

## Nota 1 — Estado genético (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Calcula-se que aproximadamente 10% dos carcinomas tubo-ováricos e peritoneais primários têm uma base genética.<sup>1</sup> Dados recentes sugeriram que, especificamente no caso de carcinomas serosos de alto grau, este número pode ser tão elevado quanto 17%.<sup>2</sup> As mutações da linha germinal nos genes *BRCA1* e *BRCA2* contribuem para a maioria dos casos geneticamente relacionados, embora até 10% de tais casos estejam relacionados com a síndrome de Lynch.

Sabe-se que o estado genético definitivo não é muitas vezes conhecido ou que a informação acerca do estado genético não é fornecida ao patologista no momento da cirurgia. Além disso, esta informação não é essencial para a avaliação histológica e a elaboração de relatórios de rotina destes tumores. Apesar disso, recomenda-se o registo das informações sobre o estado genético disponíveis pelos seguintes motivos:

1. Os carcinomas serosos de alto grau associados a mutações do gene *BRCA* (linha germinal ou somáticas) apresentam mais frequentemente determinadas características morfológicas, tais como padrões arquiteturais sólidos, endometrioides ou tipo transição (SET — transitional-like), atipia nuclear muito acentuada e linfócitos que infiltram o tumor.<sup>1,3,4</sup> Por conseguinte, os patologistas podem conseguir correlacionar os achados histológicos com quaisquer dados genéticos fornecidos ou levantar a possibilidade de mutação do gene *BRCA* em determinados casos com implicações relativas à melhoria do prognóstico, à melhor resposta à quimioterapia e à consideração de regimes terapêuticos específicos, como os que incluem inibidores das PARP.<sup>1,2,5</sup> Os doentes com suspeita de mutações do gene *BRCA* na linha germinal e respetivos familiares podem ser encaminhados para testes genéticos e aconselhamento relativo ao rastreio adequado de neoplasia relacionada com *BRCA*.
2. O conhecimento da predisposição hereditária para cancro ginecológico, comprovada ou potencial, afetará a colheita de amostras patológicas de tecidos normais a nível macroscópico. Isto é mais evidente no contexto de “cirurgia profilática de redução do risco”, sobretudo em doentes com mutação dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* conhecida, nas quais o exame completo dos tecidos dos ovários e das trompas é obrigatório.<sup>1</sup> A identificação de carcinomas tubários pequenos, ocultos macroscopicamente, e do respetivo carcinoma seroso intraepitelial tubário precursor *in situ* é muito mais provável neste contexto.

Aproximadamente 2% de todos os cancros do ovário estão associados a síndrome de Lynch devido a uma mutação na linha germinal num dos genes que codifica as proteínas de reparação de erros de DNA (MMR — mismatch repair). Em aproximadamente 60% das mulheres com síndrome de Lynch, um tumor ginecológico (do endométrio ou do ovário) representará o cancro sentinela.<sup>6</sup> Os carcinomas endometrioides e de células claras ocorrem mais frequentemente na síndrome de Lynch, pelo que, nestes subtipos de tumores, se pode considerar a análise imuno-histoquímica das proteínas MMR ou testes moleculares para instabilidade de microssatélites, ou caso existam antecedentes pessoais ou familiares relevantes de neoplasia adicional relacionada com a síndrome de Lynch. Podem ser considerados estudos similares em doentes com carcinomas endometrioides do ovário e endométrio primários síncronos, apesar de, na maioria dos casos, estes tumores não estarem associados à síndrome de Lynch.<sup>7</sup> Foi sugerido que em mulheres com carcinoma do endométrio, a presença de carcinoma de células claras do ovário síncrono pode ser um indicador de síndrome de Lynch.<sup>8</sup>

## Nota 2 — Quimioterapia anterior (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A quimioterapia pré-operatória pode alterar significativamente o aspeto do tumor e originar dificuldades na tipagem e na atribuição de grau ao tumor e na classificação do tumor num estágio abaixo do seu verdadeiro estágio. Em alguns casos, pode não existir tumor residual. Se estiver a ser administrada quimioterapia neoadjuvante, deve obter-se uma biopsia tecidual antes do tratamento e usar essa biopsia para tipagem e atribuição do grau do tumor. Se não for possível, então o diagnóstico do tumor maligno pode ser feito em exame citológico de fluido ascítico, de preferência com imuno-histoquímica realizada numa preparação de bloco de células; contudo, isto só deve ser feito em circunstâncias excecionais. Os marcadores úteis na tipagem do tumor são abordados na **Nota 20 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS**.

 [Retroceder](#)

## Nota 3 — Tipo de amostra (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

O fornecimento de informação sobre o tipo de amostra é considerado parte integrante dos relatórios de cancro dos ovários, das trompas e peritoneais primários. Embora a natureza da(s) amostra(s) submetida(s) para avaliação patológica possa ser deduzida a partir do procedimento cirúrgico, a especificação da natureza da amostra recebida fornece informações complementares e confirmação de que todo o(s) órgão(s) foi(foram) ressecado(s) e submetido(s).

 [Retroceder](#)

## Nota 4 — Integridade da amostra (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A avaliação da integridade da amostra (ovário ou trompa) é importante, sobretudo para o subestadiamento de doença confinada a um órgão (estádio I). Devem ser incluídas informações sobre se a cápsula ovárica ou a serosa tubária estão intactas ou roturadas e também se existe tumor na superfície ou se o tumor foi recebido fragmentado ou intacto. Em caso de rotura da cápsula, recomenda-se que se tente averiguar se a rotura ocorreu antes ou durante a cirurgia (isto é importante no subestadiamento FIGO no estágio IC da doença — ver o próximo parágrafo), apesar de, obviamente, estas informações deverem ser fornecidas pelo cirurgião. Por vezes, existe envolvimento microscópico da superfície do ovário na ausência de défice capsular evidente, facto que deve ser registado (ver **Nota 5 LOCAL MACROSCÓPICO DO TUMOR/LOCAIS HISTOLÓGICOS DE ENVOLVIMENTO DO TUMOR**).

Aproximadamente 25% dos cancros dos ovários encontram-se no estágio FIGO I no momento do diagnóstico e têm uma sobrevivência aos 5 anos de 83%–90%.<sup>9,10</sup> De acordo com o sistema de estadiamento FIGO de 2014 para o cancro do ovário, da trompa e peritoneal primário<sup>11</sup>, a rotura da cápsula ovárica ou da serosa tubária antes da cirurgia é considerada estágio IC2, enquanto a rotura

intraoperatória é estágio IC1. Existe alguma controvérsia sobre se a rotura durante a cirurgia agrava o prognóstico na ausência de excrescências da superfície, ascite ou lavagens positivas. Alguns estudos demonstraram um risco de recorrência mais elevado em associação a rotura da cápsula ovárica intraoperatória<sup>12,13</sup>, enquanto outros não.<sup>14-16</sup>

Uma meta-análise recente<sup>11</sup> avaliou o impacto da rotura intraoperatória no prognóstico após análise de nove estudos elegíveis que incluíram 2382 doentes. Os doentes com rotura da cápsula pré-operatória apresentaram uma sobrevivência livre de progressão (PFS — progression free survival) pior do que os doentes que não apresentaram rotura nem tenham sofrido rotura intraoperatória. Em subanálises, a rotura pré-operatória foi associada a um pior prognóstico e a rotura intraoperatória teve uma PFS pior do que quando não existia rotura. Porém, não se observou diferença na PFS entre a rotura intraoperatória e nenhuma rotura em doentes que foram submetidas a operação de estadiamento cirúrgico completo, com ou sem quimioterapia adjuvante à base de platina.

Existem algumas evidências que sugerem que os carcinomas de células claras apresentam um risco de rotura mais elevado<sup>17</sup>, provavelmente relacionado com aderências aos tecidos circundantes, associado a invasão do tumor ou a endometriose.<sup>18</sup> A rotura capsular também foi associada a gravidez.<sup>19</sup>

↑ Retroceder

## **Nota 5 — Local macroscópico do tumor/locais histológicos de envolvimento do tumor**

(obrigatório)

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Os locais de envolvimento do tumor devem ser registados, uma vez que são necessários para o estadiamento do tumor.

Apesar de, no caso de carcinomas de células claras, endometrioides, serosos de baixo grau e mucinosos, a atribuição do local (trompa versus ovário versus peritoneu) não ser, em geral, problemática, o mesmo não se passa com os carcinomas serosos de alto grau.

Foi reconhecido pela primeira vez em 2001<sup>20,21</sup> que uma elevada percentagem do denominado carcinoma seroso de alto grau ovárico em mulheres com mutações do gene *BRCA1* na linha germinal surge na extremidade fimbrial da trompa de Falópio. Isto foi notado pela primeira vez em amostras de salpingo-ooforectomia para redução do risco em que é muito mais provável que carcinomas serosos de alto grau, em fase inicial e pré-invasivos estejam presentes na trompa de Falópio do que no ovário. Estes carcinomas intraepiteliais tubários serosos alojam mutações p53 idênticas às de tumor extratubário, estabelecendo que são clonais.<sup>22</sup> A comparação do comprimento do telómero e da amplificação do centrossoma em carcinomas serosos tubários intraepiteliais e carcinomas serosos de alto grau do ovário sugere que os carcinomas serosos tubários intraepiteliais se desenvolvem antes dos tumores do ovário.<sup>23,24</sup> Por último, apesar de os números serem reduzidos, os carcinomas serosos de alto grau em fase inicial, acidentais, não associados ao *BRCA1/2* (esporádicos) são predominantemente detetados na mucosa da trompa de Falópio, sobretudo nas fímbrias, e não no ovário.<sup>25</sup> Em resumo, existem evidências sólidas de que os precursores do carcinoma seroso de alto

grau se originam na trompa de Falópio de doentes com mutações *BRCA1* na linha germinal e evidências cumulativas de que isto também se verifica para os carcinomas serosos de alto grau esporádicos. A atribuição do local primário deve, portanto, refletir a nossa compreensão atual acerca do local onde se originam os carcinomas serosos de alto grau, com base em dados do estudo de carcinoma seroso de alto grau em fase inicial acidental ou pré-invasivo. É igualmente relevante que alguns casos de carcinoma seroso de alto grau do ovário e peritoneal primário não apresentem lesões de carcinomas serosos intraepiteliais tubários, apesar do exame completo da trompa de Falópio. Numa série consecutiva de carcinomas serosos de alto grau não uterinos classificados como ováricos ou peritoneais com base em critérios pré-FIGO 2014 em que as trompas de Falópio foram examinadas na totalidade, foram identificados carcinoma seroso intraepitelial tubário em 59% dos casos e carcinoma seroso de alto grau invasivo da mucosa da trompa de Falópio em mais de 15% dos casos.<sup>26</sup> Noutros casos, a extremidade fimbrial da trompa de Falópio foi obliterada por uma massa tubo-ovárica.

De acordo com o sistema de estadiamento FIGO 2014, o local primário do carcinoma seroso de alto grau não uterino foi designado como ovário, tubário ou peritoneal primário.<sup>11</sup> Em alguns casos, pode não ser possível averiguar o local primário de origem, situação em que os tumores devem ser classificados como “não designados” no novo sistema de estadiamento.<sup>11</sup> O descritor “carcinoma seroso de alto grau tubo-ovárico” pode ser utilizado na prática para os casos de carcinoma seroso de alto grau em estágio avançado em que não existe certeza acerca do local primário. Os problemas na verificação do local primário e a variação na prática entre os patologistas têm implicações significativas nos estudos epidemiológicos, na determinação da incidência do tumor e na mortalidade, na colheita de dados por registos do cancro e na entrada em ensaios clínicos. Com base numa publicação recente, são fornecidas na secção seguinte recomendações para a atribuição do local de origem do carcinoma seroso de alto grau extrauterino.<sup>27</sup> Utilizando estes critérios, a atribuição do local primário já não se baseia no local onde se encontra o maior volume/tamanho do tumor, mas na presença de carcinoma seroso intraepitelial tubário ou carcinoma seroso de alto grau invasivo na mucosa tubária, situação em que se atribui a origem à trompa de Falópio. A aplicação destes critérios será importante para assegurar a consistência entre diferentes patologistas na atribuição do local de origem do carcinoma seroso de alto grau com implicações óbvias importantes para o registo do cancro e outros parâmetros.

### ***Sugestões de atribuição do local de origem<sup>27</sup> (ver fluxograma abaixo)***

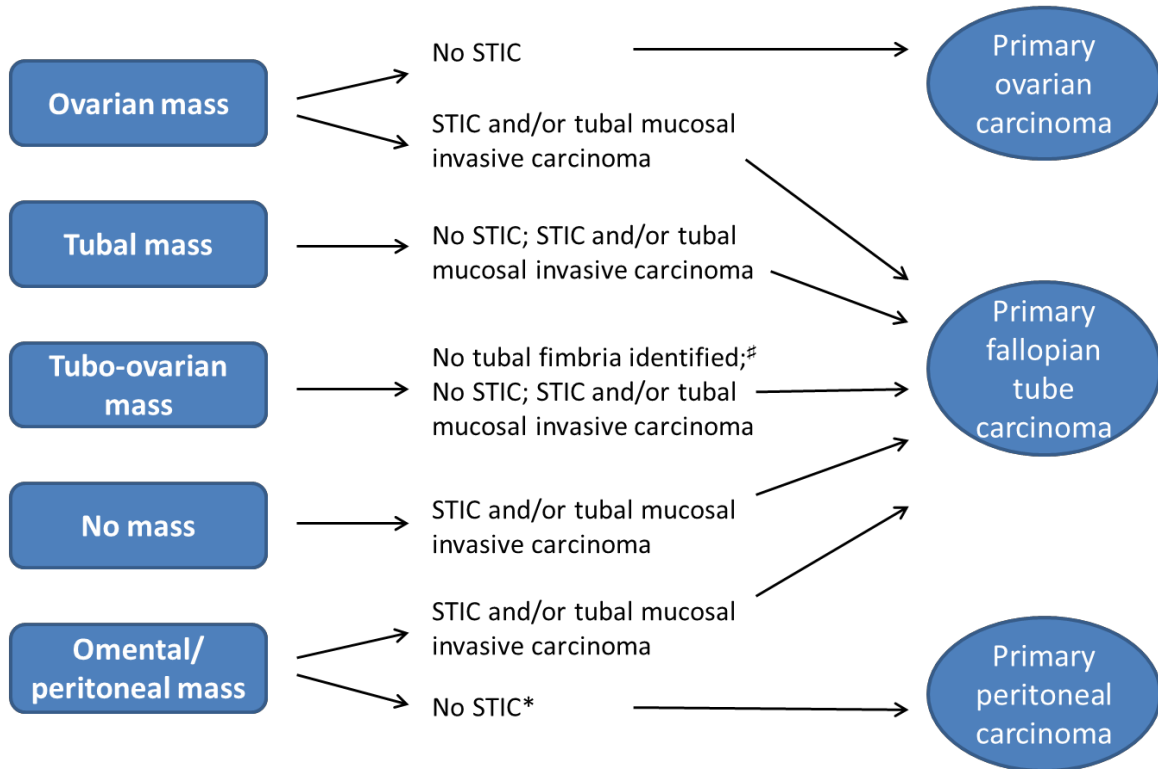
As sugestões seguintes não se destinam a ser uma lista exaustiva nem a ser vinculativas, devendo a atribuição da origem em cada caso ser deixada ao critério do patologista e da equipa clínica, idealmente no contexto de uma reunião de equipa multidisciplinar. Sem dúvida que ao longo do tempo haverá evolução na nossa capacidade de atribuir o local do tumor primário com exatidão, mas, de momento, as linhas de orientação seguintes destinam-se a ser utilizadas como linhas de orientação práticas para lidar com os casos.

1. Em todos os casos de carcinoma seroso de alto grau, devem ser colhidas amostras das trompas de Falópio ou, pelo menos, das suas extremidades fimbriais segundo um protocolo idêntico a SEE-FIM<sup>22</sup>, para evitar falhar este importante local da doença, que provavelmente representa a origem do tumor na maioria dos casos.
2. A presença de carcinoma seroso intraepitelial tubário, na ausência de doença invasiva da trompa de Falópio, deve ser considerada, para fins de estadiamento, como envolvimento tubário.
3. A presença de carcinoma intraepitelial tubário seroso sem invasão ou disseminação extratubária deve ser classificada como carcinoma tubário estágio FIGO IA (apesar destes terem um prognóstico favorável com base na experiência limitada até à data<sup>28</sup>), mas com indicação de que não existe carcinoma invasivo.
4. Casos em que apenas existe carcinoma seroso intraepitelial tubário, envolvimento da superfície ovárica ou do parênquima que não ultrapasse 5 mm e envolvimento peritoneal alargado, que

seriam tradicionalmente classificados como carcinoma peritoneal primário<sup>29</sup>, devem ser classificados como tumores primários das trompas.

5. Casos com carcinoma seroso de alto grau invasivo situados dentro da mucosa da trompa de Falópio, incluindo a sua extremidade fimbrial, com ou sem carcinoma seroso intraepitelial tubário em qualquer parte da trompa de Falópio e sem envolvimento, com envolvimento mínimo ou mesmo substancial do ovário, devem ser classificados como tumores primários das trompas.
6. Casos em que a trompa de Falópio não seja identificável, a massa dos anexos ipsilaterais tenha presumivelmente crescido sobre a trompa ou a extremidade distal da trompa de Falópio esteja incorporada numa grande massa tubo-ovárica devem também, com base na atual compreensão, ser diagnosticados como tumores primários das trompas. Salienta-se que, em todos os casos, é necessário fazer um esforço cuidadoso para identificar a trompa.
7. Casos com massa(s) ovárica(s) dominante(s) e trompas de Falópio identificáveis com carcinoma seroso intraepitelial tubário devem ser classificados como tumores primários das trompas.
8. Casos com massa(s) ovárica(s) dominante(s) e trompas de Falópio identificáveis sem carcinoma seroso intraepitelial tubário devem ser classificados como tumores primários dos ovários.
9. Os casos devem ser classificados como carcinoma peritoneal primário de acordo com os critérios convencionais abaixo<sup>29</sup> e apenas depois de o exame completo das trompas de Falópio (incluindo as partes não fimbriais) ter excluído a presença de carcinoma intraepitelial tubário seroso ou um pequeno carcinoma seroso de alto grau tubário
  - ambos os ovários têm de ter o tamanho normal ou estarem aumentados por um processo benigno;
  - o envolvimento de locais extraováricos tem de ser superior ao envolvimento da superfície de qualquer um dos ovários;
  - o envolvimento do tumor do ovário não pode existir, tem de estar confinado à superfície do ovário sem invasão do estroma ou envolver o estroma cortical com tumor de tamanho inferior a 5 mm x 5 mm.
10. Todos os casos classificados como “não designados” para fins de estadiamento FIGO devem ter também a indicação de “tubo-ovárico” ou “tubário/ovárico” para serem distinguidos do carcinoma seroso com origem no útero. Utilizando as sugestões aqui apresentadas, estes devem representar uma pequena proporção dos carcinomas serosos de alto grau.
11. Casos com carcinoma seroso de alto grau unilateral ou bilateral no ovário e/ou carcinoma seroso intraepitelial tubário ou carcinoma seroso de alto grau na trompa, mas com carcinoma intraepitelial seroso endometrial ou invasivo devem ser cuidadosamente avaliados para diferenciação entre carcinoma endometrial e tubo-ovárico primário (nestes casos, o marcador WT1 pode ser útil — ver **Nota 20 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS** Distinguição entre carcinoma do ovário e do útero); a maioria de tais casos representará metástases dos anexos com origem em carcinoma seroso endometrial.

**High grade serous carcinoma:  
determining the primary site of origin**



High grade serous carcinoma: determining the primary site of origin	Carcinoma seroso de alto grau: determinar o local de origem primário
Ovarian mass	Massa ovárica
No STIC	Sem STIC
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC e/ou carcinoma invasivo da mucosa da trompa
Primary ovarian carcinoma	Carcinoma ovárico primário
Tubal mass	Massa na trompa
No STIC; STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	Sem STIC; STIC e/ou carcinoma invasivo da mucosa da trompa
Tube-ovarian mass	Massa tubo-ovárica
No tubal fimbria identified;# No STIC; STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	Nenhuma fímbria da trompa identificada;# Sem STIC; STIC e/ou carcinoma invasivo da mucosa da trompa
No mass	Sem massa
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC e/ou carcinoma invasivo da mucosa da trompa
Primary fallopian tube carcinoma	Carcinoma primário da trompa de Falópio
Omental/ peritoneal mass	Massa do epíploo/peritoneal
No STIC*	Sem STIC*
Primary peritoneal carcinoma	Carcinoma peritoneal primário

# A falha em detetar as fímbrias tubárias implica o sobrecrescimento do tumor à volta das fímbrias

\* Aplicar os critérios, tal como especificado no comentário anterior

↑ Retroceder

## Nota 6 — Dimensões do tumor (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Não existem evidências ou são poucas as evidências publicadas que sugiram que o tamanho do tumor primário tem importância para o prognóstico e que o tamanho não é importante para o estadiamento ou o tratamento. A principal razão para o registo das dimensões do tumor, sobretudo o diâmetro máximo, é fornecer evidência de que foram colhidas amostras adequadas do tumor para histologia. Não existem linhas de orientação baseadas em evidências relativas à colheita de amostras ideal no caso de tumores do ovário sólidos ou quísticos. Contudo, por convenção, a maioria dos patologistas colhe 1 bloco de amostra por centímetro do diâmetro máximo do tumor no caso de tumores sólidos. Foi recomendado que seja colhido um bloco da totalidade de tumores dos tecidos moles com diâmetro < 2 cm e que seja examinado no mínimo 1 corte por centímetro do diâmetro máximo no caso de tumores maiores.<sup>30</sup> Estas mesmas recomendações aparecem em conjuntos de dados de tumores em diversos locais anatómicos.

A colheita de amostras adequada de tumores do ovário é importante por diversas razões, como, por exemplo, identificar pequenos focos de carcinosarcoma em carcinomas do ovário, heterogeneidade histológica (p. ex., diferentes subtipos epiteliais em carcinomas mistos) e identificar focos de microinvasão ou invasão em tumores “borderline”. A colheita de amostras adequada também pode ajudar na identificação de áreas de diagnóstico em neoplasias mal diferenciadas ou com características que sugerem um determinado subtipo de tumor. Por exemplo, a presença de diferenciação escamosa pode ajudar a confirmar uma neoplasia endometriode e a identificação de endometriose suporta um diagnóstico de tumores endometrioides, de células claras ou seromucinosos.

É reconhecido que as neoplasias mucinosas do ovário podem apresentar heterogeneidade intratumoral considerável com uma mistura de áreas benignas, “borderline” e malignas. Um estudo, que avaliou a “adequação” de um corte por 1 cm–2 cm por diâmetro máximo do tumor em neoplasias epiteliais do ovário<sup>31</sup>, confirmou que os carcinomas mucinosos apresentam mais variação histológica do que os carcinomas serosos. Os autores concluíram que era necessária uma colheita de amostras mais extensa em tumores “borderline” para excluir focos de invasão. De acordo com as recomendações do Bethesda Workshop de 2004 para tumores do ovário “borderline”<sup>32</sup>, a colheita de amostras de todos os tumores “borderline” deve ser bem feita — pelo menos 1 bloco por centímetro de diâmetro máximo do tumor para neoplasias < 10 cm e 2 cortes por centímetro para tumores de maiores dimensões (excluindo focos quísticos de parede fina). A recomendação de que se deverá efetuar uma colheita de amostras mais extensa de tumores maiores, sobretudo daqueles de tipo mucinoso, reflete a maior probabilidade de esses tumores alojarem focos de carcinoma invasivo. A colheita de amostras adicionais em tumores “borderline” mucinosos é igualmente recomendada quando as características histológicas, como carcinoma intraepitelial ou microinvasão, forem identificadas nos cortes originais. De igual modo, a colheita de amostras adicionais em tumores “borderline” serosos é recomendada quando áreas micropapilares ou microinvasão estiverem presentes nos cortes iniciais, uma vez que é provável que tais neoplasias alojem focos invasivos.

Seidman et al<sup>33</sup> sugeriram que em tumores do ovário mucinosos, o tamanho do tumor pode ser útil para determinar se a neoplasia do ovário é primária ou metastática. Os autores descobriram que carcinomas mucinosos unilaterais com diâmetro ≥ 10 cm eram mais provavelmente primários do que metastáticos. Achados semelhantes foram descritos por outros autores.<sup>34</sup>

 Retroceder

## Nota 7 — Descrição macroscópica do epíploo (obrigatória)

### Razão/suporte baseado em evidências

Devem ser fornecidas no relatório patológico as três dimensões do epíploo para documentar o tamanho da amostra recebida para exame patológico. Isto pode ser útil em determinados cenários para direcionar a necessidade de cirurgia adicional. Por exemplo, se inicialmente apenas tiver sido realizada uma biopsia do epíploo, pode ser necessário realizar outra cirurgia para remover o restante epíploo. O tamanho da amostra também é útil para determinar a extensão da amostra a colher para exame histológico. Não foram desenvolvidas linhas de orientação padronizadas para colheita de amostras do epíploo em casos de carcinoma ou tumores “borderline” do ovário. Contudo, no contexto de epíploo com envolvimento macroscópico, a submissão de 1 bloco para exame histológico é provavelmente suficiente.<sup>35,36</sup> Em doentes tratados com quimioterapia neoadjuvante em que a avaliação histológica da resposta do tumor à terapêutica é recomendada (ver **Nota 17 RESPOSTA À TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE**), sugere-se o exame de 4 a 6 blocos de epíploo. No caso de amostras de epíploo negativas a nível macroscópico, as recomendações de colheita de amostras são variáveis — um estudo recomendou a colheita de 3 a 5 blocos<sup>36</sup>, outros estudos sugeriram 1 bloco para cada 67 mm de dimensão máxima do epíploo<sup>35</sup> ou, pelo menos, 1 bloco para cada 20 mm de dimensão máxima do epíploo.<sup>37</sup> Recomenda-se a colheita de 4 a 6 blocos nos casos em que o epíploo seja negativo a nível macroscópico em doentes com carcinoma ou tumor “borderline” do ovário.

O tamanho do maior depósito tumoral deve ser registado no relatório patológico. É fundamental para determinar o estado patológico. Tumor microscópico que não seja evidente a nível macroscópico, tumor evidente a nível macroscópico com tamanho  $\leq 20$  mm e tumor evidente macroscopicamente  $> 20$  mm correspondem aos estádios FIGO IIIA2, IIIB e IIIC, respetivamente (FIGO 2014).<sup>11</sup>

 [Retroceder](#)

## Nota 8 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

 [Retroceder](#)



## Nota 9 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Todas as malignidades epiteliais ováricas e tumores “borderline” devem ser classificados de acordo com a classificação da OMS.<sup>38</sup> São 5 os principais subtipos de carcinoma do ovário primário: seroso de alto grau, células claras, endometriode, mucinoso e seroso de baixo grau.<sup>39-42</sup> Também existem outros subtipos menores mais raros, indicados na lista da OMS, que incluem tumor de Brenner maligno, carcinoma seromucinoso e carcinoma indiferenciado.<sup>38</sup> O carcinosarcoma é um tumor maligno epitelial e mesenquimatoso misto, embora neste conjunto de dados seja incluído na categoria de malignidades epiteliais, uma vez que a maioria tem origem e histogénese epitelial.<sup>43</sup>

Apesar de o tratamento do carcinoma do ovário estar, atualmente, amplamente dependente do estágio e grau do tumor, a tipagem exata tornar-se-á, quase de certeza, mais importante no futuro com a introdução de terapêuticas direcionadas e tratamentos específicos para diferentes tipos de tumor. Isto ocorre em parte porque, apesar de clinicamente ser muitas vezes considerada uma doença, existe uma perceção crescente de que diferentes subtipos morfológicos de carcinoma do ovário têm uma patogenia diferente, estão associados a alterações moleculares distintas e têm uma história natural, resposta à quimioterapia convencional e prognóstico diferentes.<sup>39-42</sup> A tipagem do tumor também pode ser importante para identificar ou iniciar testes para uma predisposição genética subjacente; por exemplo, o carcinoma seroso de alto grau pode estar associado a mutação *BRCA1/2* subjacente, enquanto os carcinomas endometriodes e de células claras podem ocorrer em doentes com síndrome de Lynch.<sup>44</sup> O carcinoma do ovário mais frequente é o carcinoma seroso de alto grau (aproximadamente 70%) seguido por carcinoma de células claras e endometriode.<sup>45,46</sup> Os carcinomas mucinosos e serosos de baixo grau são menos frequentes. Aproximadamente 90% dos carcinomas do ovário de estágio avançado (estádio III/IV) são de tipo seroso de alto grau.<sup>45,46</sup>

A maioria dos carcinomas da trompa primários pertence aos tipos seroso de alto grau e endometriode e a maioria dos carcinomas peritoneais primários é de tipo seroso de alto grau. Tal como referido nas secções sobre o local do tumor, pode ser difícil determinar a origem do carcinoma seroso de alto grau, porque muitas vezes estão envolvidos vários locais.

Os carcinomas do ovário mistos são agora considerados como raros. A atual classificação da OMS de 2014 não inclui uma categoria de carcinoma misto<sup>39</sup>, mas a anterior classificação referia que um diagnóstico de carcinoma misto só deveria ser feito se o componente menor representar mais do que 10% da neoplasia.<sup>39</sup> Porém, recomenda-se que todos os subtipos morfológicos diferentes do carcinoma do ovário sejam documentados, mesmo se compreenderem menos de 10% da neoplasia. Conforme mencionado, os carcinomas mistos do ovário são raros, sendo a combinação mais prevalente carcinomas de células claras e endometriode (ambos os tipos de tumores surgem frequentemente na endometriose). A maioria das neoplasias que tinham sido anteriormente classificadas como serosas e endometriodes mistas, e serosas e de células claras mistas representam carcinomas serosos de alto grau com áreas pseudoendometriodes e áreas de aclaramento citoplasmático, respetivamente. Em tais casos, os marcadores imuno-histoquímicos, em especial o WT1, podem ser úteis (ver **Nota 20 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS**).

A tipagem dos tumores “borderline” deve ser feita de acordo com os critérios da OMS. Os subtipos mais frequentes são seroso e mucinoso (tipo intestinal). Também podem ocorrer os subtipos seromucinoso, endometriode, de células claras e de Brenner.

 **Retroceder**

## Nota 10 — Classificação de tumores da OMS

Classificação de tumores da OMS de 2014 para carcinomas do ovário, da trompa de Falópio e do peritoneu

### Ovário

<b>Tumores epiteliais</b>	<b>Tumores serosos</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” seroso/tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
			Tumor “borderline” seroso — variante micropapilar/carcinoma seroso de baixo grau não invasivo	8460/2
		Maligno	Carcinoma seroso de baixo grau	8460/3
			Carcinoma seroso de alto grau	8461/3
	<b>Tumores mucinosos</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” mucinoso/tumor mucinoso proliferativo atípico	8472/1
		Maligno	Carcinoma mucinoso	8480/3
	<b>Tumores endometrioides</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” endometriode/tumor endometriode proliferativo atípico	8380/1
		Maligno	Carcinoma endometriode	8380/3
	<b>Tumores de células claras</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” de células claras/tumor de células claras proliferativo atípico	8313/1
		Maligno	Carcinoma de células claras	8310/3
	<b>Tumores de Brenner</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” de Brenner/tumor de Brenner proliferativo atípico	9000/1
		Maligno	Tumores de Brenner malignos	9000/3
	<b>Tumores seromucinosos</b>	“Borderline”	Tumor “borderline” seromucinoso/tumor seromucinoso proliferativo atípico	8474/1
		Maligno	Carcinoma seromucinoso	8474/3
	<b>Carcinoma indiferenciado</b>			<b>8020/3</b>
<b>Tumores epiteliais e mesenquimatosos malignos</b>			Carcinossarcoma	8980/3

## Trompa de Falópio

<b>Tumores epiteliais</b>	Lesão precursora epitelial	Carcinoma seroso intraepitelial tubário	8441/2
	Tumor “borderline” epitelial	Tumor “borderline” seroso/tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
	Tumores epiteliais malignos	Carcinoma seroso de baixo grau	8460/3
		Carcinoma seroso de alto grau	8461/3
		Carcinoma endometriode	8380/3
		Carcinoma indiferenciado	8020/3
	Outros	Carcinoma mucinoso	8480/3
		Carcinoma de células de transição	8120/3
		Carcinoma de células claras	8130/3
<b>Tumores epiteliais-mesenquimatosos mistos</b>		Carcinossarcoma	

## Peritoneu

<b>Tumores epiteliais de tipo Mülleriano</b>	Tumor “borderline” seroso/tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
	Carcinoma seroso de baixo grau	8460/3
	Carcinoma seroso de alto grau	8461/3
	Outros	

Nota: não foi incluído na lista anterior um código para adenocarcinoma de células mistas, mas, caso este diagnóstico seja feito, recomenda-se o código M8323/3.

 **Retroceder**

## **Nota 11 — Padrão de invasão (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

É controverso se o padrão de invasão no carcinoma do ovário mucinoso no estágio 1 é relevante para o prognóstico.<sup>47-52</sup> O padrão de invasão expansível/confluyente/não destrutivo caracteriza-se por glândulas, quistos ou papilas arquiteturalmente complexos revestidos por epitélio atípico com estroma mínimo a inexistente. O padrão destrutivo/infiltrativo caracteriza-se por glândulas, túbulos, ninhos e cordões de células malignas dispostos ao acaso com uma resposta edematosa, inflamatória ou desmoplásica associada. Embora vários estudos tenham demonstrado que o padrão expansível tem um melhor prognóstico, um estudo de registo de base populacional recente dos carcinomas mucinosos do ovário não conseguiu estabelecer um prognóstico com base na distinção entre os dois padrões de invasão.<sup>47-52</sup> Recomenda-se que o padrão de invasão em carcinomas mucinosos do ovário seja registado.

**↑ Retroceder**

## **Nota 12 — Subtipos de carcinosarcoma (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

São muito poucas as evidências publicadas que sugerem qualquer importância para o prognóstico dos diferentes subtipos morfológicos dentro dos carcinosarcomas do ovário (existem evidências para os carcinosarcomas do útero).<sup>53-55</sup> Porém, considerando a escassez de estudos, a ICCR recomenda que seria útil registar a percentagem de elementos epiteliais e mesenquimatosos, bem como dos subtipos dos componentes epiteliais e mesenquimatosos. Recomenda-se esta opção em vez de um elemento obrigatório e a recolha destes dados pode ser informativa para o futuro relativamente ao prognóstico e ao tratamento destas neoplasias.<sup>53-55</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 13 — Grau do tumor (obrigatório ou recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A avaliação do grau histológico é importante para o tratamento e prognóstico do doente e é um elemento obrigatório.<sup>56</sup> Apesar de estarem a ser utilizados alguns sistemas de classificação universais como, por exemplo, o sistema de Shimizu-Silverberg<sup>57</sup>, que são aplicáveis a todos os tumores malignos epiteliais ováricos, a ICCR recomenda a utilização de diferentes sistemas de classificação para os diferentes subtipos morfológicos.

### **Carcinoma seroso (obrigatório)**

As melhorias na compreensão da história natural e da patologia molecular do carcinoma seroso demonstraram que o carcinoma seroso de alto grau e o carcinoma seroso de baixo grau são tipos de tumor diferentes com uma patogenia subjacente diferente, associados a eventos moleculares e a prognósticos diferentes.<sup>57-60</sup> Os carcinomas serosos são agora classificados como de baixo grau ou alto grau, algo que foi apoiado pela classificação da OMS de 2014<sup>38</sup>, com o reconhecimento de que

estes são dois tipos de tumor diferentes, ao invés de variantes de baixo grau e alto grau do mesmo tipo de tumor.

#### **Carcinoma endometriode (obrigatório)**

A classificação dos carcinomas endometrioides é idêntica à dos carcinomas endometrioides uterinos<sup>61-66</sup> e tem importância para o prognóstico e a terapêutica. Uma maioria significativa dos carcinomas endometrioides do ovário é de grau 1 e grau 2. Contudo, existe um subconjunto de carcinomas endometrioides de grau 3 que deve ser diagnosticado com precaução, uma vez que uma proporção significativa de tais tumores corresponde, na verdade, a carcinomas serosos de alto grau com um padrão de crescimento glandular. Neste aspecto, a imuno-histoquímica é útil (ver **Nota 20 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS**). O sistema de classificação da International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO — Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) de 1988 é amplamente utilizado para a classificação de carcinomas endometrioides e é recomendado pela ICCR. O sistema FIGO baseia-se na arquitetura: tumores com componente glandular sólido < 5% são de grau 1, tumores com 5%–50% de áreas sólidas são de grau 2 e tumores com componente glandular sólido > 50% são classificados como de grau 3. Quando tumores dos graus 1 e 2 apresentarem atipia nuclear, o grau histológico é aumentado em um grau.

#### **Carcinoma de células claras e indiferenciado, carcinosarcoma (obrigatório)**

Os carcinomas de células claras e indiferenciado e os carcinosarcomas são, por definição, tumores de alto grau. Apesar de algumas publicações sugerirem que os carcinomas de células claras devem ser classificados de acordo com um sistema de três camadas<sup>67</sup>, este não é um tema consensual.

#### **Carcinoma mucinoso (recomendado)**

Existem também poucas evidências para a classificação de carcinomas mucinosos, apesar de os oncologistas muitas vezes solicitarem um grau tumoral. O painel ICCR sugere que se a classificação destas neoplasias for efetuada (um elemento recomendado, ao invés de obrigatório no caso dos carcinomas mucinosos), deve utilizar-se o mesmo sistema de classificação utilizado para os carcinomas endometrioides (ver parágrafo seguinte). Nódulos parietais malignos em neoplasias mucinosas do ovário pertencem automaticamente ao grau 3.

Não existem recomendações publicadas para a classificação dos carcinomas seromucinosos e tumores de Brenner malignos, dois tumores malignos do ovário raros, que foram incluídos na recente classificação da OMS e para os quais não foram fornecidas recomendações.<sup>38</sup> Como os carcinomas seromucinosos têm algumas características em comum com os carcinomas endometrioides, a ICCR recomenda que devem ser classificados da mesma forma que os carcinomas endometrioides do ovário, ou seja, de acordo com o sistema de classificação da FIGO de 1988.<sup>61</sup>

Caso tenha sido administrada quimioterapia, a classificação (e a tipagem) do tumor pode ter de se basear na biópsia pré-quimioterapia.

**↑ Retroceder**

### **Nota 14 — Tumor “borderline” (obrigatório ou recomendado)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências Tipo histológico (obrigatório)**

A terminologia dos tumores “borderline” do ovário evoluiu ao longo de vários anos.<sup>37,68</sup> A terminologia preferida é tumor “borderline”, por exemplo, tumor “borderline” seroso ou mucinoso, que foi recomendada pela classificação da OMS de 2014.<sup>38</sup> Um sinónimo aceitável é tumor

proliferativo atípico.<sup>38</sup> Os tumores “borderline” serosos, que tinham sido anteriormente designados por tipos típico e micropapilar, são agora classificados como tumor “borderline” seroso/tumor seroso proliferativo atípico e variante micropapilar do tumor “borderline” seroso/carcinoma seroso de baixo grau não invasivo, respetivamente, na classificação da OMS de 2014 para tumores ginecológicos.<sup>38,69</sup> Para tumores mucinosos, endometrioides, de células claras, de Brenner e seromucinosos, a terminologia de tumor “borderline”/tumor proliferativo atípico é igualmente utilizada na classificação da OMS de 2014.<sup>38,70-74</sup> O termo baixo potencial maligno não é recomendado.<sup>38,69-74</sup> Os sinónimos de tumores seromucinosos incluem tumor “borderline” mucinoso de tipo endocervical, tumor “borderline” mucinoso Mülleriano e tumor Mülleriano proliferativo atípico (“borderline”).<sup>73</sup>

### **Características especiais**

A determinação do limiar mais baixo para o diagnóstico de um tumor “borderline” no contexto de um cistadenoma/cistadenofibroma com proliferação epitelial mínima pode ser subjetiva, pelo que foram sugeridos critérios quantitativos: cistadenomas/cistadenofibromas com estratificação/complexidade epitelial qualitativamente suficiente envolvendo  $\geq 10\%$  do volume epitelial são designados como tumores “borderline” que surgem dentro de um cistadenoma/cistadenofibroma.<sup>37,69,74</sup> Contudo, muitos ainda diagnosticariam um tumor “borderline” em que a estratificação/complexidade envolva um volume  $< 10\%$  do volume epitelial.

### **Arquitetura micropapilar (obrigatório)**

Como o tumor “borderline” seroso/seroso proliferativo atípico pode exibir vários graus de arquitetura micropapilar, um diagnóstico da variante micropapilar do tumor “borderline” seroso baseia-se na presença do crescimento micropapilar confluyente  $\geq 5$  mm.<sup>69</sup>

### **Microinvasão (obrigatório)**

Não foi estabelecido um critério quantitativo padronizado para distinguir a microinvasão do carcinoma francamente invasivo dentro de um tumor “borderline” e têm sido utilizadas diversas definições em estudos diferentes, incluindo 1 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm e 10 mm<sup>2</sup> como os limites superiores da microinvasão.<sup>37,68,69,74,75</sup> A classificação da OMS de 2014 sugere um limiar (“cut-off”) de 5 mm.<sup>38</sup> Alguns grupos distinguem 2 padrões de invasão estromal que são quantitativamente insuficientes para carcinoma francamente invasivo ( $< 5$  mm) — “microinvasão” convencional (aglomerados isolados e/ou pequenos aglomerados de células eosinofílicas) e “carcinoma microinvasivo” (padrões glandulares ou micropapilares qualitativamente análogos ao carcinoma seroso de baixo grau).<sup>37,68,69</sup> Contudo, outros investigadores não defendem esta distinção. Devido aos números insuficientes de casos na literatura, não é possível retirar conclusões definitivas relativas à relevância clínica desta distinção.<sup>68,69,76</sup> Analogamente à situação dos tumores serosos, alguns investigadores defendem a separação entre “microinvasão” e “carcinoma microinvasivo” em tumores “borderline” mucinosos, enquanto outros utilizam estes 2 termos como sinónimos.<sup>74,75</sup>

### **Carcinoma intraepitelial (recomendado)**

Em tumores “borderline” mucinosos, o carcinoma intraepitelial é diagnosticado em focos não invasivos com atipia nuclear acentuada.<sup>37,74,75</sup> Porém, a reprodutibilidade deste diagnóstico não foi formalmente analisada.

### **Implantes (obrigatório)**

Os implantes extraováricos ocorrem em aproximadamente 20% dos tumores “borderline” serosos e são mais frequentes em neoplasias exofíticas. O mais importante fator adverso para o prognóstico de tumores “borderline” serosos é a presença de implantes invasivos em tecidos extraováricos, tendo os implantes não invasivos um prognóstico favorável. A especificação da localização e do tamanho dos implantes é importante para determinar o estágio FIGO.<sup>11</sup> Na mesma amostra podem coexistir implantes não invasivos e invasivos. Os implantes não invasivos são subclassificados nos

tipos epitelial ou desmoplásico.<sup>37</sup> Os implantes não invasivos de tipo epitelial assemelham-se a fragmentos separados de um tumor “borderline” seroso envolvendo tecidos extraováricos. Não exibem infiltração do tecido subjacente e estão muitas vezes presentes dentro de espaços mesoteliais ou com revestimento epitelial, apesar de poderem estar aderentes à superfície serosa. Os implantes não invasivos desmoplásicos são compostos por glândulas ou aglomerados papilares dentro de estroma fibroblástico ou semelhante a tecido de granulação, mas não exibem infiltração dos tecidos adjacentes. Frequentemente, situam-se em superfícies serosas ou dentro de septos no epíploo. Tenha em atenção que a presença de aglomerados individuais ou de pequenos isolados de células epiteliais eosinofílicas dentro do estroma é geralmente considerada como estando dentro do espectro dos implantes não invasivos desmoplásicos, não representando um implante invasivo.<sup>68,69</sup>

O critério mais amplamente utilizado para o diagnóstico dos implantes invasivos é a invasão destrutiva do tecido subjacente.<sup>77</sup> Os implantes invasivos apresentam frequentemente ninhos epiteliais, glândulas ou aglomerados micropapilares acentuadamente populosos com disposição aleatória. Os ninhos, as glândulas e as papilas estão por vezes rodeados por fissuras. Como algumas biopsias de estadiamento peritoneal podem ser superficiais sem tecido subjacente suficiente para avaliar a invasão, foram propostos critérios expandidos para casos sem padrões de invasão clássicos.<sup>78</sup> Estes critérios incluem arquitetura micropapilar semelhante a tumor “borderline” seroso micropapilar e aglomerados de tumor dentro de espaços lacunares claros. Nem todos os patologistas ginecológicos aceitam estes critérios expandidos<sup>37,68</sup>, mas têm sido descritos como estando correlacionados com um desfecho desfavorável.<sup>78</sup>

Em casos ocasionais, pode não ser possível distinguir em definitivo os implantes não invasivos dos invasivos, pelo que se recomenda designar tais implantes como sendo de tipo indeterminado.<sup>79</sup> Esta terminologia só deve ser utilizada com moderação e a obtenção da opinião de um patologista especializado em ginecologia e a submissão de cortes de tecido adicionais para exame histológico (em caso de amostra de omentectomia) podem ser úteis.

No diagnóstico de implantes invasivos, o relatório deve indicar que estes representam carcinoma seroso de baixo grau extraovárico, o que foi recomendado no livro azul da OMS de 2014.<sup>37,38,68,69,78</sup> Não é claro se os implantes invasivos que envolvem locais extraováricos associados a um tumor “borderline” seroso do ovário representam metástases do tumor “borderline” seroso ou de um tumor peritoneal primário independente. Vários estudos moleculares que analisaram os tumores do ovário primários com os respetivos implantes associados produziram resultados variáveis<sup>68</sup>, mas um estudo recente de uma coorte de grande dimensão de base populacional demonstrou que a grande maioria dos implantes está clonalmente relacionada com o tumor do ovário primário.<sup>80</sup> A maioria dos casos desse estudo correspondeu a implantes não invasivos; contudo, todos os 10 implantes invasivos tiveram o mesmo estado mutacional (mutação *KRAS*, mutação *BRAF* ou tipo selvagem *KRAS/BRAF*) que o tumor “borderline” seroso correspondente, o que sugere que os implantes invasivos são clonalmente relacionados com o tumor do ovário primário em oposição a representarem lesões peritoneais primárias independentes. Apesar disso, o número de implantes invasivos avaliados pelos métodos moleculares em toda a literatura é limitado.

Os implantes também podem ser encontrados no contexto de tumores “borderline” seromucinosos, aplicando-se as mesmas questões que para os tumores serosos. Em geral, os implantes não ocorrem no caso de tumores “borderline” mucinosos, endometrioides, de células claras ou de Brenner. Na presença de um “implante” associado a um tumor “borderline” mucinoso do ovário, deve excluir-se o carcinoma mucinoso do ovário primário não diagnosticado ou do qual não tenham sido colhidas amostras ou metástase de um tumor primário não ginecológico que envolva o ovário.

 **Retroceder**

## Nota 15 — Carcinoma seroso intraepitelial tubário (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Recentemente, o carcinoma seroso intraepitelial tubário tem sido implicado na patogenia do carcinoma seroso de alto grau extrauterino. Já foram fornecidas evidências que indicam que o carcinoma seroso intraepitelial tubário é um precursor da maioria dos carcinomas serosos de alto grau que tinham sido anteriormente considerados como sendo de origem tubária, ovárica ou peritoneal primária, bem como as linhas de orientação para atribuição do local primário em casos de carcinoma seroso de alto grau, não uterino, em estágio avançado (ver **Nota 5 LOCAL MACROSCÓPICO DO TUMOR/LOCAIS HISTOLÓGICOS DE ENVOLVIMENTO DO TUMOR**). O carcinoma seroso intraepitelial tubário é composto por uma população de células epiteliais malignas do ponto de vista citológico que substituem a mucosa tubária normal, envolvendo mais frequentemente as fímbrias, e caracterizam-se pelo aumento da razão entre o núcleo e o citoplasma com núcleos redondos, perda de polaridade das células, cromatina grosseiramente aglomerada, nucléolos proeminentes e ausência de células ciliadas. Podem estar presentes outras características que incluem a estratificação epitelial, pequenas linhas de fratura no epitélio e tufos e esfoliação a partir da superfície tubária de pequenos aglomerados de células epiteliais.

Os critérios de diagnóstico do carcinoma seroso intraepitelial tubário evoluíram e as linhas de orientação para o diagnóstico, que incluem a utilização de imunocoloração com os marcadores p53 e Ki-67 (MIB1), foram publicadas.<sup>81-83</sup> A utilização destes critérios resulta num elevado grau de concordância com o diagnóstico entre observadores. Em lesões da mucosa da trompa de Falópio discretas (normalmente, mas nem sempre, situadas nas fímbrias) com atipia de alto grau em epitélio não ciliado, a presença de imunocoloração com p53 anormal (forte coloração difusa ou ausência completa de coloração) e elevado índice de identificação com Ki-67 ( $\geq 10\%$ ) suporta um diagnóstico de carcinoma seroso intraepitelial tubário. Apesar de os imunocorantes serem um auxiliar valioso no diagnóstico de lesões isoladas da trompa de Falópio, não são normalmente necessários para diagnosticar o carcinoma seroso intraepitelial tubário no contexto de carcinoma seroso de alto grau em estágio avançado, quando a comparação entre a lesão da mucosa tubária e o carcinoma seroso de alto grau noutra local revela características citológicas idênticas, com atipia de alto grau e inúmeras figuras mitóticas. As lesões epiteliais da trompa de Falópio com atipia que não satisfazem todos os critérios de carcinoma seroso intraepitelial tubário (p. ex., lesão intraepitelial tubária na lesão intraepitelial tubária de transição/serosa, termos sinónimos para tais lesões, mas que têm algumas, embora não todas, características do carcinoma seroso intraepitelial tubário) têm um significado incerto de momento e estes diagnósticos não devem ser utilizados na prática de rotina; é necessária investigação adicional para determinar a importância clínica, se é que existe alguma, de tais lesões. De igual modo, as assinaturas com o marcador p53 não devem ser apresentadas no relatório.

Como última consideração, pode ocorrer o envolvimento da mucosa da trompa de Falópio por tumores primários uterinos ou não ginecológicos que pode mimetizar o carcinoma seroso intraepitelial tubário.<sup>84-86</sup> A maioria dos casos com carcinoma seroso de alto grau unilateral ou bilateral no ovário e/ou carcinoma seroso intraepitelial tubário ou carcinoma seroso de alto grau na trompa, mas com carcinoma intraepitelial seroso endometrial ou invasivo, representará metástases nos anexos com origem em carcinoma seroso do endométrico, podendo o marcador WT1 ser útil nestes casos (ver **Nota 20 MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS**).<sup>87</sup> Um diagnóstico de carcinoma seroso intraepitelial tubário requer sempre que os achados clínicos e patológicos sejam tidos em consideração e que seja excluído o envolvimento secundário da trompa de Falópio.

 Retroceder



## Nota 16 — Citologia peritoneal (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Os resultados da citologia peritoneal (lavagens peritoneais ou fluido ascítico) são importantes para o subestadiamento de tumores do ovário estágio I (“borderline” e maligno). As lavagens peritoneais positivas num tumor de estágio I significam estágio IC3 no sistema de estadiamento FIGO de 2014. No anterior sistema de estadiamento FIGO, os resultados da citologia peritoneal foram utilizados para o subestadiamento de neoplasias de estágio II, embora esse tenha deixado de ser o caso. A citologia peritoneal positiva num carcinoma de estágio I pode indicar a necessidade de terapêutica adjuvante em determinados casos.

 Retroceder

## Nota 17 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Não existe sistema de classificação da regressão tumoral (TRG — tumour regression grading) acordado ou recomendado para carcinomas do ovário/trompa/peritoneu que tenham sido tratados com quimioterapia neoadjuvante (isto aplica-se largamente a carcinomas serosos de alto grau pélvicos), apesar de os oncologistas solicitarem muitas vezes esta informação porque é potencialmente um marcador morfológico útil para avaliar a resposta ao tratamento neoadjuvante após a cirurgia e identificar doentes que possam ser elegíveis para a entrada em ensaios. Foi demonstrado que a TRG fornece valiosa informação de prognóstico em doentes com carcinomas da mama, do estômago, do esófago e colorretal que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante e serve como um marcador morfológico para guiar tratamento adicional após a cirurgia.<sup>88-92</sup> A aplicabilidade de vários sistemas bem conhecidos e largamente utilizados para a TRG foi considerada para carcinomas ginecológicos pélvicos. Alguns dos sistemas que são utilizados para o carcinoma da mama são desnecessariamente complexos e incluem a avaliação separada de ambos os tumores primários e gânglios linfáticos envolvidos.<sup>93-95</sup> A maioria dos sistemas de TRG diferentes para os tumores gastrointestinais é relativamente simples de utilizar<sup>89,96,97</sup>, apesar de a reprodutibilidade reportada para estes sistemas ser variável.<sup>98-101</sup> A TRG aplica-se normalmente ao local primário de tumores unifocais na mama e no trato gastrointestinal. Pelo contrário, os carcinomas serosos de alto grau pélvicos tendem a afetar múltiplos locais intra-abdominais, além do local de origem primário. Também suscitam tipicamente uma reação desmoplásica no hospedeiro; as inclusões de fibrose como critério para regressão tumoral têm o potencial de gerar dados confusos.

Quatro estudos avaliaram a regressão tumoral após quimioterapia neoadjuvante em cancro do ovário em estágio avançado e todos demonstraram uma correlação entre a resposta e a sobrevivência; porém, todos utilizaram diferentes critérios de pontuação, não validaram os seus critérios numa série de casos independentes e não avaliaram a reprodutibilidade dos seus critérios.<sup>102-105</sup> Um estudo mais recente testou e validou a relevância para o prognóstico dos critérios de resposta e avaliou a reprodutibilidade em duas séries independentes de carcinoma seroso pélvico de alto grau.<sup>102,106</sup> Este último estudo sugere que um sistema de pontuação de 3 camadas (a Chemotherapy Response Score [CRS — Pontuação de resposta à quimioterapia]) é o mais reprodutível e um sistema simples e de fácil aplicação para todos os patologistas,

independentemente do seu nível de experiência em patologia ginecológica. Neste estudo, a importância para o prognóstico da CRS, conforme aplicada a depósitos tumorais no epíploo, foi superior à CRS do tumor primário. O estudo (que incluiu 60 doentes na coorte de teste e 71 na coorte de validação) utilizou uma modificação do sistema de Dworak<sup>97</sup> e demonstrou uma boa reprodutibilidade entre observadores e associação significativa ao desfecho clínico. Apesar de serem necessários mais estudos para confirmar os achados, este é o sistema de classificação atualmente recomendado pela ICCR. O método é o seguinte:

1. A pontuação deve ser realizada num único corte de tecido corado com hematoxilina-eosina (consultar a discussão sobre colheita de amostras do epíploo em **Nota 7 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DO EPÍPLOO**).
2. Deve selecionar-se um único bloco de tecido do epíploo envolvido que apresente a *menor* resposta à quimioterapia (se não houver tumor residual do epíploo, é atribuída uma pontuação CRS de 3 — ver tabela abaixo).
3. Deve avaliar-se a quantidade de tumor *viável*, que pode ou não demonstrar alterações viáveis sob a forma de atipia nuclear, manchas da cromatina nuclear e aclaramento citoplasmático.
4. Deve ser utilizado um sistema de 3 camadas para a CRS:

**Pontuação da resposta à quimioterapia (CRS)<sup>106</sup>**

Pontuação	Critério	Classificação da regressão tumoral
1	Principalmente tumor viável com alterações fibroinflamatórias mínimas associadas a regressão* limitadas a alguns focos	Sem resposta tumoral ou resposta tumoral mínima
2	Alterações fibroinflamatórias associadas a regressão, multifocais ou difusas,* com tumor viável a variar desde lâminas, riscas ou nódulos difusos a regressão extensa com tumor residual multifocal, mas facilmente identificável.	Resposta tumoral parcial
3	Principalmente regressão com algumas células tumorais ou grupos de células individuais dispersos irregularmente (todos com menos de 2 mm) ou sem tumor residual identificado.	Resposta completa ou quase completa

\* Alterações fibroinflamatórias associadas a regressão: fibrose associada a macrófagos, incluindo células esponjosas, células inflamatórias mistas e corpos psammoma; a distinguir da inflamação relacionada com tumor ou desmoplasia.

5. A presença de fibrose pode ser útil para marcar o local de infiltração tumoral anterior.
  - a. Quando se encontra fibrose na ausência de tumor, é provável que indique regressão.
  - b. Se ocorrer fibrose associada a tumor, isto pode simplesmente refletir desmoplasia associada a tumor e não regressão.
  - c. Contudo, quando a fibrose associada ao tumor é acompanhada por uma resposta inflamatória (denominada resposta “fibroinflamatória” — fibrose com macrófagos associados e uma população mista de células inflamatórias), isto indica regressão.
  - d. Os corpos de psammoma podem marcar o local de tumor anterior e podem, por vezes, parecer mais numerosos porque a sua densidade aumenta em áreas onde o

tumor desapareceu.

6. Como guia, para uma pontuação de 1, uma percentagem > 95% do tumor deve ser viável, sendo essa percentagem < 5% para uma pontuação de 3.
7. Em estudos realizados até à data utilizando este sistema ou um sistema estreitamente relacionado, uma diferença no prognóstico só foi mostrada quando tumores com uma pontuação de 1 ou 2 foram comparados com tumores com pontuação CRS de 3.<sup>102,106</sup> Porém, a ICCR recomenda a utilização do sistema de 3 camadas para reunir mais dados para estudos futuros.
8. Note-se que, até à data, este sistema só foi aplicado a carcinomas serosos de alto grau.

↑ Retroceder

## Nota 18 — Estado dos gânglios linfáticos (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

No sistema de classificação FIGO de 2014 revisto, metástases que envolvam gânglios linfáticos retroperitoneais, na ausência de disseminação peritoneal acima do bordo pélvico ou de metástases distantes, representam doença no estágio IIIA1. Este estágio é ainda subdividido nos estádios IIIA1(i) e IIIA1(ii) para metástases ganglionares  $\leq 10$  mm e  $> 10$  mm, respetivamente.<sup>11</sup> Anteriormente, as metástases nos gânglios linfáticos regionais eram um critério para doença no estágio IIIC, tendo esta alteração sido baseada em evidências de que doentes apenas com metástases ganglionares (na ausência de doença peritoneal) têm um desfecho relativamente favorável, apesar de se realçar que os dados se baseiam principalmente em casos de carcinoma seroso.<sup>107,108</sup> Gânglios linfáticos extra-abdominais positivos, incluindo metástases inguinais, representam doença no estágio IVB.

A FIGO restringe especificamente a definição de doença no estágio IIIA1 a gânglios linfáticos retroperitoneais (pélvicos e para-aórticos), mas não indica como o grau de disseminação tumoral para os gânglios intraperitoneais (tais como no mesentério ou epíploo) deve ser interpretado, apesar de ser muito invulgar ter metástases ganglionares isoladas nestes locais. De acordo com a FIGO (comunicação pessoal), isto deve ser considerado como doença intra-abdominal, ou seja, estágio IIIC. Atualmente, os dados que justifiquem a subdivisão do estágio IIIA1 de acordo com o tamanho das metástases ganglionares são limitados.<sup>11</sup> Não é claro como a extensão do envolvimento ganglionar ( $\leq 10$  mm ou  $> 10$  mm) deve ser medida se o diagnóstico se basear na colheita de amostras citológicas. De acordo com a FIGO (comunicação pessoal), isto deve ser considerado como doença no estágio IIIA(i).

Os dados sobre o envolvimento dos gânglios linfáticos em tumores do ovário “borderline” está largamente restrito a tumores do subtipo seroso em que aproximadamente 25% dos casos em que o estágio foi totalmente determinado apresentam gânglios linfáticos positivos.<sup>109,110</sup> Embora este achado não pareça influenciar a sobrevivência global, casos com agregados tumorais epiteliais nodulares  $> 1$  mm de extensão podem demonstrar sobrevivência livre de doença diminuída.<sup>111</sup> Raramente, o carcinoma seroso de baixo grau parece desenvolver-se dentro de gânglios linfáticos de doentes com tumores de subtipo seroso, possivelmente a partir de focos de endossalpingiose.<sup>112</sup>

↑ Retroceder

## Nota 19 — Patologia coexistente (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências:

Tumores do ovário “borderline” e endometrioides malignos, de células claras e seromucinosos podem surgir de endometriose. Por este motivo, a presença de endometriose, apesar de não ter importância para o prognóstico ou terapêutica, sobretudo se contígua com o tumor, pode ajudar a determinar o tipo histológico em casos problemáticos. A presença de endometriose pode também suportar a origem ovárica primária, ao invés de metástase de um carcinoma uterino primário do mesmo tipo de células.

↑ Retroceder

## Nota 20 — Exames complementares — Marcadores imuno-histoquímicos (recomendados)

### Razão/suporte baseado em evidências

A imuno-histoquímica tem muitas aplicações importantes no campo das neoplasias do ovário.<sup>113-115</sup> Existem diversos cenários em que os marcadores imuno-histoquímicos podem ajudar a estabelecer um diagnóstico de tumor maligno epitelial do ovário primário ou na subtipagem de tumores. A apresentação de uma análise detalhada de cada cenário não faz parte do âmbito deste conjunto de dados, contudo, são abordadas as principais utilizações da imuno-histoquímica. Em geral, os painéis de marcadores são melhores do que apenas marcadores individuais, devendo ser lembrado que nenhum marcador é totalmente específico ou sensível para nenhum tipo de tumor. Podem ocorrer reações de coloração positivas e negativas inesperadas, pelo que os resultados de estudos imuno-histoquímicos devem ser sempre interpretados em conjunto com as características clínicas, macroscópicas e microscópicas.

### Marcadores de utilização na tipagem de carcinomas do ovário

Embora a tipagem da maioria dos carcinomas primários do ovário seja fácil, por vezes é difícil distinguir entre um carcinoma seroso de alto grau e um carcinoma endometriode de alto grau, ou entre um carcinoma de células claras e áreas de células claras dentro de um carcinoma seroso de alto grau ou de um carcinoma endometriode. Um painel de marcadores, que deve ser personalizado com base no diagnóstico diferencial, pode ajudar. Aproximadamente 80%–90% dos carcinomas serosos (baixo grau e alto grau) são positivos com o marcador WT1, normalmente com imunorreatividade difusa.<sup>87,116-120</sup> Pelo contrário, os carcinomas endometrioides e de células claras são normalmente negativos, apesar de uma pequena percentagem de carcinomas endometrioides ser positiva.<sup>121</sup> Os carcinomas serosos de alto grau apresentam coloração “tipo mutação” aberrante com o marcador p53 (ver abaixo), enquanto os carcinomas serosos de baixo grau, os carcinomas de células claras e a maioria dos carcinomas endometrioides apresentam coloração “tipo selvagem” (focal e heterogénea); alguns carcinomas endometrioides de alto grau exibem coloração p53 difusa. A coloração com o marcador p16 é difusamente positiva (coloração “tipo bloco”) na maioria dos carcinomas serosos de alto grau, enquanto a maioria dos carcinomas serosos de baixo grau, carcinomas de células claras e carcinomas endometrioides exibem imunorreatividade macular.<sup>122</sup> Os carcinomas de células claras apresentam normalmente coloração nuclear forte difusa com fator 1-beta nuclear de hepatócitos, enquanto outras neoplasias epiteliais do ovário primárias são normalmente negativas ou focalmente positivas.<sup>123,124</sup> O napsin A também é um marcador útil dos

carcinomas de células claras.<sup>125</sup> O marcador ER é positivo na maioria dos carcinomas serosos de alto e baixo grau e em carcinomas endometrioides, enquanto é normalmente negativo nos carcinomas de células claras. Alguns destes marcadores ajudaram a estabelecer que a maioria das neoplasias que estavam anteriormente classificadas como serosas de alto grau e endometrioides mistas e serosas de alto grau e de células claras mistas, representam carcinomas serosos de alto grau com áreas pseudoendometrioides e áreas de aclaramento citoplasmático, respetivamente.

Por vezes, sobretudo numa amostra de biopsia, pode ser difícil diferenciar entre um carcinoma pequeno seroso de baixo grau e alto grau. Neste cenário, o marcador mais útil é o p53 (coloração “tipo mutação” em carcinoma seroso de alto grau; coloração “tipo selvagem” em carcinoma seroso de baixo grau).

### **Distinção entre adenocarcinoma do ovário primário e secundário**

A distinção entre adenocarcinoma do ovário primário e adenocarcinoma metastático de vários locais pode ser problemática.<sup>126</sup> Os adenocarcinomas colorretais metastáticos podem mimetizar um carcinoma endometriode ou uma neoplasia mucinosa de tipo intestinal, quer seja “borderline” ou maligna. Um painel de marcadores pode ajudar na distinção entre um adenocarcinoma endometriode do ovário e um adenocarcinoma colorretal metastático com padrão pseudoendometriode. Embora possa haver sobreposição imunofenotípica de marcadores individuais, os carcinomas endometrioides do ovário primários são normalmente positivos com os marcadores CK7, ER, CA125 e PAX8 e negativos com os marcadores CK20, CEA e CDX2, enquanto o imunofenótipo contrário é a regra nos adenocarcinomas colorretais metastáticos.<sup>113-115</sup> Na distinção entre tumor mucinoso do ovário primário e adenocarcinoma colorretal metastático, a imunohistoquímica é menos útil. Isto ocorre porque muitas neoplasias ováricas primárias exibem positividade para CK20, normalmente focal, mas, por vezes, disseminada. São também frequentemente positivos, por vezes de forma difusa, com os marcadores CEA, CDX2 e CA19.9. A expressão destes marcadores entéricos é uma reflexão da diferenciação intestinal em neoplasias mucinosas ováricas primárias. Contudo, o padrão de expressão coordenada de CK7/CK20 pode ajudar a distinguir entre um tumor mucinoso ovárico primário e um adenocarcinoma colorretal metastático com aspeto mucinoso. Apesar de qualquer um dos marcadores poder ser positivo em ambos os tumores, as neoplasias mucinosas ováricas primárias apresentam muitas vezes coloração positiva difusa com o CK7 e coloração variável com o CK20; pelo contrário, o adenocarcinoma do cólon metastático tem normalmente coloração positiva difusa com CK20 e positiva focal com CK7 quando este marcador é expresso. Por conseguinte, a imunopositividade com CK7 tem, tipicamente, uma maior extensão do que a imunopositividade com CK20 em tumores mucinosos ovários primários, sendo a coloração com CK20 mais extensa do que com o CK7 no adenocarcinoma do cólon metastático.<sup>127</sup>

O adenocarcinoma pancreático ou biliar metastático pode mimetizar uma neoplasia mucinosa ovárica primária de tipo intestinal, quer seja “borderline” ou maligna e a imunohistoquímica tem um valor limitado. Mais frequentemente, estes tipos de tumores são difusamente positivos com CK7 e variáveis com CK20, sendo negativos, focalmente ou difusamente positivos. Os marcadores CEA, CA19.9 e CDX2 podem ser positivos. A ausência de coloração com DPC4 (DPC = eliminado no cancro pancreático) pode ser um indicador na direção do adenocarcinoma pancreático, uma vez que este fator de transcrição nuclear está inativado em cerca de 50% dos adenocarcinomas pancreáticos com o resultado de que aproximadamente metade destes tumores são negativos.<sup>128</sup> Inversamente, o marcador DPC4 é expresso em praticamente todas as neoplasias mucinosas ováricas primárias.

Os carcinomas da mama metastáticos de tipo ductal podem mimetizar um carcinoma seroso de alto grau ou um carcinoma endometriode. Não é um cenário incomum encontrar uma massa pélvica ou um tumor maligno peritoneal disseminado em doentes com antecedentes de carcinoma da mama.

Na maioria dos casos, isto representará um novo carcinoma seroso de alto grau tubo-ovárico; tais doentes podem ou não ter mutação *BRCA1/2* subjacente. Na distinção entre um carcinoma da mama metastático e um carcinoma seroso de alto grau tubo-ovárico, os marcadores que podem ser úteis são PAX8, CA125 e WT1 (normalmente positivos em carcinomas serosos de alto grau e negativos em carcinomas da mama, apesar de ocasionalmente os últimos serem positivos para CA125 ou WT1) e GCDFP15, mamoglobina e GATA3 (normalmente negativos em carcinomas serosos de alto grau e positivos em carcinomas da mama).<sup>129-131</sup> Um painel de marcadores similar é útil na distinção entre um carcinoma endometriode e um carcinoma da mama metastático, apesar de o WT1 ser negativo em carcinomas endometriodes e uma proporção destes poder ser positiva para a mamoglobina.<sup>132</sup>

Raramente, um adenocarcinoma do colo do útero metastático de tipo habitual (relacionado com HPV) no ovário pode mimetizar uma neoplasia mucinosa ovárica primária ou endometriode.<sup>133</sup> Em tais casos, a imunorreatividade difusa com o p16 pode ser útil para sugerir um adenocarcinoma do colo do útero metastático.

### **Distinção entre carcinoma endometriode do ovário e tumor do ovário com origem no estroma do cordão sexual**

Alguns carcinomas ováricos primários, sobretudo de tipo endometriode, podem mimetizar de perto um tumor do ovário com origem no estroma do cordão sexual, quer seja um tumor de células da granulosa ou um tumor das células de Sertoli. Pelo contrário, alguns tumores de células de Sertoli-Leydig têm um aspeto pseudoendometriode e podem mimetizar uma neoplasia endometriode.<sup>134</sup> Os marcadores que são úteis para distinguir entre uma neoplasia endometriode e um tumor com origem no estroma do cordão sexual incluem a inibina, a calretinina e o fator-1 esteroideogénico (SF-1; positivo em tumores do estroma do cordão sexual) e antigénio da membrana epitelial e CK7 (positivo em neoplasias epiteliais).<sup>113-115,134-136</sup>

### **Diagnóstico de carcinoma seroso intraepitelial tubário**

Os biomarcadores não são necessários se as características forem inequivocamente as de carcinoma seroso intraepitelial tubário, mas se houver dúvidas no diagnóstico, deve efetuar-se uma coloração com p53 e MIB1.<sup>137</sup> As células têm de exibir coloração p53 aberrante (ver definição abaixo. O índice proliferativo MIB1 está diminuído, tipicamente no intervalo de 40% a quase 100%, com muitos casos apresentando áreas focais que ultrapassam os 70%. Contudo, alguns casos de carcinoma seroso intraepitelial tubário exibem um índice de proliferação MIB1 mais baixo, tendo sido sugerido que pelo menos 10% dos núcleos devem ser positivos para um diagnóstico de carcinoma seroso intraepitelial tubário nos casos em que for realizada imuno-histoquímica (são igualmente necessárias características morfológicas e coloração p53 aberrante).<sup>137</sup>

### **Dois padrões de coloração p53 aberrante**

Existe uma variabilidade significativa entre patologistas na interpretação da coloração com o p53. Os patologistas desconhecem muitas vezes que muitos tecidos normais e tumores não associados com anomalias do gene *TP53* expressam a proteína p53. Tal coloração é normalmente focal e fraca e de alguma forma variável de área para área (designada por coloração p53 “tipo selvagem”), apesar de, por vezes, muitos dos núcleos serem positivos ainda que com intensidade diferente. O grau de coloração positiva pode ser afetado pela variação da concentração de anticorpos utilizada.<sup>138</sup> Este padrão de coloração encontra-se em muitos tecidos normais (epitélios não neoplásicos, estroma e células linfoides podem agir como controlo positivo interno) e neoplasias não relacionadas com a mutação do *TP53*. Em vez desta coloração “tipo selvagem”, é o padrão intenso difuso de imunorreatividade nuclear que deve ser interpretado como “positivo” e que está correlacionado com mutações “missense” *TP53*. Tipicamente, mais de 75% e, por vezes, quase todos os núcleos são intensamente positivos. Deve ser igualmente apreciado que a total ausência de coloração p53 (tal

como indicado, existe um controlo positivo integrado com coloração “tipo selvagem” de tecidos não neoplásicos) é igualmente indicativo de imunorreatividade p53 aberrante.<sup>139,140</sup> Este padrão de imunorreatividade corresponde a mutação *TP53* nula (incluindo “non-sense”, “frame shift” ou “splice”), resultando na total ausência de proteína detetável. Resumindo, não é simplesmente uma coloração positiva ou negativa, mas os padrões de imunorreatividade com o p53 que são importantes. A imunorreatividade nuclear intensa difusa e a ausência total de coloração (“tudo ou nada”) são padrões aberrantes (coloração “tipo mutação”) e correspondem a mutação *TP53* subjacente, enquanto a coloração “tipo selvagem” não.

#### **Distinção entre carcinoma do ovário e do útero**

Um cenário não invulgar é o envolvimento simultâneo do corpo do útero e de um ou ambos os ovários por um adenocarcinoma. Mais frequentemente, os adenocarcinomas são de tipo endometriode, mas por vezes são serosos.<sup>141,142</sup> Com os adenocarcinomas endometrioides a envolver o útero e um ou ambos os ovários, a imuno-histoquímica tem pouco ou nenhum valor na determinação da relação entre os tumores, uma vez que o imunofenótipo de um adenocarcinoma endometriode do ovário e do útero primário é praticamente idêntico.

Com um carcinoma seroso a envolver o útero e um ou ambos os ovários, a coloração com WT1 pode ter algum valor na distinção entre um carcinoma seroso uterino com metástases no ovário, metástases do ovário/trompa para o endométrio (“metástases em gota”) e neoplasias síncronas independentes, sendo estas últimas improváveis.<sup>87,116-120,143</sup> A maioria dos carcinomas serosos tubo-ováricos exibe positividade nuclear difusa com o WT1, enquanto a maioria dos carcinomas serosos uterinos é negativa. Contudo, existe alguma sobreposição sendo que uma proporção dos carcinomas serosos uterinos são positivos para o WT1 (a percentagem variou entre os estudos) e uma pequena percentagem de carcinomas serosos de alto grau tubo-ováricos são negativos para o WT1.<sup>87,116-120</sup> Pode resumir-se que, embora com alguma sobreposição, a positividade difusa com o WT1 numa neoplasia serosa favorece uma origem tubo-ovárica. Pelo contrário, a coloração negativa aponta na direção de uma neoplasia uterina primária.

#### **Distinção entre proliferação serosa e mesotelial**

Por vezes, pode ser difícil distinguir entre uma proliferação serosa (“borderline” ou maligna) e uma proliferação mesotelial (reativa ou neoplásica). A proliferação mesotelial reativa “florida” pode ocorrer associada a endometriose e mimetizar um carcinoma endometriode.<sup>144</sup> Um painel de marcadores sugerido nesta situação incluiria BerEP4, ER e PAX8 (normalmente positivos em proliferações serosas e em carcinomas endometrioides) e calretinina e CK5/6 (normalmente positivos em proliferações mesoteliais). O marcador WT1 é habitualmente positivo tanto em proliferações serosas como mesoteliais.

**↑ Retroceder**

### **Nota 21 — Exames complementares — dados moleculares<sup>145–150</sup> (recomendado)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências:**

Os carcinomas do ovário representam um grupo de tumores heterogéneo. Nos últimos anos, a patologia molecular foi um instrumento na demonstração de que os carcinomas do ovário não são uma entidade única, mas um grupo de tumores com morfologia, história natural e patogenia diversas.<sup>151</sup> Embora, de momento, as investigações moleculares não tenham um papel importante

no diagnóstico, na previsão do prognóstico ou na determinação do tratamento dos carcinomas do ovário, tubários e perineais, esta é uma situação que pode mudar no futuro.

**Os carcinomas serosos de alto grau** são tumores instáveis a nível cromossômico, onde as mutações *TP53* são omnipresentes. Também ocorrem alterações da linha germinal ou esporádicas, genéticas ou epigenéticas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Foi proposto um modelo patogénico que começa com alteração *TP53* inicial, seguido por perda de *BRCA1*, que leva à deficiência da reparação de recombinação homóloga de interrupções da cadeia dupla, desencadeando a instabilidade cromossômica com variação do número de cópias dos genes. O Cancer Genome Atlas (TCGA — Atlas do Genoma do Cancro) realizou uma análise genómica integrada de 489 carcinomas serosos do ovário de alto grau.<sup>147</sup> Foram observadas mutações no gene *TP53* em 96% dos casos. Houve uma baixa prevalência, mas ocorreram mutações somáticas estatisticamente recorrentes em mais nove genes, incluindo *NF1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* e *CDK12*. Foram detetados eventos de alterações do número de cópias e de hipermetilação do promotor em 168 genes. As amplificações mais comuns foram detetadas nos genes *CCNE1*, *MYC* e *MECOM*. Foram identificadas deleções em *RB1*, *NF1* e *PTEN*. A análise de agrupamento hierárquico identificou quatro subtipos de transcrição, três subtipos de microRNA, quatro subtipos de metilação do promotor e uma assinatura transcricional associada à sobrevivência. 33% dos tumores mostraram alterações nos genes *BRCA*, quer sejam mutações somáticas ou da linha germinal ou hipermetilação do promotor.

**Os carcinomas serosos de baixo grau** estão estreitamente relacionados de perto com tumores “borderline” serosos e apresentam frequentemente mutações nos genes *KRAS* (19%) e *BRAF* (38%), que são eventos mutuamente exclusivos.

Os eventos moleculares no **adenocarcinoma endometriode** são similares ao equivalente uterino. As principais alterações moleculares são: instabilidade dos microssatélites (12%–20%) e mutações nos genes *PTEN* (20%), *KRAS* e *PIK3CA*. As mutações no exão 3 de *CTNNB1* com acumulação nuclear de beta-catenina ocorre em 38%–50% dos casos. A mutação do gene *ARID1A* foi recentemente descrita.<sup>149</sup>

**O carcinoma de células claras** apresenta mutações no gene *PIK3CA* frequentes e também inativação do *PTEN*. As alterações nos genes *KRAS* e *Tp53* são invulgares. A mutação do gene *ARID1A* e a perda da proteína BAF250a correspondente foi recentemente descrita e ocorre em 50% dos tumores. Também apresentam regulação ascendente de *HNF-1-beta*.

**Os carcinomas mucinosos** contêm frequentemente mutações do gene *KRAS*.<sup>150</sup> Nos tumores mucinosos com áreas de carcinoma misturadas com focos de tumor mucinoso benigno ou “borderline”, as mutações do gene *KRAS* foram demonstradas em todos os componentes, sugerindo que isto representa um evento precoce durante a génese do tumor. Contudo, em geral, as mutações do gene *KRAS* são mais frequentes em carcinomas em comparação com tumores mucinosos benignos. A amplificação de *c-erbB2* é por vezes observada em carcinomas mucinosos.

↑ Retroceder



## **Nota 22 — Estadiamento patológico provisório pré-MDTM (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

O estágio do tumor está entre os fatores de prognóstico mais consistentes no carcinoma do ovário<sup>152</sup> e os doentes com doença localizada, regional e distante têm taxas de sobrevivência relativas aos 5 anos de 92%, 72% e 27%, com base em números de 2014 nos EUA.<sup>153</sup>

Todos os carcinomas e tumores “borderline” do ovário e carcinomas da trompa de Falópio e peritoneu devem ser classificados utilizando o sistema FIGO 2014.<sup>11</sup> O estágio provisório, tendo em consideração todos os achados na(s) amostra(s) submetida(s), tem de ser documentado no relatório patológico, mas é reconhecido que o estágio FIGO final deve ser atribuído na reunião da equipa multidisciplinar/comissão de tumores quando os resultados de todos os exames, incluindo radiológicos, estiverem disponíveis. Os estadiamentos TNM e AJCC são opcionais. Aquando da redação deste conjunto de dados, nem o estadiamento TNM nem o AJCC tinham sido atualizados para ter em consideração o sistema FIGO revisto.

## Referências

- 1 Folkins AK, Longacre TA (2013). Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 62:2-30.
- 2 Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al (2012). BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:2654-2663.
- 3 Soslow RA, Han G, Park KJ et al (2012). Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 25:625-636.
- 4 Fujiwara M, McGuire VA, Felberg A, Sieh W, Whittemore AS, Longacre TA (2012). Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria. Identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype. *Am J Surg Pathol* 36:1170-1177.
- 5 Dean E, El-Helw L, Hasan J (2010). Targeted therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancers* 2:88-113; doi:110.3390/cancers2010088.
- 6 Chui MH, Gilks B, Cooper K, Clarke BA (2013). Identifying Lynch syndrome in patients with ovarian carcinoma: the significance of tumor type. *Adv Anat Pathol* 20:378-386.
- 7 Singh N (2010). Synchronous tumours of the female genital tract. *Histopathology* 56:277-285.
- 8 Garg K, Soslow RA (2009). Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 62:679-684.
- 9 Suh DH, Kim JW, Kim K, Kim HJ, Lee KH (2013). Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. *J Gynecol Oncol* 24:66-82.
- 10 Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB (2013). Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 39:279-289.
- 11 Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 124:1-5.
- 12 Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG (2001). Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 357:176-182.

- 13 Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, O'Malley DM, Cliby WA (2009). Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 113:11-17.
- 14 Seidman JD, Yemelyanova AV, Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, Cosin JA (2010). Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 29:1-7.
- 15 Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K (1990). Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75:263-273.
- 16 Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, Fisher C, Gore ME (1996 ). Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2968-2975.
- 17 Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB (2009). Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 19:88-93.
- 18 Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, Kawai M, Nakanishi T, Nagasaka T, Kikkawa F (2011). Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol* 123:474-478.
- 19 Gottheil S, McGee J (2013). Endometrioid ovarian carcinoma during pregnancy presenting with acute rupture. *J Obstet Gynaecol Can* 35:1020-1022.
- 20 Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B (2001). Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 25:1283-1289.
- 21 Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP et al (2001). Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 195:451-456.
- 22 Kindelberger DW, Lee Y, Miron A et al (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169.
- 23 Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM (2010). Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 34:829-836.

- 24 Kuhn E, Bahadirli-Talbot A, Kurman R, Sehdev AS, Wang T-L, Shih I-M (2013). CCNE1 amplification may precede centrosome number abnormality in progression from serous tubal intraepithelial carcinoma to high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 26:283A.
- 25 Garg K, Rabban J (2013). Practical value of systematic and complete examination of fallopian tubes in unselected women undergoing salpingectomy for benign indications: results of a prospective study. *Mod Pathol* 26:276A.
- 26 Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R (2010). Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 34:1407-1416.
- 27 Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG (2014). Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 65:149-154.
- 28 Wethington SL, Park KJ, Soslow RA et al (2013). Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 23:1603-1611.
- 29 Bloss JD, Liao S, Buller RE et al (1993). Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case- control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 50:347- 351.
- 30 Miettinen M (2010). Overview of soft tissue tumors. In: *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, Miettinen M (ed), Cambridge University Press, New York, 1-10.
- 31 Gramlich T, Austin RM, Lutz M (1990). Histologic sampling requirements in ovarian carcinoma: a review of 51 tumors. *Gynecol Oncol* 38:249-256.
- 32 Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM et al (2004). Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 35:910-917.
- 33 Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM (2003). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 27:985-993.
- 34 Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S (2006). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 101:152-157.
- 35 Doig T, Monaghan H (2006). Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Gynecol Cancer* 16:36-40.

- 36 Usubütün A, Ozseker HS, Himmetoglu C et al (2007). Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 131:1578-1581.
- 37 Seidman JD, Soslow RA, Vang R et al (2004). Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 35:918-933.
- 38 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. WHO classification of tumours. IARC press, Lyon.
- 39 McCluggage WG (2008). My approach to and thoughts on typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 61:152-163
- 40 Shih IM, Kurman RJ (2004). Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164:1511-1518.
- 41 Gilks CB (2004). Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data. *Int J Gynecol Pathol* 23:200-205.
- 42 Soslow RA (2008). Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 27:161-174.
- 43 McCluggage WG (2002). Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 55:321-325.
- 44 Downes MR, Allo G, McCluggage WG, Sy K, Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Gallinger S, Bilbily E, Shaw P, Clarke BA (2014). Review of findings in prophylactic gynaecologic specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology* 65:228-239.
- 45 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM (2004). The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 23:41-44.
- 46 Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG et al (2010). Differences in tumor type in low-stage versus high- stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 29:203-211.
- 47 Rodríguez IM, Prat J (2002). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 26:139-152.

- 48 Lee KR, Scully RE (2000). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 24:1447-1446.
- 49 Nomura K, Aizawa S (2000). Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 89:1541-1546.
- 50 Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA (2005). Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol* 18:903-911.
- 51 Ludwick C, Gilks CB, Miller D, Yaziji H, Clement PB (2005). Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 24:205-217.
- 52 Tabrizi AD, Kalloger SE, Köbel M, Cipollone J, Roskelley CD, Mehl E, Gilks CB (2010). Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 29:99-10.
- 53 Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M (2000). Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 37:427-436.
- 54 Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Mannel RS (2006). Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 100:128-132.
- 55 Lu CH, Chen IH, Chen YJ, Wang KL, Qiu JT, Lin H, Lin WC, Liou WS, Huang YF, Lin YS, Tee YT, Hung YC (2014). Primary treatment and prognostic factors of carcinosarcoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 24:506-512.
- 56 Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC (2008). Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 112:2202-2210.
- 57 Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG (1998). Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 82:893-901.
- 58 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Cosin JA, Ryu HS, Haiba M, Boice CR, Yemelyanova AV (2006). Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Gynecol Oncol* 103:703-708.

- 59 Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG (2004). Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28:496-504.
- 60 Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Baergen R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM (2012). Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 118:3087-3094.
- 61 Zaino RJ, Kurgan RJ, Diana KL et al (1995). The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading system. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 75:81-86.
- 62 Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW et al (1999). An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 92:119-123.
- 63 Takeshima N, Hirai Y, Hasumi K (1998). Prognostic validity of neoplastic cells with notable nuclear atypia in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 92:119-123.
- 64 Lax SF, Kurgan RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24:1201-1208.
- 65 Scholten AN, Smit VT, Beerman H et al (2004). Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading system for endometrial carcinoma. *Cancer* 100:764-772.
- 66 Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P et al (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 29:295-304.
- 67 Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, Moriya T (2011). Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol* 30:129-138.
- 68 Bell DA, Longacre TA, Prat J et al (2004). Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35:934-948.
- 69 Seidman JD, Bell DA, Crum CP et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours -Serous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Lyon, France.

- 70 Ellenson LH, Carinelli SG, Cho KR et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Endometrioid and endometrioid stromal tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 71 Gilks CB, Bell DA, Huntsman D et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours- Clear cell tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 72 Gilks CB, Carinelli SG, Lawrence WD et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Brenner tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 73 Köbel M, Bell DA, Carcangiu ML et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours- Seromucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 74 Longacre T, Bell D, Malpica A et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Mucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 75 Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al (2004). Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35:949-960.
- 76 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol* 30:1209-1221.
- 77 Bell DA, Weinstock MA, Scully RE (1988). Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 62:2212-2222.
- 78 Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ (2001). Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 25:419-432.
- 79 Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD et al (2005). Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:707-723.



- 80 Ardighieri L, Zeppernick F, Hannibal CG et al (2014). Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *J Pathol*. 232:16-22.
- 81 Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D et al (2010). Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol* 29:310-314.
- 82 Visvanathan K, Vang R, Shaw P et al (2011). Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) based on morphologic and immunohistochemical features. A reproducibility study. *Am J Surg Pathol* 35:1766-1775.
- 83 Vang R, Visvanathan K, Gross A et al (2012). Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 31:243-253.
- 84 Tang S, Onuma K, Deb P et al (2012). Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 31:103-110.
- 85 Jarboe EA, Miron A, Carlson JW, Hirsch MS, Kindelberger D, Mutter GL, Crum CP, Nucci MR (2009). Coexisting intraepithelial serous carcinomas of the endometrium and fallopian tube: frequency and potential significance. *Int J Gynecol Pathology* 28:308-315.
- 86 Rabban JT, Vohra P, Zaloudek C (2014). Intramucosal growth in fallopian tube fimbriae by tumors of non-gynecologic origin may mimic serous tubal intraepithelial carcinoma and tubal mucinous metaplasia. *Mod Pathol* 27:302A.
- 87 McCluggage WG (2004). WT1 is of value in ascertaining the site of origin of serous carcinomas within the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 23:97-99.
- 88 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.
- 89 Rodol C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R et al (2005). Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:8688-8696.
- 90 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M et al (2002). Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 236:75-81.

- 91 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96-102.
- 92 Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al (2005). Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:1851-1857.
- 93 Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 12:320-327.
- 94 Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z (1995). Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180:297-306.
- 95 Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC et al (2013). Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 137:1074-1082.
- 96 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al (1994). Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlation. *Cancer* 73:2680-2686.
- 97 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997). Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19-23.
- 98 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Deshpande V et al (2012). International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems. *Hum Pathol* 43:1917-1923.
- 99 Chetty R, Gill P, Bateman AC, Driman DK, Govender D, Bateman AR et al (2012). Pathological grading of regression: an International Study Group perspective. *J Clin Pathol* 65:865-866.
- 100 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Driman D et al (2012). A multi-centre pathologist survey on pathological processing and regression grading of colorectal cancer resection specimens treated by neoadjuvant chemoradiation. *Virchows Arch.* 460:151-155.
- 101 Thies S, Langer R (2013). Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* 3:262.

- 102 Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Hofler H et al (2007). Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol* 38:926-934.
- 103 Le T, Williams K, Senterman M, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M (2007). Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 106:160-163.
- 104 Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R (2013). Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 131:531-534.
- 105 Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, Margariti PA, Scambia G, Fagotti A (2014). Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 211:632.e631-638.
- 106 Boehm S, Said I, Faruqi A, Gilks CB, Singh N (2014). Development of a response scoring system to quantify the effect of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer - ovarian cancer response scoring (OCRS) study. *Mod Pathol* 27:276A.
- 107 Berek JS. (2009). Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer. A separate entity? *Int J Gynecol Cancer* 19:S18-20.
- 108 Bakker R, Gershenson D, Fox P, Vu K, Zenali M, Silva E (2014). Stage IIIC ovarian/ peritoneal serous carcinoma: a heterogenous group of patients with different prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 33:302- 308.
- 109 Fadare O (2009). Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 19:103-108.
- 110 Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E (2012). Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 13:e103-115.
- 111 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 30:614-624.
- 112 Djordjevic B, Malpica A (2012). Ovarian serous tumors of low malignant potential with nodal low- grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36:955-963.

- 113 McCluggage WG (2000). Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 53:558-560.
- 114 McCluggage WG (2002). Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 46:309-326.
- 115 McCluggage WG, Young RH (2005). Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 22:3-32.
- 116 Shimizu M, Toki T, Takagi Y, Konishi I, Fujii S (2000). Immunohistochemical detection of the Wilms' tumor gene (WT1) in epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 19:158-163.
- 117 Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, McCluggage WG (2004). WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 44:109-115.
- 118 Goldstein NS, Uzieblo A (2002). WT1 immunoreactivity in uterine papillary serous carcinomas is different from ovarian serous carcinomas. *Am J Clin Pathol* 117:541-545.
- 119 Acs G, Pasha T, Zhang PJ (2004). WT1 is expressed in serous, but not in endometrioid, clear cell or mucinous carcinoma of the peritoneum, fallopian tube, ovaries and endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 23:110-118.
- 120 Hashi A, Yuminamochi T, Murata S et al (2003). Wilms' tumor gene immunoreactivity in primary serous carcinomas of the fallopian tube, ovary, endometrium, and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol* 22:374-377.
- 121 Stewart CJ, Brennan BA, Chan T, Natreba J (2008). WT1 expression in endometrioid ovarian carcinoma with and without associated endometriosis. *Pathology* 40:592-599.
- 122 O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE et al (2007). High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology* 50:773-779.
- 123 DeLair D, Han G, Irving JA, Leung S, Ewanowich CA, Longacre TA, Gilks CB, Soslow RA (2013). HNF-1 $\beta$  in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *Int J Gynecol Pathol* 32:541-546.
- 124 DeLair D, Oliva E, Koble M et al (2011). Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 35:36-44.

- 125 Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, Ito M, Takahashi S (2015). Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 28:111-117.
- 126 McCluggage WG, Wilkinson N (2005). Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 47:231-247.
- 127 Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD et al (2006). Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1130-1139.
- 128 Ji H, Isacson C, Seidman JD et al (2002). Cytokeratins 7 and 20, Dpc4 and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous carcinomas: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 21:391-400.
- 129 Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA (2008). Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 32:1566-1571.
- 130 Tornos C, Soslow R, Chen S et al (2005). Expression of WT1, CA125, and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 29:1482-1489.
- 131 Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F (2012). Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 138:57-64.
- 132 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ (2007). Mammaglobin vs GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 127:103-113.
- 133 Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R et al (2008). Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 32:1835-1853.
- 134 McCluggage WG, Young RH (2007). Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 31:592-597.

- 135 Zhao C, Barner R, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Vang R (2008). SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 27:507-514.
- 136 Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R (2009). Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 33:354-366.
- 137 Vang R, Shih IM, Kurman RJ (2013). Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 62:44-58.
- 138 McCluggage WG, Connolly LE, McGregor G, Hyland PL, Hall PA (2005). A strategy for defining biologically relevant levels of p53 protein expression in clinical samples with reference to endometrial neoplasia. *Int J. Gynecol Pathology* 24:307-312.
- 139 Kobel M, Reuss A, Du Bois A et al (2010). The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 222:191-198.
- 140 McCluggage WG, Soslow RA, Gilks CB (2011). Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: "all or nothing" staining is of importance. *Histopathology* 59:786-788.
- 141 Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE (2001). Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinoma: A prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 83:355-362.
- 142 Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS, Gurgan T, Kucukali T (1992). Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 45:63-66.
- 143 Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG (2009). WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology* 55:478-482.
- 144 Oparka R, McCluggage WG, Herrington CS (2011). Peritoneal mesothelial hyperplasia associated with gynaecological disease: a potential diagnostic pitfall that is commonly associated with endometriosis. *J Clin Pathol* 64:313-318.
- 145 Prat J (2012). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 460:237-249.
- 146 Kurman RJ, Shih IM (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34:433-443.

- 147 The Cancer Genome Atlas Research Network (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474:609-615.
- 148 Gilks CB (2010). Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. *J Oncol*:2010:740968. doi: 740910.741155/742010/740968. Epub 742009 Dec 740930.
- 149 Maeda D, Shih IeM (2013). Pathogenesis and the Role of ARID1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms. *Adv Anat Pathol* 20:45-52.
- 150 Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J (1997). K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. *Cancer* 79:1581-1586.
- 151 Matias-Guiu X, Prat J (2013). Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 62:111- 123.
- 152 Hennessy BT, Coleman RL, Markman M (2009). Ovarian cancer. *Lancet* 374:1371-1382.
- 153 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014). Cancer statistics,2014. *CA Cancer J Clin* 64:9-29.