire carcinoma è importante per decidere se operare e occorre valutare:
 - budding;
 - invasione vascolare;
 - livello di infiltrazione della sottomucosa: con la microstadiazione di Haggitt si valuta in che misura la parte infiltrante la sottomucosa è adenoma o carcinoma (le forme sessili infiltrano prima perché c'è meno stroma a "proteggere" la sottomucosa);

PREVENZIONE:

- screening (ricerca sang ue occulto fecale: ogni anno dai 50aa*):
 - se positivo → colonscopia (come screening: ogni 10aa dai 50aa*);(**Harrison's*)
 - polipo che sanguina è generalmente a rischio: > 1cm, tubulo-villoso, con displasia moderata e sofferenza dell'epitelio;
 - potrebbe anche essere piccolo e molto displastico oppure non neoplastico;
 - displasia lieve → follow-up a 5 aa;
 - displasia moderata → follow-up a 2 aa;;
- fattori dietetici;
- inibitori COX-2:
 - causa proliferazione epiteliale specialmente in presenza di danno;
 - iperespresso in 90% Ca colon-rettale e 40% adenomi;

NEOPLASIE MESENCHIMALI

[da sistematica 2, integrati]

SARCOMI

GENERALITÀ

EPIDEMIOLOGIA	ORIGINE	SITO	CLINICA	FATTORI DI RISCHIO
<ul style="list-style-type: none"> - rari (1% cancers totale) - aggressivi (2% morti totali) - comuni in età pediatrica (6,5% totale) - molto più rari delle corrispondenti neoplasie benigne: es. liposarcoma:lipo ma = 1:100; 	<ul style="list-style-type: none"> - traslocazione cromosomica in <u>staminali mesenchimali pluripotenti</u> (immature) mesodermiche, raramente neuroectodermiche (non mesenchimali già mature!) - osso: osteosarcoma; - muscolo: rabdo/leiomiosarcoma; - adipe: liposarcoma; - tessuto fibroso: fibrosarcoma, dermatofibrosarcoma, sarcoma pleomorfo non differenziato/fibroblastico; - tessuto sinoviale; - vasi: angiosarcoma; - nervi: schwannoma maligno; 	<ul style="list-style-type: none"> - 60% arti; - 40% tronco (retroperitoneali 40%); - 10% testa e collo; 	<ul style="list-style-type: none"> - Generalmente solo sintomi da compressione; - forte tendenza ad infiltrare localmente; - metastasi per via ematica e non linfonodale; - terapia: escissione chirurgica; radioterapia e chemioterapia se grado elevato; 	<ul style="list-style-type: none"> - maggiori: carcinogeni ambientali; irradiazione; immunosoppressione; - minori: traumi, virus (solo Sarcoma di Kaposi); - genetici: neurofibromatosi tipo1 (schwannoma maligno), sindrome di Li-Fraumeni (sarcomi dei tessuti molli);

SARCOMI RETROPERITONEALI

- retroperitoneo:
 - spazio virtuale compreso tra la faccia posteriore del peritoneo parietale e la parete posteriore della cavità addominopelvica;
 - contiene:
 - duodeno (eccetto primi 5 cm);
 - colon ascendente e discendente, terzo medio del retto;
 - pancreas (testa e corpo);
 - rene, surrene, ureteri, vasi renali;
 - vasi delle gonadi;
- generalità su sarcomi retroperitoneali (RP):
 - rappresentano 40% dei sarcomi che colpiscono il tronco (i quali sono 40% dei sarcomi complessivi);
 - possono avere origine:
 - mesodermica (mesenchimale): 70%;
 - neuroectodermica (es. neuroblastoma): 20%;
 - germinale (es. seminoma): 10%;
 - sono detti primitivi se originano nel retroperitoneo, ma non dagli organi RP (e non sono metastasi): ad esempio il GIST non è primitivo, perché è un sarcoma dello stroma gastrointestinale, positivo a c-Kit (cellule di Cajal);
- biopsia (su guida TC o ecografica) è necessaria per diagnosi anche se rischio di disseminare cellule neoplastiche. Può effettuarsi con tecnica:
 - core-needle: preferita perché minimamente invasiva;

- incisionale: consente diagnosi definitiva perché preleva quantità adeguata di tessuto, ma aumenta il rischio di recidiva locale perché intacchiamo l'integrità della neoplasia;
- in entrambi i casi il percorso della biopsia sarà incluso nel tessuto rimosso dalla chirurgia;
- il risultato aiuta a diagnosticare, per esclusione, l'origine della neoplasia;
- istotipi più comuni sono:
 - liposarcoma ben differenziato WDLS (>50%);
 - liposarcoma mixoide (40%);
 - leiomiomasarcoma RP: picco tra 50 e 80 anni, elevata mortalità;
- terapia:
 - sono curabili ma molto difficilmente guaribili perché tendono a recidivare;
 - richiedono intervento multidisciplinare e specialistico per definire al meglio il tipo di trattamento multimodale (radio-chemio-chirurgia) che deve essere intrapreso;
 - la prima terapia che viene intrapresa è cruciale per l'outcome;
 - miglior approccio è chirurgia estesa in blocco ad altri organi RP: obiettivo è avere margini liberi per evitare ricorrenza locale (prima causa di morte in sarcomi RP);

LIPOSARCOMA

- neoplasia maligna con differenziazione adipocitica;
- colpisce più di frequente tra 50 e 70 anni;
- prognosi è altamente dipendente da istotipo;
- si divide in 4 istotipi fondamentali:

ISTOTIPO	%	Morfologia	Genetica	Clinica e Prognosi
1) Well-Differentiated LS	>50%	- ben differenziato - tipico del retro-peritoneo, arti inferiori e scroto - sotto-istotipi: <ul style="list-style-type: none"> • lipoma-like: somiglia a lipoma ma in sedi più profonde, continua a recidivare; • mixoide: aree necrotiche ed emorragiche; • sclerosante; • infiammatorio: somiglia a lesione infiammatoria ma ci sono lipoblasti; 	amplificazione 12q (usata per diagnosi IHC e terapia (<i>Nutlin-3a</i>) dove mappa gene MDM2, il cui prodotto lega e degrada la p53)	Indolente, ma può recidivare e de-differenziare
2) LS mixoide	<40%	variante "a cellule rotonde" è ad alto grado	traslocazione 12;16 che crea un gene di fusione (FUS/DDIT3) il cui prodotto interferisce con la differenziazione adipocitica	
3) De-Differentiated LS	5%	- poco differenziato, può evolvere in un sarcoma non lipomatoso		elevato rischio di metastasi
4) LS pleomorfo	<5%			molto aggressivo

RUOLO DEL PATOLOGO

- fare diagnosi di sarcoma:
 - non sempre facile perché da biopsia può arrivare poco materiale, ed essendo la massa voluminosa ed eterogenea c'è il rischio di non aver campionato le aree con le alterazioni più evidenti;
 - si utilizza IHC, ad es.:
 - amplificazioni (12q) o traslocazioni (12;16) tipiche rispettivamente di LS WD e LS mixoide;
 - positività a desmina o actina (differenziazione muscolare): leiomioma sarcoma;

FATTORI PROGNOSTICI

– classificazione (tipo e sottotipo istologico):

- si basa su:
 - tipo di tessuto cui somigliano,
 - immunoistochimica,
 - citogenetica,
 - genetica molecolare;
- può correlare direttamente “per definizione” con il grado:
 - ad alto grado per: sarcoma di Ewing, rabdo-miosarcoma, angiosarcoma, LS pleomorfo;
 - a basso grado: LS ben differenziato, LS lipoma-like;
- sono invece da graduare volta per volta: LS mixoide, leio-miosarcoma, schwannoma maligno, fibroistiocitoma maligno;

– grading:

- da grado G1 – basso – a G2 – medio – a G3 – alto (G2 e G3 considerati insieme);
- per gli istotipi che non sono graduati “per definizione” si basa su:
 - grado di differenziazione, attività mitotica, cellularità, atipia, necrosi;
 - i principali **predittori negativi di prognosi sono: conta mitotica e necrosi**;
- serve per la prognosi:
 - G1: l'aspettativa post-resezione è una recidiva locale, dovuta alla presenza di micronoduli non visibili né resecati dal chirurgo, che renderà necessari successivi interventi;
 - G2/G3: 70% di sarcomi è ad alto grado (mortalità 50% a 10 anni); l'aspettativa è la metastasi per via ematica: polmone > fegato > osso;

– staging TNM:

– T indica dimensione (mentre per gli organi cavi indica l'infiltrazione):

– a parità di istotipo una lesione più profonda e più grande ha prognosi peggiore;

– T1 ≤5 cm, T2 >5 cm;

– Ta superficiali a fascia, Tb profondi a fascia;

– tumori < 5 cm danno metastasi in 1 caso su 3, > 20 cm in 8 casi su 10;

– N (coinvolgimento linfonodale);

– M (metastasi);

– altri fattori prognostici negativi:

– presenza di lesioni multiple alla presentazione;

– margini positivi dopo escissione:

– la radicalità chirurgica è difficile: nonostante i margini presentino un piano di clivaggio (due zone con consistenza diversa), sono neoplasie non capsulate, quindi a diretto contatto con il tessuto sano;

– sono frequenti noduli satelliti sui fasci vascolo-nervosi che causano recidiva;

– età > 50 anni;

DOMANDE D'ESAME?

- tumori a piccole cellule: SRBCT (small-round-blue-cell-tumor);
 - nell'adulto:
 - microcitoma: carcinoma a piccole cellule del polmone;
 - carcinoidi: tumori neuroendocrini;

- mesotelioma;
- carcinoma di cellule di merkel: forma di neuroendocrino, raro e aggressivo, causato da merkelcell polyoma virus integrato in cellule di Merkel;
- in età pediatrica:
 - nefroblastoma (Wilms): più comune maligno renale primario nei bambini (2-5aa);
 - sarcoma di Ewing e PNET (primitive neuroectodermal tumor):
 - entrambi sarcomi maligni a piccole cellule;
 - hanno mutazioni condivise;
 - Ewing è indifferenziato, PNET chiaramente neuroectodermico;
 - Ewing:
 - 10% cancro ossei;
 - dopo osteosarcoma è più comune sarcoma osseo pediatrico (10-15aa, 80% < 20aa);
 - traslocazione gene AWS (22q12) con fattori di trascrizione ETS (cr 11 o 21);
 - 95% hanno t(11;22) o t(21;22);
 - tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde;
 - condrosarcoma mesenchimale;
 - rabdomiosarcoma:
 - < 18aa;
 - rappresenta da solo 40% di tutti i sarcomi;
 - osteosarcoma;
 - sarcoma sinoviale: picco 20-30aa;
 - retinoblastoma;
 - medulloblastoma: più frequente maligno cerebrale (è sottotentoriale);
 - neuroblastoma:
 - più frequente neoplasia maligna in pz < 1 anno;
 - origina da midollare del surrene o da catena dell'ortosimpatico;
 - dà metastasi a midollo osseo, fegato e linfonodi;
 - talvolta evolve in ganglio-neuroblastoma (maligno) o in ganglio-neuroma (benigno);
 - istologia:
 - grande massa (fino a 1 kg) che si sviluppa in midollare o in catena dell'ortosimpatico;
 - aspetto cerebroide, nodulare, disomogeneo, necrotico-emorragico;
 - fa parte di tumori "a cellule blu" :
 - evidente con ematossilina perché cellule hanno nucleo grande e citoplasma esiguo;
 - altri esempi: sarcoma di Ewing (pz < 5 anni) e rabdomiosarcoma (pz < 15 anni);
 - diagnosi differenziale tramite:
 - quadro clinico: la stessa lesione potrebbe rappresentare un Ca della corticale (in pz di 10 anni) o un neuroblastoma (in pz di 1 anno);
 - biopsia: può evidenziare neuroblasti che emettono neuropili e possono creare rosette;
 - immunohistochimica:
 - (+) sinaptofisina e cromogranina;
 - (-) citocheratina (epiteli), CD99, CD45 (leucociti);

INSERTO APPUNTI ORL

NASO

ANATOMIA e interventi transnasali

- fosse nasali con turbinati e setto nasale → settoplastica, turbinoplastica.
- Seni paranasali.
- Via lacrimale → dacriocistorinostomia (DCR) per stenosi.
- Rapporti con base cranica anteriore → accesso fistola rino-liquorale, meningo-encefalocele, adenomi ipofisari e craniofaringiomi.

PATOLOGIE DELLA BASE CRANICA

- accesso trans-sfenoidale: lesioni dell'ipofisi, del chiasma e nervo ottico.
- Accesso trans-cribriforme: schwannoma del nervo olfattivo, meningioma della doccia olfattoria.
- ricostruzione della base cranica con lembi peduncolati di mucosa del setto nasale;

FOSSE E SENI PARANASALI

- fosse nasali comprese tra lamina papiracea (parete mediale dell'orbita) e setto nasale;
- meato medio è importante perché drena seno frontale e mascellare;
- seni nasali:
 - sfenoidale, etmoidale, frontale, mascellare;
 - devono essere areati;
 - importante la clearance mucociliare: il rapporto deve essere a favore delle cellule ciliate;

RINOSINUSITI

- se si blocca l'ostio naturale di un seno, si sviluppa un mucocele e quindi un'infezione;
- l'etmoide è quasi sempre coinvolto, insieme ad un altro seno principale;
- sintomi: dolore, congestione, rinorrea, ipo/anosmia, postnasal drip (scolo in faringe);
- classificazione: acuta > 30 gg, subacuta < 90 gg, cronica > 90gg, ricorrente (4 episodi/anno);
- diagnosi:
 - clinica;
 - palpazione sopra seni mascellare e frontale (n. infraorbitario e frontale);
 - rinofibroscopia;
 - TC per forme ricorrenti/croniche;
- terapia:
 - medica se acuta: antibiotici e corticosteroidi;
 - chirurgica funzionale se ricorrente-cronica, perché deficit è anatomico:
 - osteoantoplastica: ampliamento dell'ostio naturale (es. bloccato da turbinato medio troppo grande);
- complicanze:
 - diffusione infezione all'orbita o endocranica;

TUMORI

BENIGNI

1. osteoma
2. fibroangioma giovanile
3. papilloma invertito

1. osteoma:
 - tumore a formazione ossea con crescita lenta;
 - asintomatico in fasi iniziali;
 - se voluminoso, può dare:

- sinusite acuta monolaterale da blocco di un ostio naturale e ristagno di muco (mucocele);
 - deformità facciale, esoftalmo;
 - diagnosi differenziale con osteoma osteoide;
 - terapia è chirurgica, con diverso accesso a seconda del seno coinvolto.
2. fibroangioma giovanile (o nasofaringeo):
- paziente tipo: maschio tra 7 e 11 anni con epistassi monolaterali intense che possono portare ad anemizzazione;
 - caratteristiche:
 - tumore sessile biancastro-rosso scuro, polilobato;
 - irrorato da arteria sfenopalatina (ramo di carotide esterna), ciò causa sanguinamenti a getto che si arrestano per vasospasmo lasciando apparentemente nessuna traccia;
 - localmente aggressivo: erode l'osso;
 - sintomi:
 - diretti: ostruzione nasale, epistassi ricorrenti abbondanti, rinolalia, roncopatia;
 - indiretti: orbitari (esoftalmo, diplopia), rinofaringei (sordità, otalgia), cerebrali (deficit di nervi cranici);
 - diagnosi con imaging (NON BIOPSIARE):
 - TC massiccio facciale: slargamento arteria sfenopalatina, erosioni ossee;
 - RMN: eventuale infiltrazione scatola cranica;
 - arteriografia: studio dei vasi che alimentano il tumore (a. sfenopalatina, faringea ascendente, palatina discendente);
 - terapia chirurgica:
 - embolizzazione selettiva dei vasi afferenti (no se carotide interna);
 - resezione endoscopica;
3. papilloma invertito:
- paziente tipo maschio over 50;
 - caratteristiche:
 - insorge su parete nasale laterale, soprattutto meato medio, ma è multicentrico;
 - evoluzione lenta spesso invadendo seno mascellare;
 - comportamento incerto (possibili nidi Ca squamocellulare);
 - associato a HPV 6, 11, 16, 18;
 - sintomi: ostruzione nasale monolaterale, epistassi non rilevante;
 - diagnosi:
 - endoscopia: polipo più carnoso del normale;
 - biopsia: differenza da altri tumori epiteliali (es. Ca squamocellulare);
 - TC: estensione della lesione;
 - RMN: segnale caratteristico "cerebriforme";
 - terapia chirurgica:
 - maxillectomia mediana (parete mediale) endoscopica, con estensione nel seno mascellare (se invaso) e rimozione della mucosa;
 - se avanzato, chirurgia per via esterna;

TUMORI MALIGNI

- regioni del massiccio facciale:
 - sovrastruttura: etmoide, sfenoide, frontale, corrispondente fossa nasale;
 - mesostruttura: seno mascellare e fossa nasale corrispondente;
 - infrastruttura: pavimento del seno mascellare e del cavo nasale, palato osseo, processo alveolare mascellare;
- sintomi MONOLATERALI (dd sinusite):
 - generici: epistassi; sinusite; rinopiorrea; ostruzione respiratoria;
 - caratteristici di una sede di partenza:
 - frontale: sinusite secondaria con cefalea gravativa frontale, nevralgia sovraorbitaria;

- etmoidale e fosse nasali: epistassi; rinopiorrea; ostruzione respiratoria, ipo/anosmia;
- infrastruttura mascellare: caduta spontanea denti superiori;
- staging si basa sull'estensione (TC e RMN);
 - orbita: edema delle parti molli, spostamento del bulbo, infiltrazione retto mediale;
 - endocranica: erosione del tetto etmoidale con infiltrazione durale;
 - inferiore: nevralgia infraorbitaria, protrusione palato duro, perdita denti superiori;
 - posteriore: attraverso seno sfenoidale: nervi ottici, carotide interna e seno cavernoso;
- esempi più frequenti:
 - seni etmoidali: adenocarcinoma;
 - fosse nasali:
 - neuroestesiblastoma (nervo olfattorio) → alterazione olfattoria;
 - melanomi mucosi (polipo bluastro monolaterale) → ostruzione, epistassi;
 - seno mascellare:
 - Ca mucoepidermoide: se oltrepassa la parete posteriore, arriva in fossa infratemporale può seguire i nervi e arrivare in scatola cranica;
 - seno frontale: rara sede di neoplasia, generalmente vi giungono secondariamente.
- Terapia:
 - chirurgica (endoscopica o trans-facciale) + radioterapia adiuvante/neoadiuvante;
 - chemioterapia in caso di recidiva, a scopo palliativo;

COLLO

ANATOMIA

- tiroide, paratiroide, cellule parafollicolari e paragangli.
- Ghiandole salivari
- anello del Waldeyer e catene linfonodali.
- Faringe.

ESAMI

- palpazione.
- orofaringoscopia: cavo orale, logge tonsillari, faringe.
- Rinofibrosopia: faringe e laringe ad alta risoluzione.
- TC
- RMN
- angiografia: importante per escludere coinvolgimento di carotide interna

TUMORE DELLA LARINGE

- istotipo tipico è Ca squamocellulare per fumo-alcol.
- Paziente tipico è uomo 40-60 aa dedito a fumo e alcol;
- Può essere:
 - sovraglottico:
 - non dà disfonia né sintomi precoci;
 - sintomi tardivi: otalgia riflessa (pungente) monolaterale, sensazione di corpo estraneo in gola, disfagia dolorosa, disfonia;
 - metastasi linfonodali laterocervicali anche senza sintomi.
 - Glottico:
 - sintomatico dall'esordio: disfonia, sclerofonia;
 - diffusione linfatica rara.
 - Sottoglottico:
 - raro (1%), senza sintomi precoci;
 - sintomi tardivi: ostruzione se è al confine con trachea, disfonia se invade verso l'alto;

- metastasi linfonodali laterocervicali.
- Diagnosi e stadiazione:
 - fibroscopia, biopsia, TC e RMN.
- Terapia:
 - chirurgica, a seconda dell'estensione:
 - cordectomia laser endoscopica.
 - Laringectomia sovraglottica con svuotamento laterocervicale. Rieducazione funzionale per deglutizione senza epiglottide.
 - Laringectomia ricostruttiva: asportazione laringe sopracricoidea (mantenendo o meno parte di epiglottide) e plessia (sutura) tra osso ioide e cricoide. Rieducazione funzionale per fonazione tramite aritenoidi.
 - Laringectomia totale: asportazione totale da cricoide +/- osso ioide. Tracheostomia permanente ed installazione protesi fonatorie.
 - radioterapica: lesioni estese.

TUMORI ghiandole salivari (parotide)

- si tratta prevalentemente della parotide;
- altre maggiori sono sottomandibolare e sottolinguale; ci sono poi diffuse le salivari minori;
- parotide ha due lobi:
 - superficiale;
 - profondo: si colloca in spazio retrostiloideo, parte dello spazio parafaringeo che si suddivide in:
 - pretiloideo (tra mandibola e processo stiloideo): lobo profondo di parotide;
 - retrostiloideo: a. carotide interna, v. giugulare, nn. X, XI, XII;
 - retrofaringeo: dietro faringe.

TUMORI BENIGNI PAROTIDE

- rapporto benigni:maligni;
 - è 4:1 in parotide;
 - è 1:1 in sottomandibolare e salivari minori;
 - in s.linguale prevalgono maligni;
- hanno trasformazione maligna nel 5%;
- clinica e diagnosi:
 - accrescimento lento della massa, non dolente né dolorabile, non altri sintomi a meno che la massa non sia nel lobo profondo e comprima la faringe;
 - ecografia, agoaspirato;
- 1. ADENOMA PLEOMORFO:
 - tipico di lobo superficiale di parotide, può colpire anche le altre ghiandole;
 - tende a recidivare, raramente dà metastasi;
 - terapia: parotidectomia superficiale (conserva lobo profondo);
- 2. CISTOADENOLINFOMA (tumore di Warthin):
 - meno frequente di adenoma pleomorfo;
 - consiste di cellule epiteliali e linfoidi, con istologia benigna;
 - terapia: parotidectomia parziale (>1cm) perché è capsulato quindi tende meno a recidivare.

TUMORI MALIGNI PAROTIDE

- più frequenti sono:
 - Ca adenoidocistico: il più temibile perché ha tropismo per nervi infiltrando l'osso temporale;
 - Ca mucoepidermoide;
 - adenoCa;
- clinica e diagnosi:
 - dolore, paralisi periferica da infiltrazione del facciale;
 - ecografia, agoaspirato, RMN/TC;

TERAPIA CHIRURGICA: utilizza sempre il NIM (nerve integrity monitoring), sistema che permette tramite elettromiografia di monitorare la posizione e la funzione del nervo che si vuole preservare (facciale inq eusto caso);

- possono effettuarsi:
 - parotidectomia parziale: asporta lesioni cistiche benigne (cistoadenolinfoma);
 - parotidectomia superficiale: asporta lesioni benigne non cistiche (adenoma pleomorfo);
 - parotidectomia del lobo profondo (spazio prestiloideo):
 - raramente isolata, in genere in associazione ad ectomia superficiale (quindi exeresi completa) o ad ectomia parziale della parte superficiale;
 - exeresi totale con rimozione del o.temporale, svuotamento laterocervicale: in tumori maligni (Ca adenoidocistico) con ricostruzione del facciale tramite graft nervoso del n. grande orbicolare;
- complicanze:
 - paresi o paralisi (plegia) del facciale;
 - sanguinamento;
 - infezione;
 - fistola salivare;
 - necrosi del lembo cutaneo;

MELANOMA

- epidemiologia:
 - 2,5% cancri, <2% morti per cancro;
 - 80% morti per neoplasia della cute;
 - incidenza 9/100.000/anno in Italia;
- nevo a rischio di neoplasia maligna:
 - Asimmetria;
 - Bordi irregolari;
 - Colore vario;
 - Dimensioni > 6 mm;
 - Evoluzione:
 - proliferazione lentiginosa (nello strato basale) vs pagetoide (verso superficie);
 - blocco della maturazione della componente dermica;
 - mitosi e necrosi;
- origine melanoma:
 - 20% da nevo pre-esistente: melanocitario giunzionale (comune) o displastico (p16-);
 - p16/p21 sono attivati per senescenza cellulare in caso di stati infiammatori, danno genomico o accorciamento dei telomeri;
 - es. mutazione B-RAF-(V600E):
 - frequente, ma porta ad attivazione di p16 che induce senescenza;
 - se p16/p21 sono mutate, si sviluppa melanoma;
 - terapia con vemurafenib se V600E.
 - 80% de novo;
- classificazione istologica:

Melanoma	%	Lesione	Clinica	Pattern crescita	Evoluzione
A diffusione superficiale	30-60%	Macule ABCDE	Giovane 40aa	Giunzionale a grossi nidi confluenti,	verso epidermide, poco infiltrante derma
Nodulare	15-30%	Nodulo		*att.ne! Melanoma amelanocitico è nodulare ma non pigmentato!	Molto infiltrante
Lentigo maligna	10-40%	Lentigo	Anziano	Siti fotoesposti	Tardivamente infiltrante
Acrale lentiginoso				Mucose e siti non fotoesposti	

- Classificazione genetica:
 - B-Raf;
 - N-Ras;
 - geni di neurofibromatosi;
 - triplo-negativi (nessuna delle precedenti);
- altre lesioni:
 - melanoma nevoide:
 - simile a nevo, con pochissime atipie ma con mitosi intradermiche;
 - forma papula soprattutto intradermica;
 - nevo di Spitz:
 - lesione benigna < 25aa, da mutazione H-Ras (cr.11);
 - infiltra molto il derma reticolare;
 - importante dd con melanoma spitzoide:
 - >50aa;
 - B-Raf/N-Ras mutati.
 - efelidi vs lentiggini:
 - efelide: + melanina, = melanociti → + pigmentazione dopo esposizione solare;
 - lentigo: = melanina, + melanociti → = pigmentazione dopo esposizione;

- diagnosi:
 - 90% istologica;
 - 10% IHC e genetica:
 - HMB45:
 - indica melanocita attivo, immaturo, come dovrebbe essere solo alla giunzione;
 - non 100% affidabile, es. nevo blu è positivo;
 - cr. 6 (lentiginoso);
 - B-Raf, N-Ras, c-Kit, CDKN2A (p16), CCND1;
- fattori prognostici:
 1. indice di Breslow:
 - spessore totale: T1 (<1mm), T2 (<2mm), T3 (<4mm), T4 (>4mm);
 - parte fondamentale è quella dermica, cioè quella infiltrante (quella epidermica dipende anche dalla cute sovrastante):
 - se > 0.75mm è ad alto rischio;
 2. indice mitotico/mm²:
 - se ≠ 0 c'è rischio;
 - la prognosi peggiora all'aumentare: > 1 = alto rischio;
 3. infiltrato linfocitario:
 - è l'unico fattore prognostico indipendente rispetto all'analisi genomica (gli altri sono collegati al tipo di mutazione);
 - se è presente e di tipo "brisk" (circonda e invade melanoma) → prognosi migliora.
 4. Ulcerazione; negativo;
 5. Sede acrale;
 6. genere (maschile) ed età > 45aa.

ESOFAGO

- due fondamentali neoplasie:
 - Ca squamoso;
 - AdenoCarcinoma;

CARCINOMA SQUAMOSO

- fattori di rischio:
 - fumo, alcol, danni caustici;
 - deficit nutrizionali, idrocarburi policiclici, nitrosammine;
- sito e presentazione:
 - 1/3 medio di esofago;
 - displasia squamosa: placca rialzata → massa che protrude nel lume e infiltra la parete;
 - indurimento della parete e infiltrazione degli organi;
- clinica:
 - disfagia, odinofagia;
 - prognosi scarsa: 9% a 5aa.

ADENOCARCINOMA “intestinale”

- fattore di rischio è “esofago di Barrett”:
 - eziologia:
 - reflusso acido gastrico e acidi biliari;
 - patogenesi:
 - doppia metaplasia: epitelio squamoso → colonnare gastrico → colonnare intestinale;
 - esprime CDX2 e MUC2, fattori differenziativi intestinali;
- diagnosi:
 - endoscopia con biopsia (anche 64 a seconda dell'estensione);
 - estensione Barrett si classifica con M (altezza max) e C (circonferenza max);
- prognosi dipende da:
 - grado displasia:
 - assenza di displasia: rischio 2% adenocarcinoma;
 - displasia di alto grado per alterazioni di oncosoppressori/oncogeni: rischio 20-60%;
 - sito displasia;
 - rilevatezza: 3x peggiore se visibile in rilievo;
 - superficiale: classificazione di Parigi: polipoide / non polipoide;
 - tipo 1-4: classificazione di Borrmann;
- terapia:
 - asportazione endoscopica:
 - scollamento con campana se non ha infiltrato;
 - se rimane focolaio displastico, lesione cresce mascherata da epitelio normale che cresce più rapidamente;
 - medica: aumento motilità gastrica, riduzione acidità gastrica;
 - chirurgica:
 - resezione completa esofago + sostituzione con ansa intestinale;
 - funduplicatio secondo Nissen: esofago viene spessorato allo sfintere inferiore tramite ripiegamento del fondo dello stomaco nello iato esofageo;

DISPLASIA

- sinonimo di neoplasia intraepiteliale;
- classificazione biotipica 6 stadi:
 1. assente;
 2. indefinita: necessario follow-up: è atipia reattiva o displasia?

3. intraepiteliale, basso grado. Da questo stadio inizia la stadiazione del carcinoma;
4. intraepiteliale, alto grado
5. intramucosale: invasa la lamina propria;
6. invasiva: invasa la sottomucosa.

STOMACO

HELICOBACTER PYLORI

- ha un ruolo fondamentale del Ca gastrico:

Fattori di virulenza	Conseguenze
<ul style="list-style-type: none"> • flagelli; • ureasi: basicizza pH, ma quando pH>5 non serve più quindi produce antigene X che causa reazione autoimmune; • mucinasi; • lipopolisaccaridi adesivi: specifici per epitelio foveolare; • tossine VacA + CagA (induce proliferazione); 	<ul style="list-style-type: none"> • danno mucosale: <ul style="list-style-type: none"> ◦ fattori diretti: tossina VacA; ◦ risposta immune/autoimmune indotta: antigene X; • iperproliferazione (Ki67+ in cripta e foveola, di norma solo poche cellule al colletto foveolare): <ul style="list-style-type: none"> ◦ fattori diretti: CagA che viene iniettato in: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cellule iperproliferanti (progenitori); ▪ staminali (Lgr+ antro, Troy+ corpo, SOX2+ antro e corpo); ◦ indiretti: <ul style="list-style-type: none"> ▪ infiammazione cronica induce riparazione/proliferazione; ▪ riduzione pH causa ipergastrinemia che induce proliferazione; • esaurimento del comparto staminale: l'esaurimento delle staminali residenti richiama staminali dal midollo osseo, le quali sono una popolazione fragile a rischio neoplastico;

- esiti dell'infezione da H. pylori:

	%	Presentazione tipica	Evoluzione
Gastrite cronica superficiale	80%	Colpite solo foveole.	A seconda della produzione di muco: - elevata: gastrite antrale; - ridotta: gastrite del corpo - - - → Ca gastrico "intestinale"
Malattia peptica	10%	Ipergastrinemia e ipercloridria (nuvola alcalina)	Ulcera antrale/duodenale; metaplasia gastrica in duodeno
Gastrite cronica atrofica		Causa metaplasia intestinale/pilorica epitelio fragile assorbe di tutto (sostanze tossiche)	Ulcera. → Ca gastrico "intestinale"
Iperplasia linfatica		Aggregati / follicoli linfoidi	

DIAGNOSI CON BIOPSIA

- sono almeno 5: antro (2), corpo, angulus, fondo;
 - angulus è punto critico perché:
 - basso apporto vascolare;
 - passaggio tra 2 tipi di mucosa:
 - fundica: cellule mucose, parietali e zigmogene;
 - antrale: cellule mucose ed EnteroCromaffini, queste ultime:
 - rilevano pH e se >2 riversano gastrina in circolo;
 - aumenta produzione Hcl e proliferazione cellulare;
- semeiotica istologica:
 - edema/iperemia;
 - presenza neutrofili/monociti/eosinofili;

- aggregati linfoidi;
- erosione;
- iperproliferazione: metaplasia (intestinale-pseudopilorica) o iperplasia cellule endocrine;
- atrofia;
- Ulcera gastrica:
 - insorge su gastrite atrofica;
 - ulcera in sé non è a rischio di cancro (a meno che non sia Ca ulcerato), ma epitelio intorno:
 - necessario biopsiare i bordi perché è mucosa atrofica ad alto rischio;
 - le domande da porsi sono:
 - dov'è;
 - attività;
 - iperplasia linfoide;
 - atrofia;
 - metaplasia;

CONDIZIONI PRE-NEOPLASTICHE

- sono condizioni cliniche associate ad aumentata frequenza di Carcinoma gastrico;
- vanno sorvegliate per diagnosticare il Ca in fase iniziale, altrimenti prognosi è infausta;
- le più comuni sono:
 - gastrite cronica atrofica: HP-causata, porta a metaplasia;
 - anemia perniziosa: clinicamente anemia megaloblastica da ↓b12 per ↓FI;
 - moncone gastrico: rimozione piloro/antro causa reflusso di acidi biliari;
 - condizioni genetiche: es. lesione CHD1 altera espressione E-caderina;

CLASSIFICAZIONI DELL'ADENOCARCINOMA GASTRICO

Tipi	MING	LAUREN	WHO
1	Espansivo: <ul style="list-style-type: none"> • prognosi migliore; 	Intestinale: <ul style="list-style-type: none"> • massa unitaria; • ++ HP-correlato; 	Papillare / tubulare
2	Infiltrativo: <ul style="list-style-type: none"> • prognosi peggiore; • non HP-correlato; • dà "linitis plastica": stomaco simile a bottiglia di cuoio per intensa reazione desmoplastica. 	Diffuso: <ul style="list-style-type: none"> • cellule disperse; • ridotta proliferazione; 	Ca poco coesivo: <ul style="list-style-type: none"> • muco-secernente; • non-muco-secernente;

CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

- per esigenza predittiva (che terapia fare);

Tipi molecolari	%	Mutazioni	Presentazione
Instabilità cromosomica	50%	P53, Ras	Tipo intestinale
Instabilità microsatelliti	15%	mmr	
Da fusioni geniche	15%		Tipo diffuso
EBV	10%	PIK-3, iperespressione PD-L1	Tipo diffuso

PROGNOSI

- dipende da:
 - TNM;
 - margini liberi dopo resezione;
 - sede: peggiore se coinvolge il cardias;

ALTRE NEOPLASIE GASTRICHE

Tipo	Istotipo	
MALToma (linfoma gastrico)	<ul style="list-style-type: none"> • 50% linfomi extranodali colpiscono stomaco; • 2/3 HP-correlati: <ul style="list-style-type: none"> ◦ attiva neutrofili che causano alterazioni genetiche: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bcl2-ciclinaD1 o gene catene pesanti Ig; ▪ regrediscono dopo eradicazione; ▪ se persistono e si aggiungono p53/p16 si arriva a linfoma: <ul style="list-style-type: none"> • 40% BMZ: linfoma B della zona marginale; • 60% dLBCL: linfoma B diffuso a grandi cellule; • 1/3 non HP-correlati, tipico è BMZ: <ul style="list-style-type: none"> ◦ cellule piccole, tonde, simil-centrociti; ◦ cromatina a ruota di carro simil-plasmacellule: <ul style="list-style-type: none"> ▪ differenziazione secretiva → LINFOCITOMA LINFOPLASMOCITICO che può evolvere in plasmocitoma (non osseo, non aggressivo come mieloma); • biopsie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ lesioni linfoepiteliali: infiltrato consistente CD20 (linfociti B) e poco CD3 (T); ◦ LINFOCITOMA LINFOPLASMOCITICO: <ul style="list-style-type: none"> ▪ marchiamo catene leggere Ig; ▪ K:L=3:1 in fisiologia → 1000:1 in linfoplasmocitico. 	
NEURO- ENDOCRINI	Carcinoidi:	iperplasia di cellule endocrine, associata a gastrite atrofica cronica e sindrome di Zollinger-Ellison basso-medio grado proliferatico (Ki67) possibili in tutto GI, più gravi in digiuno e ileo
	Carcinoma (vedi NEC):	alto grado proliferativo
STROMALI	Leiomiosarcoma	
	Schwannoma	
	GIST	C-Kit mutato 80% in cellule pacemaker-interstiziali di Cajal.

EPATITE VIRALE

HBV

- virus a DNA con estrema resistenza ambientale;
- presenta envelope (HBsAg), capside (HBeAg) e core (HBcAg);
- elevata capacità infettiva, 100x HIV:
 - trasmissione tramite tutti i fluidi fisio-patologici (eccetto feci) ma soprattutto:
 - sangue;
 - rapporti sessuali;
 - inapparente (1/3 ignota): spazzolini, rasoi, forbici, strumenti non sterilizzati;
 - è problema soprattutto nei bambini nei quali cronicizza in 90% dei casi;
 - vaccino ricombinante dal 1991, induce in 95% Ig anti-HbS protettivi a vita;
- evoluzione naturale (*Robbins*):
 - esito infezione nell'adulto:
 - 60% subclinica → 100% recupero;
 - 25% epatite acuta → <1% epatite fulminante, 99% recupero;
 - 10% portatore "sano", senza replicazione virale (HBeAg-) né HBsAb né danno epatico;
 - 5% epatite cronica:
 - 30% cirrosi → 3%/anno HCC;
 - 1%/anno recupero;
 - 0.02%/anno → HCC
 - cronicizzazione in funzione inversa all'età (*Harrison's*):
 - 90% nel neonato;
 - 1% in adulto sano immunocompetente (prevalentemente dà epatite acuta);
 - l'evoluzione in cirrosi dipende fondamentalmente dal livello di replicazione virale, che è in parte valutabile dalla presenza/assenza di HBeAg (marker);
- sierologia:
 - Antigeni:
 - HBsAg: epatite acuta, riacutizzazione o portatore;
 - HBeAg: replicazione virale attiva (acuta o cronica);
 - Anticorpi:
 - HBsAb:
 - anticorpi protettivi a vita, se IgM = infezione acuta, IgG = superata (o vaccinazione);
 - assenti in forma cronica;
 - HBeAb: infezione superata (non era vaccinato), calano nel tempo;
 - HBcAb: infezione superata (non era vaccinato) oppure cronica;
 - transaminasi:
 - picco a 10 settimane;
 - calo brusco entro 20 settimane in epatite acuta;
 - calo ma valori altalenanti in epatite cronica;
- sovrainfezione HDV aumenta il rischio di epatite fulminante e cronica;
 - virus difettivo, necessita envelope con sAg;
 - reservoir in pz HBV+/HDV+ (circa 5% di HBV+).

HCV

- virus a RNA con scarsa resistenza ambientale quindi ridotta trasmissione inapparente;
- problema è alta capacità di cronicizzazione (per immuno-escaping: la particella lipo-virale si maschera da lipoproteina) ed evoluzione in cirrosi (è 1^a causa di trapianto di fegato in USA);
- vie di infezione:
 - sangue: via prevalente, in grande calo:
 - per diversa gestione droghe intravenose;
 - per controlli su donazioni dopo scoperta del virus a fine 1980;
 - rapporti sessuali: via minoritaria;
- evoluzione naturale:
 - 85% cronicizzazione:
 - 80% stabile;
 - 20% cirrosi (a 20aa): 50% stabile, 50% insufficienza epatica, 1-4%/anno → HCC
 - 15% risoluzione;
 - rara: epatite fulminante;
- sierologia che conferma infezione:
 - ricerca HCV-Ab (ELISA) → presenti;
 - ricerca proteine envelope (Western blot) → presenti;
 - ricerca genoma virale (PCR) → conferma;
- migliore indicatore di prognosi è istologia epatica che valuta la rapidità dell'avanzamento della fibrosi;

ARGOMENTI TRATTATI in altra sede:

Sistematica 2

TIROIDE

RENE

VESCICA

PROSTATA

POLMONE

PANCREAS ENDOCRINO

ARGOMENTI Indice generale SISTEMATICA 2

1. TIROIDE.....	2
2. PARATIROIDI.....	13
3. IPOFISI.....	18
4. IPOGLICEMIA.....	27
5. OBESITÀ.....	31
6. DIABETE MELLITO.....	37
7. IPERURICEMIA E GOTTA.....	45
8. DISLIPIDEMIA.....	47
9. SURRENE.....	54
10. GONADI.....	60
11. PROSTATA.....	65
12. VESCICA.....	68
14. SARCOMI.....	70
15. NEOPLASIE NEUROENDOCRINE G.E.P.....	73
16. PANCREAS ENDOCRINO.....	75
17. POLMONE.....	78
18. CUORE.....	102
19. RENE.....	133