

Refertazioni condivise di diagnosi anatomopatologiche per tumori

Edizione 2022



INDICE

Tavolo di lavoro

- Renato Franco responsabile UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘Luigi Vanvitelli’ Napoli
- Giovanni De Chiara responsabile UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘San Giuseppe Moscati’ Avellino
- Pasquale Orabona responsabile UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘Sant’Anna e San Sebastiano’ Caserta
- Andrea Ronchi dirigente medico UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘Luigi Vanvitelli’ Napoli
- Stefania Staibano responsabile UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘Federico II’ Napoli
- Pio Zeppa UO Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera ‘San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona’ Salerno
- Giancarlo Troncone, Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica e Direttore dell’Unità di Citopatologia e Patologia Molecolare, Università degli Studi di Napoli Federico II

Si riportano i risultati di un tavolo condiviso di Anatomico-Patologi della regione Campania sulla refertazione macro/micro e predittiva dei più comuni tumori umani. Si precisa che sono ripostati nel seguente testo le indicazioni di informazioni necessarie, ma anche di quelle opzionali. Si precisa, altresì, che la caratterizzazione immunoistochimica, qualora utilizzata, prevederebbe l'indicazione del clone e della piattaforma utilizzati, secondo la normativa europea UE2017/746 del 5 aprile 2017

CAVO ORALE

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di procedura chirurgica:
- Lunghezza totale del campione: __ cm
- Lunghezza dei segmenti che lo compongono: __ cm
- Caratteri macroscopici della lesione:
 - dimensioni: __x__ cm
 - aspetto (es. vegetante, ulcerata, etc...)
- Distanza della lesione dai margini di exeresi chirurgica:
- Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo: sec. WHO (specificare eventuale ulcerazione)
- Sede della neoplasia:
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia:
- Livello di infiltrazione: (corion sub-epiteliale, tessuto muscolare,
- tessuto osseo (refertazione differita per i tempi di decalcificazione)
- Spessore massimo di infiltrazione (DOI):
- Worst pattern of invasion (WPOI):
- Infiltrazione perineurale:
- Emboli neoplastici:
- Infiltrato linfocitario peritumorale:
- Margini di escissione: (indicare la distanza minima dai margini di resezione in mm).
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare diametro massimo della metastasi linfonodale maggiore e specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- SE neoplasia dell'orofaringe
 - HPV: p16 o HPV ISH o altra metodica (in caso di neoplasia dell'orofaringe)
- Stadiazione patologica: (sec. AJCC VIII ed.)

CERVICE UTERINA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

1) LEEP/Conizzazione:

- Dimensioni campione: ___ x ___ x ___ cm
- Orientamento ore ___
- Descrizione della lesione
- Misurazione della lesione ___ x ___

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

2) Isterectomia radicale:

- Dimensioni e descrizione dell'utero
- Dimensioni e descrizione annesso destro
- Dimensioni e descrizione annesso sinistro
- Misurazione della lesione: __x__
- Descrizione della lesione (post sezione)
 - Specificare eventuali altri tessuti coinvolti dalla lesione
- Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

1) LEEP/Conizzazione:

Ad ore _ si reperta:

- Istotipo sec. WHO 2020
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia:
- Profondità dell'invasione stromale (verticale): _ mm
- Estensione orizzontale dell'infiltrazione stromale (radiale/longitudinale): _ mm
- Invasione linfovaskolare

- Margini di escissione: (indicare la distanza minima dai margini di resezione in mm).
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO

2) ISTERECTOMIA:

- Istotipo sec. WHO 2020
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia:
- Infiltrazione stromale verticale: _ mm
- Estensione orizzontale dell'infiltrazione stromale: _ mm
- Indicazione di organi o tessuti interessati dalla neoplasia: parametri, vagina, vescica, parete pelvica, parete vescicale, parete intestinale, mucosa intestinale, omento, altro
- Invasione linfovaskolare
- Margini di escissione: (indicare la distanza minima dai margini di resezione in mm).
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- Ovaio (destro e sinistro):
- Tuba (destra e sinistra):
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO

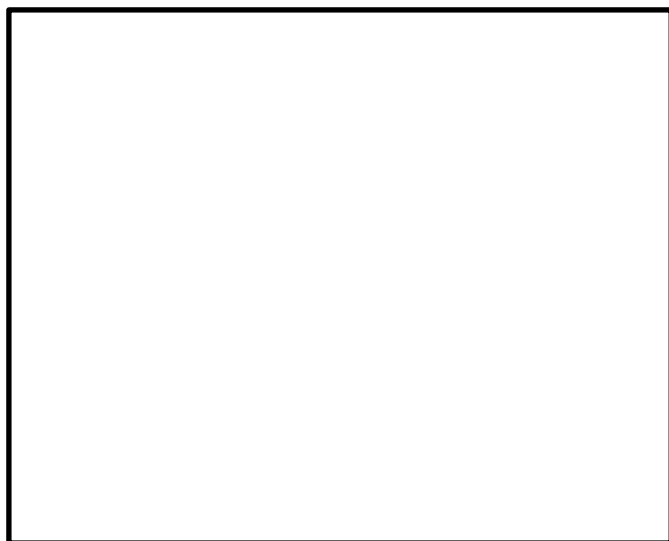
CUTE NON-MELANOMA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (biopsia discoide/incisionale / escissionale)
- Sede del prelievo:
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni della neoplasia: __x__x__ cm
- Distanza dai margini

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO 2018)
- Ulcerazione
- Tessuti infiltrati dalla neoplasia
- Spessore massimo di infiltrazione: ___ mm
- Infiltrazione perineurale:
- Embolia neoplastica vascolare
- Margini di exeresi: stato dei margini e distanza in mm dal margine più vicino
- *Stadio patologico: (sec. AJCC VIII ed.)* (solo in caso di localizzazione al test/collo)
 - Eventuali altre lesioni associate

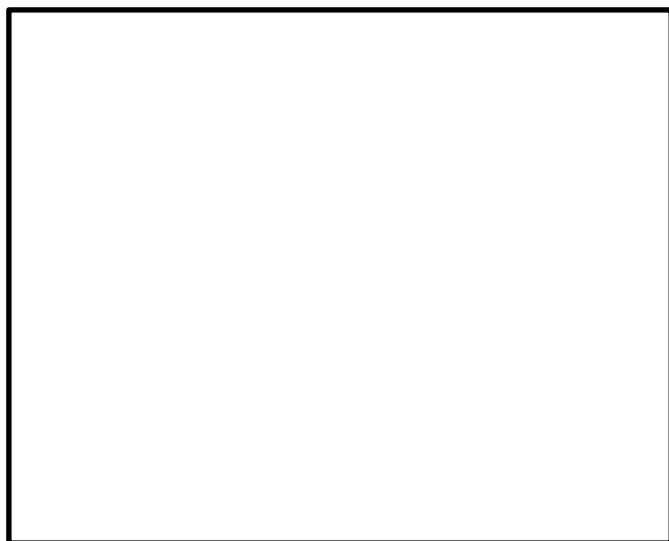
ENDOMETRIO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Dimensioni e descrizione dell'utero
- Dimensioni e descrizione annesso destro
- Dimensioni e descrizione annesso sinistro
- Misurazione della lesione: ___ x ___
- Descrizione della lesione (post sezione)
 - Specificare eventuali altri tessuti coinvolti dalla lesione
- Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo (sec. WHO 2020):
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia:
- Infiltrazione miometriale:
 - Specificare lo spessore della lesione in percentuale in rapporto allo spessore del miometrio
 - (OPZIONALE): mm spessore di infiltrazione
 - Eventuale presenza di adenomiosi
- Sierosa uterina: sede di infiltrazione/ indenne
- Stroma cervicale: sede di infiltrazione / indenne
- Margini di escissione in caso di coinvolgimento dei parametri, dei tessuti molli paracervicali o della cuffia vaginale: (indicare la distanza minima dai margini di resezione in mm).
- Embolia neoplastica vascolare: presente / non evidente
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- Ovaio (destro e sinistro):
- Tuba (destra e sinistra):
- Eventuale washing peritoneale o liquido ascitico
- Immunoistochimica per p53 ed instabilità dei microsatelliti. Ove disponibile ricerca della mutazione POLE
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO

ESOFAGO

Nota:

1. Sono inclusi in questo protocollo tutti i carcinomi ed i tumori neuroendocrini.
2. Sono esclusi i linfomi, i GIST e tutti i sarcomi (Non-GIST).
3. Sono inoltre esclusi gli adenocarcinomi della giunzione esofago-gastrica (GEG), il cui epicentro tumorale è localizzato > 2 cm dalla GEG e quelli in cui l'epicentro dista < 2 cm dalla GEG, ma senza coinvolgerla direttamente.
4. Le neoplasie di cui al punto 3 vanno classificate come neoplasie di pertinenza gastrica.

Biopsia endoscopica.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Valutazione quantitativa e qualitativa dei frammenti biotici.

DIAGNOSI MICROSCOPICA

Definizione dell'istotipo (es. squamoso vs adenocarcinoma), valutazione del grado di differenziazione (nei limiti imposti dal prelievo biotico). Segnalare componenti istologiche peculiari (es. cellule ad anello con castone, aree di differenziazione neuroendocrina etc ...) ed altre eventuali alterazioni istologiche (es. metaplasia intestinale, displasia su esofago di Barrett, displasia squamosa etc ...).

Campione operatorio di Esofagectomia e/o Resezione Esofago-gastrica.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- Campione di esofagectomia e/o resezione esofago-gastrica: dimensioni e descrizione (descrivere eventuali altre strutture anatomica resecate).
- Aspetto macroscopico e localizzazione della lesione.
- Diametro massimo della lesione.
- Nelle neoplasie dell'esofago distale e della GEG: distanza tra l'epicentro della lesione e la GEG.
- Distanza dai margini di escissione.
- Numero dei linfonodi isolati.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: carcinoma squamoso, adenocarcinoma (tubulare-papillare-solido vs poco coeso sec. WHO 2019), tumore/carcinoma neuroendocrino (NET G1-2-3/NEC sec. WHO 2019).
- Grado di differenziazione: grading 3 livelli (G1-2-3) sia per carcinoma squamoso sia per adenocarcinoma (sec. WHO 2019).
- Massima infiltrazione di parete.
- Invasione linfo-vascolare.
- Invasione peri-neurale.
- Stato dei margini chirurgici (distanza in mm se la lesione giunge nelle immediate adiacenze). Riportare anche la presenza di eventuale displasia sui margini.
- Numero dei linfonodi loco-regionali isolati e segnalare il numero dei linfonodi sede di metastasi.
- In caso di terapia neoadiuvante applicare il grado di regressione tumorale (TRG) secondo lo schema Ryan modificato a 4 livelli (0-1-2-3) sec. CAP 2021.
- Stadio patologico TNM sec. AJCC 8° ed.

Nota: in caso di diagnosi di adenocarcinoma effettuare colorazione immunoistochimica per il recettore HER2, nel paziente inoperabile su prelievo biotico, in caso di metastasi su campione operatorio.

BIOPSIE ENDOSCOPICHE DIGESTIVE

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- Sede dei prelievi indicata nel referto endoscopico.
- Numero di frammenti bioptici.
 - (OPZIONALE) misure in mm del frammento maggiore.

DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Caratteristiche dei frammenti bioptici (*superficialità, orientamento, presenza di artefatti etc ...*).
- Istologia della sede del prelievo (es. mucosa gastrica tipo corpo).
- Istotipo della neoplasia (sec. WHO)
 - Segnalare eventuale presenza di altri istotipi presenti
- Nei limiti del campione bioptico, l'eventuale infiltrazione di parete e la profondità.
- Eventuali invasioni linfo-vascolari.
-

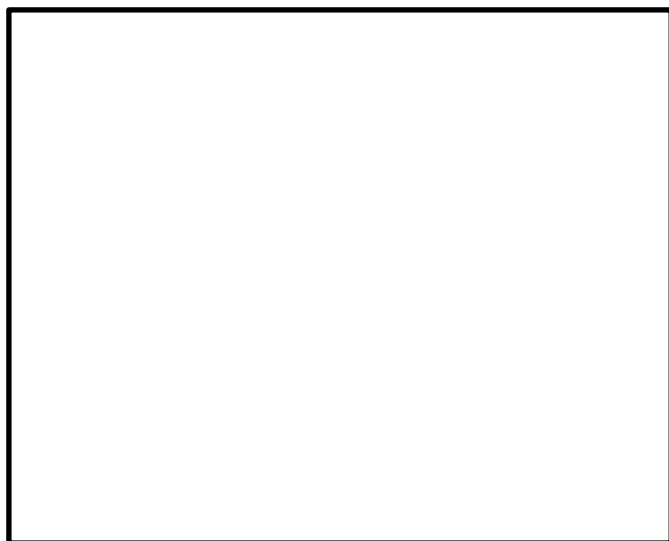
FEGATO E VIE BILIARI (RESEZIONE)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (*biopsia incisionale / escissionale*)
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
- Capsula: (*presente / assente*)
- Focalità tumorale:
- Distanza dai margini e dalla capsula (se presente): __ cm

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo tumorale (sec. WHO).
- Grading: (sec. Edmondson-Steiner e WHO 2010)
- Embolizzazione vascolare (vasi minori o vasi maggiori): presente / assente.
- Infiltrazione perineurale: presente / assente
- SE presente, specificare infiltrazione di altre strutture presenti nel campione in esame (es. colecisti, ramo maggiore della vena porta, diaframma ed altri).
- Margine parenchimale: valutazione dello stato del margine e distanza in mm dal margine
- Caratteristiche patologiche aggiuntive: (precisando lo schema classificativo utilizzato).
- Stadio patologico sec. AJCC VIII ed.

FEGATO E VIE BILIARI (BIOPSIA)

DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

Dimensioni e numeri dei frustoli biotici in esame.

DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo tumorale (sec. WHO).
- Grading: (sec. Edmondson-Steiner e WHO 2010)

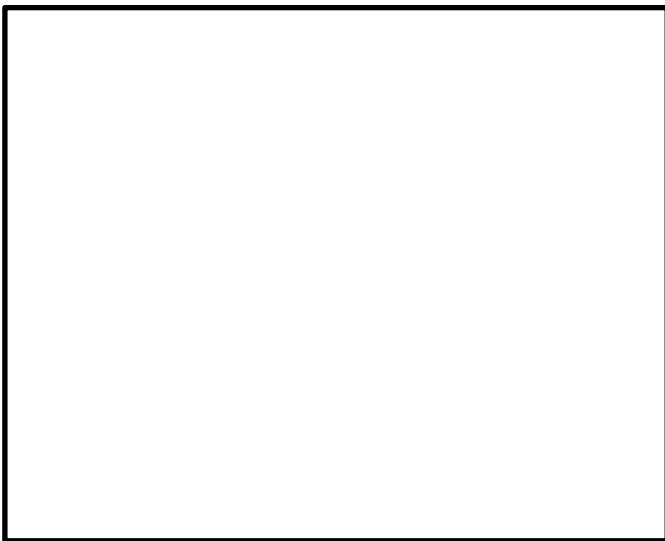
GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento (biopsia incisionale / escissionale e ghiandola biopsizzata)
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Capsula: presente / assente
- Aspetto macroscopico della lesione:
- Focalità tumorale: unifocale / multifocale

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO 2017)
 - *specificare percentuale di componente solida per l'istotipo adenoideo-cistico*
- Eventuale multifocalità: presente/assente
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neplasia: ____ cm
- Invasione vascolare: presente/assente
- Infiltrazione perineurale: presente/assente
- Margini di exeresi: esprimere la distanza dai margini in mm
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- Stadio Patologico: (sec AJCC VIII ed.)

GROSSO INTESTINO - POLIPI

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Sede indicata sul referto endoscopico
- Integrità del campione (*integro / frammentato*).
- Dimensione maggiore: ____ cm.
- Configurazione del polipo: peduncolato (*dimensioni del peduncolo in cm*) o sessile.

DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Tipo istologico del polipo:
- Grado di displasia: (*basso / alto grado*)
- SE Polipo cancerizzato:
 - Istotipo: (sec. WHO 2019)
 - Grado di differenziazione istologica:
 - Livello di infiltrazione: sec. Haggit per polipi peduncolati e (OPZIONALE) sec. Kikuchi per i polipi sessili
 - Margini: distanza dal margine chirurgico ____mm

- *SE mucosectomia* indicare sia la distanza dal margine profondo che dai margini laterali.
- Invasione linfo-vascolare.
- Budding tumorale
- Reperti patologici addizionali: (es. malattia infiammatoria cronica consensuale).

GROSSO INTESTINO – RESEZIONE

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di procedura chirurgica:
- Lunghezza totale del campione: ___ cm
- Lunghezza dei segmenti che lo compongono: ___ cm
- Dimensioni della lesione: ___x___ cm.
aspetto macroscopico (es. vegetante, ulcerata, etc...)
- Distanza della lesione dai margini di exeresi chirurgica:
- Infiltrazione massima di parete
eventuali perforazioni e la sede (versante mesenterico/antimesenterico).

- SE resezione del retto basso:
 - ◆ Rapporti della lesione con la riflessione peritoneale (*al di sopra, al di sotto o a cavallo*)
 - ◆ Distanza della lesione dal margine di resezione circonferenziale (CRM).
- Numero dei linfonodi isolati dal grasso pericolic;
 - nelle resezioni del retto basso, misurare la distanza dei linfonodi isolati dal tessuto adiposo mesorettale, o includerli comprensivi del CRM.
- Eventuali altre lesioni presenti (es. lesioni polipoidi, lesioni aftoidi/ulcerative etc...).

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo (sec. WHO 2019)
- Grado di differenziazione:
- Infiltrazione massima di parete:
- Budding tumorale.
- Emboli neoplastici: evidenti/non evidenti.
- Infiltrazione perineurale: evidente/non evidente.
- Depositi tumorali: evidenti/non evidenti.
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati.
- Eventuali patologie associate (polipi, diverticoli, malattia infiammatoria cronica intestinale).
- Margini: (distanza in cm).
 - SE resezioni del retto basso: Margine di resezione circonferenziale (CRM): R0, R1(<2mm), R2 (<1mm o infiltrato)
- Test Instabilità microsatelliti in immunoistochimica (Decreto 100, 2029)
- Se post-neoadiuvante:
Grado di regressione tumorale (TRG): (sec. Mandard)
- Stadío Patologico: (sec. AJCC VIII ed)

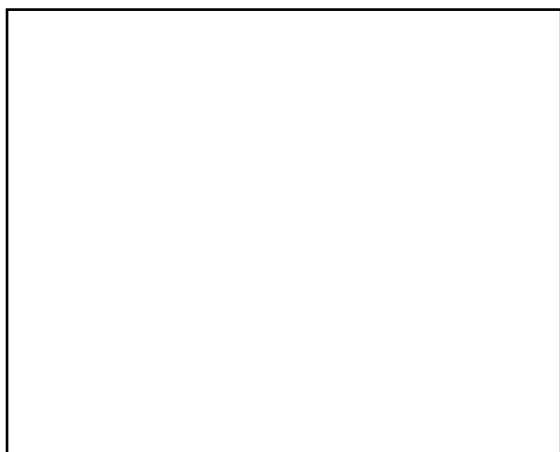
LARINGE (regione SOVRAGLOTTICA, GLOTTICA O SOTTO GLOTTICA)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento (biopsia / cordectomia / laringectomia...)
- Dimensioni campione: __x__x__ cm
- Dimensioni della neoplasia: __x__x__ cm
- Strutture anatomiche coinvolte dalla neoplasia:
- Lateralità:
- Uni/multifocalità:
- Distanza dai margini:

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO 2017).
- Ulcerazione: presente/ assente
- Sedi anatomiche coinvolte dal tumore:
- Eventuale multifocalità: presente/assente

- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia: ____ cm
- Spessore massimo di infiltrazione: ____ mm
 - (OPZIONALE) tessuti coinvolti dall'infiltrazione tumorale
- Invasione vascolare: presente/assente
- Infiltrazione perineurale: presente/assente
- Margini di exeresi: esprimere la distanza dai margini in mm
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
 - (OPZIONALE) ENE_{ma} (>2 mm) / ENE_{mi} (≤2 mm)
- Stadio Patologico: (sec AJCC VIII ed.)

MAMMELLA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

1. Biopsia Escissionale

- Descrizione del campione
- Dimensioni del campione
- Descrizione della lesione
- Distanza dal margine di exeresi più vicino: _ cm

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

2. Quadrantectomia

- Descrizione del campione
- Dimensioni del campione
- Descrizione della lesione (dopo sezionamento)
- Dimensione della lesione
- Distanza dai margini di exeresi (secondo orientamento)
- Eventuali altri tessuti coinvolti

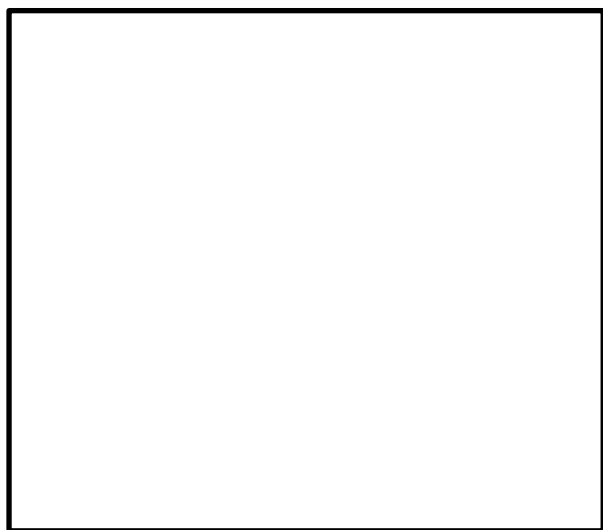
Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

3. Mastectomia

- Descrizione del campione
- Dimensioni del campione
- Descrizione della lesione (dopo sezionamento)
- Dimensione della lesione
- Distanza dai margini di exeresi (secondo orientamento)
- Eventuali altri tessuti coinvolti

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo (sec. WHO 2019)
- Diametro massimo della componente invasiva (espresso in mm)
- Grado istologico: _ differenziato (G_), score _ sec. Elston-Ellis (Formazione di tubuli: score _; Pleomorfismo nucleare: score _; Mitosi: score _)
- Focalità della neoplasia (focolai multipli di carcinoma invasivo)

- Carcinoma in situ peritumorale: istotipo, grado __, >25% o <25% del diametro massimo della componente invasiva
- Embolia neoplastica vascolare:
- Invasione perineurale peritumorale: (non evidente/presente)
 - (OPZIONALE) Presenza o assenza di necrosi
- Margini di exeresi: stato dei margini e distanza in mm
- Estensione tumorale (cute, capezzolo, muscolo)
- Linfonodi numero e stato dei linfonodi isolati
 - (OPZIONALE) se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- STADIAZIONE sec. AJCC VIII.

REFERTAZIONE FATTORI PROGNOSTICO/PREDITTIVI DETERMINATI CON IMMUNOISTOCHEMICA

- **ER:** +/- nel #% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)
- **PgR:** +/- nel #% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)
- **Ki67:** +/- nel #% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)
- **HER2** (c-erbB2) (clone-kit-ditta) è risultata (sec. ASCO/CAP 2013; Consensus AIOM/Siapec 2014):

REFERTAZIONE AGOBIOPSIA MAMMARIA

- Numero di frustoli diagnostici
- Istotipo
- Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare)
- Presenza o assenza di invasione vascolare
- Presenza di carcinoma in situ
- Valutazione fattori prognostico/predittivi (ER, PgR, Ki-67 ed HER2) (*vd. prec*)
- In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica

CARCINOMA CON PRECEDENTE TERAPIA NEOADIUVANTE

Notizie relative ad esami pregressi cito-istologici e a dimensioni della lesione preterapia

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

A) se neoplasia ancora visibile (risposta patologica assente) si procede secondo le indicazioni usuali.

B) se non più visibile descrivere le aree, avendo cura di documentare i margini

E) Il referto anatomopatologico deve essere completato con la stadiazione patologica secondo TNM VIII edizione 2017 aggiungendo il prefisso “y” a pT ed a pN.

DIAGNOSI

vd. prec

- Stadio patologico sec. AJCC VIII ed.
- Tumor Regression Grade:

1. Risposta tumorale **completa** suddivisa in:

- I) assenza di carcinoma residuo
- II) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.

2. Risposta **parziale** alla terapia suddivisa in:

- I) minimo residuo neoplastico (< 10% della totale area neoplastica)
- II) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10–50% della neoplasia
- III) residuo neoplastico > 50% del tumore, e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.

3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.
2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un downstaging legato alla chemioterapia neo-adiuvante.
3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.
4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

MELANOMA CUTANEO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (biopsia incisionale / escissionale)
- Sede del prelievo:
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
- Descrizione della lesione
- Distanza dai margini

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo
- Tipo di cellule
- Spessore di Breslow
 - Se giunge sul margine profondo, massimo spessore misurabile
- Livello di Clark
- Ulcerazione: presente/assente

- Presenza di satelliti:
- Mitozi/mm²
- Embolia neoplastica vascolare
- Invasione perineurale:
- TIL: presente/assente brisk/non brisk
- Regressione presente/assente
- Margini: stato dei margini e distanza in mm dal margine più vicino
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed.

LINFONODO SENTINELLA:

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Specificare quanti linfonodi sono stati isolati e le loro dimensioni

DIAGNOSI

Linfonodo libero da metastasi.

Linfonodo sede di metastasi.

- Localizzazione dei focolai metastatici: *sottocapsulare, parenchimale, combinata (sottocapsulare ed intraparenchimale), esteso coinvolgimento del parenchima linfonodale da focolai metastatici confluenti, esteso coinvolgimento del parenchima linfonodale da focolai metastatici multifocali.*
- Numero dei focolai metastatici: *1, 2-5, 6-10, 11-20, >20.*
- Dimensione massima del focolaio metastatico maggiore:
- Localizzazione del focolaio metastatico maggiore: *sottocapsulare, intraparenchimale, sottocapsulare ed intraparenchimale.*
- Estensione neoplastica extracapsulare: *presente/assente.*
- Presenza di cellule riferibili a nevo linfonodale: *presente (a localizzazione capsulare/trabecolare)/assente*

Raccomandato applicare il protocollo EORTC aggiornato al 2019 (Cook MG et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. Eur J Cancer. 2019;114:1-7.).

MELANOMA DELL'UVEA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (resezione locale/enucleazione bulbare / exenteratio orbitae parziale o completa)
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Sede della lesione (dopo sezione):
- Dimensioni tumorali (dopo sezione): radiale/lineare e spessore in mm
- Strutture anatomiche coinvolte dalla lesione:
 - *prestare particolare attenzione ai rapporti con i corpi ciliari e con il nervo ottico*

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO)
 - Specificare la % di cellule fusate e di cellule epitelioidi
 - Pattern di crescita
- Sede della lesione:
- Tessuti infiltrati dalla neoplasia

- Specificare nel coinvolgimento della sclera SE intrasclerale, extrasclerale e (≤ 5 mm diametro massimo) o extrasclerale (>5 mm diametro massimo)
 - Margini
-
- Infiltrazione del nervo ottico:
 - Embolia neoplastica vascolare
 - Stadío patologico: (sec. AJCC VIII ed.)

CAVITA' NASALI E SENI PARANASALI

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (biopsia incisionale / escissionale)
- Sede del prelievo
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
- Focalità della lesione
- Strutture coinvolte dalla neoplasia:

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO 2017)
- Ulcerazione: presente/ assente
- Grado di differenziazione:
- Sedi anatomiche coinvolte dal tumore
- Diametro massimo della neoplasia: ____ cm
- Spessore massimo di infiltrazione: ____ mm
 - (OPZIONALE) tessuti coinvolti dall'infiltrazione tumorale
- Invasione vascolare: presente/assente
- Infiltrazione perineurale: presente/assente
- Reperti patologici addizionali (Infiammazione, colonizzazione batterica, colonizzazione fungina, etc.).
- Margini di exeresi: esprimere la distanza dai margini in mm
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- Stadío Patologico: (sec AJCC VIII ed.)

NET

1) BIOPSIA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

Per ogni prelievo biotico specificare la sede riferita e la lunghezza in mm

DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo
- Presenza di pattern istologici inusuali
- Presenza di necrosi tumorale non ischemica
- Presenza di altre componenti patologiche (neoplastiche e non)
- Grading: G_
 - secondo i criteri:
 - WHO 2010 per i tumori del tratto gastro-enterico

- *WHO 2015 per i tumori toracici e polmonari*
- *WHO 2017 per i tumori del pancreas endocrino*
- Ki67(MIB-1) _%
- Mitosi _____/ 10 HPF
 - *Nelle lesioni polmonari la conta mitotica viene fatta su 2 mm²*
- Positività immunoistochimiche: (Cromogranina A, Sinaptofisina , TTF1 ecc.)

2) CAMPIONE OPERATORIO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Sede anatomica della resezione chirurgica
- Tipo di resezione
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
 - (se metastasi multiple, indicare la dimensione della maggiore)
- Descrizione della lesione
- Distanza dai margini

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo
- Presenza di pattern istologici inusuali
- Presenza di patologia multicentrica
- Presenza di necrosi tumorale non ischemica
- Presenza di altre componenti patologiche (neoplastiche e non)
- Grading: G_
 - secondo i criteri:
 - WHO 2010 per i tumori del tratto gastro-enterico
 - WHO 2015 per i tumori toracici e polmonari
 - WHO 2017 per i tumori del pancreas endocrino
- Ki67(MIB-1) _%
- Mitosi ____/10 HPF
 - Nelle lesioni polmonari la conta mitotica viene fatta su 2 mm²
- Positività immunoistochimiche: (Cromogranina A, Sinaptofisina , TTF1 ecc.)
- Margini di resezione: stato dei margini e distanza in mm dalla neoplasia
 - Precisare l'eventuale presenza di lesione a ridosso se < 0.5 cm
- Stadio patologico:
 - STADIO (per i GEP-NEN) secondo i criteri:
 - ENETS/AJCC (VIII ed) per le forme ben differenziate (G1/G2) e NET G3 nel pancreas
 - AJCC per le forme scarsamente differenziate (NEC G3)
 - STADIO (per i NEN polmonari) secondo i criteri:
 - AJCC (VIII ed)

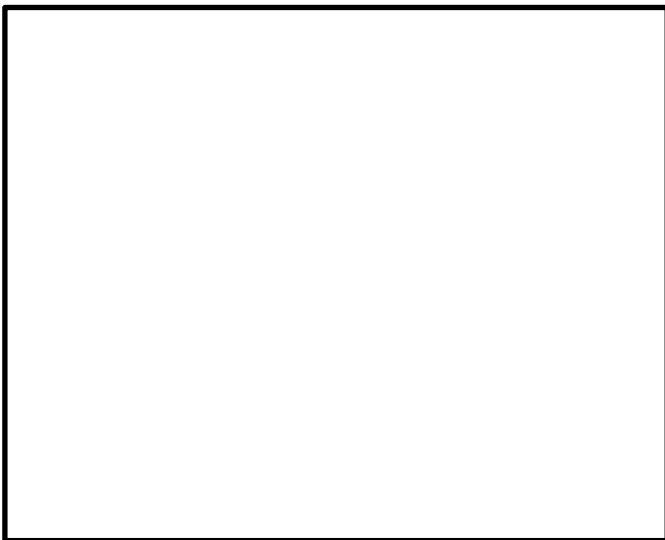
OVAIO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Ovariectomia (mono o bi-laterale; con o senza salpinge):
 - Dimensioni del campione
 - Integrità del campione
 - Aspetto della superficie esterna
 - Integrità della

- Aspetto post sezione.
- Dimensione e aspetto della lesione.
- Isterectomia radicale:
 - Dimensioni e descrizione campione uterino
 - Dimensioni e descrizione annesso destro
 - Dimensioni e descrizione annesso sinistro
 - Integrità del campione
 - Misurazione della lesione: __x__
 - Descrizione della lesione (post sezione)
 - Specificare eventuali altri tessuti coinvolti dalla lesione
 - Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: sec. WHO 2020
- Grado di differenziazione
- Impianti peritoneali: non evidenti/presenti; di tipo invasivo/non invasivo
- Coinvolgimento di altri organi o strutture
- Invasione linfovaskolare: presente / non evidente
- Liquido ascitico: negativo/positivo per cellule maligne
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati

- (OPZIONALE) specificare se la dimensione del focolaio neoplastico misura $\leq / > 10$ mm di diametro massimo
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed./ sec. FIGO

PANCREAS ESOCRINO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipo di campione (duodeno-pancreasectomia / pancreasectomia parziale/pancreasectomia totale)
- Sede del tumore
- Strutture coinvolte dalla neoplasia:
- Dimensioni del tumore: ___ x ___ x ___ cm
- Distanza dai margini di exeresi: ___ cm

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china i margini di exeresi

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

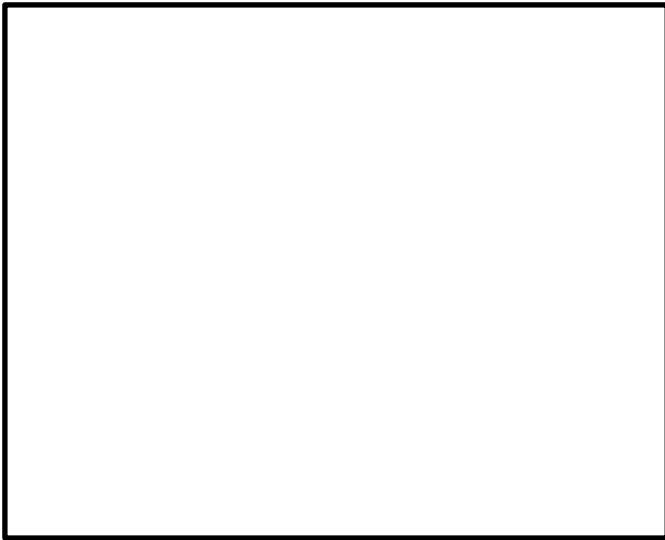
- Istotipo: sec. WHO 2019 (specificare eventuale ulcerazione)
- Sede della neoplasia:
- Grado di differenziazione:
- Diametro massimo della neoplasia:
- Tessuti coinvolti dalla neoplasia/ estensione extra-pancreatica
- Emboli neoplastici: evidenti/non evidenti.
- Infiltrazione perineurale: evidente/non evidente.
- Margini di escissione: (indicare la distanza minima dai margini di resezione in mm).
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- Grado di regressione tumorale (TRG): (sec. CAP)
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed.

POLMONE

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipo di campione
- Dimensioni e descrizione del campione
- Dimensioni della lesione post sezione
- Distanza dalla pleura e dal margine bronchiale/margine di exeresi
- Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: sec. WHO 2015
- Grado di differenziazione:
 - Se adenocarcinoma specificare la % del pattern prevalente, del pattern secondario e del pattern terziario.
- Pleura e margini di resezione bronchiale: stato e distanza dai margini di exeresi e dalla pleura
- Invasione linfovaskolare
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- **Stadio patologico: sec. AJCC VIII e**

BIOPSIA

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

N. di frammenti inviati e dimensioni in mm

DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo
- Grado (eventuale)

PROSTATA - AGOBIOPSIA

Notizie cliniche essenziali: (PSA, EDR, US transrettale)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

Per ogni prelievo biotico specificare la sede riferita e la lunghezza in mm

DIAGNOSI MICROSCOPICA

Per ogni frustolo interessato da neoplasia specificare:

- Istotipo
- Score di Gleason
- Dimensione in mm della neoplasia
- % di interessamento neoplastico del frustolo
- Eventuale presenza di: infiltrazione perineurale, emboli neoplastici, infiltrazione neoplastica dei tessuti extraprostatici, PIN di alto grado

Valutazione complessiva-conclusione:

- Lunghezza totale dei frustoli a destra:
- Quota tumorale a destra (%)
- Lunghezza totale dei frustoli a sinistra:
- Quota tumorale a sinistra (%)
- Lunghezza complessiva dei frustoli:
- Quota tumorale complessiva (X%)
- Score di Gleason massimo
- Grade Group sec. Epstein:

PROSTATA - RESEZIONE

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Peso, dimensioni ed aspetto della prostata:
- Dimensioni ed aspetto delle vescichette seminali:
- Dimensioni ed aspetto dei dotti deferenti:
 - Se cisto-prostatectomia dimensioni ed aspetto della vescica
- Dimensione ed aspetto di noduli di particolare interesse
- Numero e sede dei linfonodi isolati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo:
- Grading: sec. Gleason combinato
- Grade Group: sec. Epstein
- Localizzazione della neoplasia: (un lobo o entrambi)
- % di infiltrazione neoplastica dei lobi:
- Diametro del nodulo maggiore (dominante):
- Infiltrazione neoplastica perineurale:
- Emboli neoplastici:
- Infiltrazione neoplastica alla base prostatica:
- Infiltrazione neoplastica all'apice prostatico:
- Infiltrazione extra-prostatica con estensione massima extra-prostatica (EPE)

- Margini di escissione: (apice, base, margini laterali, margine uretrale) negativi/positivi
 - Eventuale estensione della positività del margine
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- Stadio patologico sec. AJCC VIII ed.

RENE

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipo di campione
- Dimensioni del campione: _ x _ x _ cm
- Dimensioni dell'uretere
- Sede della lesione
- Dimensioni della lesione
- Aspetto della lesione
- Rapporto macroscopico tra la lesione e la capsula
- Rapporto tra la lesione ed il grasso del seno renale

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: sec. WHO
 - (OPZIONALE) aspetti sarcomatoidi o rabdoidi ed estensione in %
- Grading sec. ISUP 2014
- Necrosi: evidente/non evidente (se presente esprimerne l'estensione in %)
- Embolia neoplastica vascolare
- Infiltrazione perineurale
- Estensione
- Margini di resezione
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- Stadío patologico: sec. AJCC VIII ed.

BIOPSIA RENALE

Istotipo +/- aspetti sarcomatoidi o rabdoidi (%)

Grading sec. ISUP 2014

Necrosi evidente/non evidente

Invasione vascolare

SNC

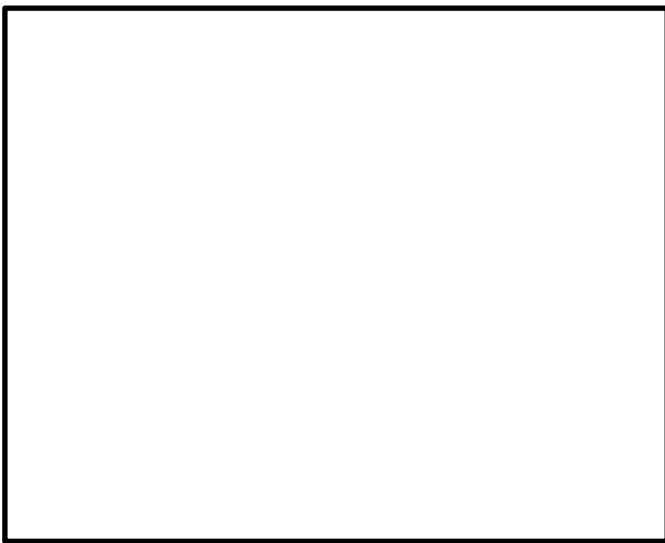
Notizie cliniche essenziali: (sede del prelievo, lateralità, focalità, dati di neuroimaging, trattamento preoperatorio)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipo di prelievo chirurgico (biopsia, resezione, altro)
- Sede anatomica della resezione chirurgica
- Tipo di resezione
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm

- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
- Descrizione della lesione
- Eventuali altri tessuti coinvolti dalla neoplasia
- Distanza dai margini

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: sec. WHO 2016
- Grado:
- Margini (*solo per il tumore maligno delle guaine nervose periferiche*)
- Studi Ancillari effettuati:
- Aspetti Patologici Aggiuntivi
- Effetti di eventuali terapie neoadiuvanti:
- Se presenti, specificare la percentuale di tumore necrotico

STOMACO

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di procedura chirurgica:
- Lunghezza totale del campione: __ cm
- Lunghezza dei segmenti che lo compongono: __ cm
 - (Opzionale) lunghezza grande e piccola curva
- Aspetto macroscopico della lesione:
- Sede (Cardias/Fondo/Corpo/Antra/Piloro)
- Dimensioni della lesione: __x__ cm
aspetto macroscopico (es. vegetante, ulcerata, etc...)
- Distanza della lesione dai margini di exeresi chirurgica:
- Infiltrazione massima di parete
 - eventuali perforazioni e la sede (versante mesenterico/antimesenterico).
- Numero dei linfonodi dal grasso della piccola curva:
- Numero dei linfonodi dal grasso della grande curva:
- Eventuali altre lesioni presenti (es. lesioni polipoidi, lesioni aftoidi/ulcerative etc...).
- SE neoplasia della giunzione gastro-esofagea indicare i rapporti e la distanza della lesione dalla giunzione stessa.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo sec. classificazione di Lauren
 - SE misto quantificare % delle componenti, SE diffuso quantificare % di un'eventuale componente a “*signet ring cells*”);
- Istotipo sec. classificazione WHO
- Grado di differenziazione:
- Infiltrazione massima di parete:
- Emboli neoplastici: evidenti/non evidenti.
- Infiltrazione perineurale: evidente/non evidente.
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- SE post-neoadiuvante:
 - Grado di regressione tumorale (TRG): sec. CAP 2014 in 4 categorie = 0 (risposta completa), 1 (risposta moderata), 2 (risposta minima), 3 (risposta scarsa).
- Stadio Patologico: sec. AJCC VIII ed.

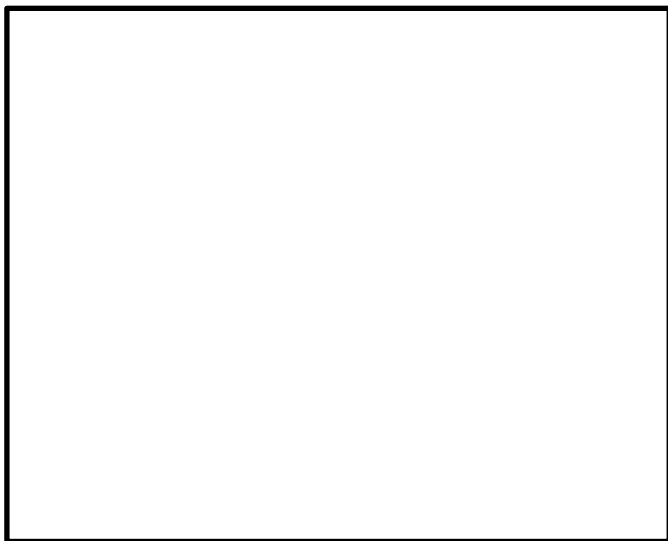
TESSUTI MOLLI

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Tipologia di intervento: (*biopsia incisionale / escissionale*)
- Sede del prelievo:
- Dimensioni del campione: __x__x__ cm
- Dimensioni tumorali: __x__x__ cm
- Capsula: (*presente / assente*)
- Focalità tumorale:
- Strutture coinvolte dalla neoplasia:
- Distanza dai margini

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo: (sec. WHO 2020)
- Indice mitotico: ____/10 HPF (nell'area maggiormente proliferativa)
- Necrosi: presente/assente
 - Se presente, percentuale di estensione della necrosi: ____%
- Grado della neoplasia: (sec. FNCLCC)
- Margini: Stato dei margini chirurgici e distanza dalla dal margine più vicino: ____ cm
- Embolia neoplastica vascolare: presente/assente
- Stadio patologico: (sec. AJCC VIII ed.)

Nota: a prescindere dal sito anatomico coinvolto, alcune neoplasie dei tessuti molli localmente aggressive, che possono recidivare ma che hanno un basso rischio o nessun rischio di metastasi a distanza, sono escluse dalla stadiazione TNM.

- **Eventuali studi ancillari eseguiti**
 - Citogenetica (specificare):
 - Biologia Molecolare (specificare):

TESTICOLO

Notizie cliniche essenziali: (LDH, AFP e β hCG)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Dimensione di didimo, epididimo e funicolo
- Dimensioni della lesione post-sezione
- Aspetto della lesione
- Rapporti macroscopici con epididimo e funicolo
- Linfonodi: numero e sede dei linfonodi inviati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo sec. WHO 2016
 - Se misto: % delle varie componenti presenti
- Presenza di componente intrtubulare associata (IGNU)
- Tonaca albuginea: indenne / infiltrata
- Presenza di infiltrazione della rete testis, pagetoide/stromale
- Epididimo: indenne / infiltrato
- Funicolo: indenne / infiltrato
- Embolia neoplastica vascolare:
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
- Stadio patologico sec. AJCC VIII ed.

TIROIDE

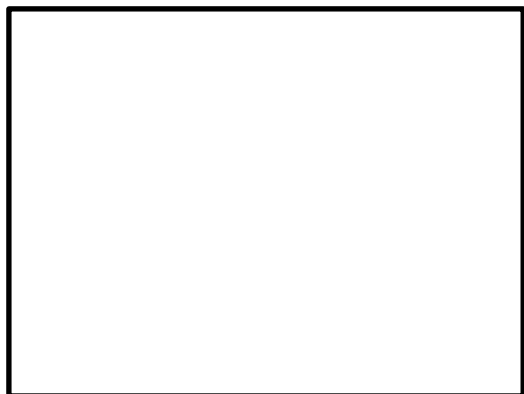
Notizie cliniche essenziali: (familiarità, stato ormonale, autoanticorpi, ecografia, precedenti FNC)

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Dimensioni tiroide, dimensione lobi ed istmo
- Dimensione nodulo/noduli sospetti con/senza estensione extratiroidea
- Background tiroideo (parenchimatoso/multinodulare)
 - Eventuale presenza di tessuto adiposo da cui si isolano n._ linfonodi
- Aspetto dei margini di resezione chirurgica

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA:

- Istotipo: sec. WHO 2017
- Diametro massimo della neoplasia/e:
 - Eventuale uni/multifocalità
- Infiltrazione dei tessuti extratiroidi: presente/assente
- Emboli neoplastici: presente/assente
- Infiltrazione perineurale: presente/assente
- Estensione neoplastica extracapsulare: presente/assente
- Margini di escissione: esprimere la distanza dai margini in mm
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed.

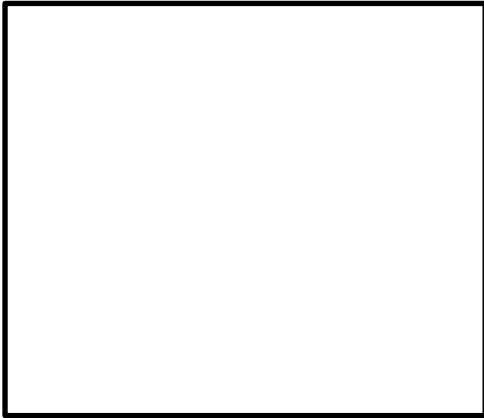
VESCICA

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- Dimensioni ed aspetto della vescica
- Lunghezza degli ureteri
 - Se cisto-prostatectomia dimensioni ed aspetto della prostata, delle vescichette seminali e dei dotti deferenti
- Dimensione ed aspetto della lesione (post sezione)
 - Spessore massimo di infiltrazione
- Tessuti coinvolti dalla neoplasia
- Numero e sede dei linfonodi isolati

Si raccomanda di marcare con inchiostro di china il margine di exeresi.

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo sec. WHO 2016
 - (OPZIONALE) % di presenza di eventuale differenziazione divergente (squamosa, ghiandolare, etc)
- Grado di differenziazione:
- Tessuti coinvolti dalla neoplasia:
- Spessore di infiltrazione: _ mm
- Embolia neoplastica vascolare: presente / assente
- Infiltrazione perineurale: presente / assente
- Deposito tumorale maggiore _ mm di diametro massimo
- Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati
 - (se metastatici, specificare diametro massimo della metastasi linfonodale maggiore)
 - (se metastatici, specificare eventuale estensione extra-nodale – ENE)
- Eventuali altre lesioni vescicali o extravescicali (es. prostata o utero)
- Margini di exeresi: stato dei margini e distanza dalla neoplasia
- Stadio patologico sec. AJCC VIII ed.

BIOPSIA E TURB

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

N. frammenti e/o superficie occupata in cm²

DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo sec. WHO
 - (OPZIONALE) % di presenza di eventuale differenziazione divergente (squamosa, ghiandolare, etc)
- Grado di differenziazione
- Connettivo sub-epiteliale: sede di infiltrazione/esente da infiltrazione
- Tonaca muscolare: presente/assente, presenza/assenza da infiltrazione
- Embolia neoplastica vascolare: presente / assente
- Infiltrazione perineurale: presente / assente
- Eventuali neoplasie associate (papillomi, etc)

VULVA

Campione di vulvectomy.

CAMPIONAMENTO MACROSCOPICO

- vulvectomy parziale/emivulvectomy/vulvectomy radicale/altro dimensione.
- Localizzazione della lesione
- Misurazione della lesione: ___ x ___
- Unifocalità o multifocalità
- Eventuali altre lesioni presenti
- misurare la distanza della lesione da: uretra distale, perineo, vagina distale, se presenti nel campione.
- Distanza da tutti i margini chirurgici
- Eventuali Linfonodi: numero e sede dei linfonodi isolati

FOTO MACRO



DIAGNOSI MICROSCOPICA

- Istotipo sec. WHO 2020 (carcinoma squamoso, adenocarcinoma e varianti, carcinosarcoma, carcinoma neuroendocrino, carcinomi misti epiteliali/neuroendocrini).
- Grado di differenziazione (G1, G2, G3, GX).
- Focalità della neoplasia (unifocale, multifocale).
- Sede della neoplasia (emivulva destra: grande labbro; piccolo labbro; ghiandole del Bartolini; emivulva sinistra: grande labbro; piccolo labbro; ghiandole del Bartolini; clitoride; perineo; altro).
- Dimensione massima della neoplasia (cm).
- Spessore della infiltrazione neoplastica (Depth of tumor invasion) (mm).
- Fronte di crescita tumorale (espansivo, infiltrativo).
- Infiltrazione neoplastica di altri tessuti od organi (vagina, uretra, ano, vescica, retto, ossa pelviche, non applicabile).
- Invasione linfovascolare (presente, assente).
- Stato dei margini di escissione e distanza dalla neoplasia.
- Linfonodi: numero di linfonodi isolati, loro sede, e stato (esenti da neoplasia o sede di metastasi).
- Stadio patologico TNM sec. AJCC 8° ed.
- Stadio patologico sec. FIGO.

Nota: in caso di carcinoma squamoso specificare la associazione con HPV (p16/ISH).

DIAGNOSTICA MOLECOLARE

I referti di diagnostica molecolare dovrebbero essere effettuati nelle strutture di Anatomia Patologica. Laddove non esista questa possibilità, la diagnosi deve essere comunque condivisa e confermata da un Patologo responsabile nell'ambito di una struttura interdipartimentale.

1) Carcinoma mammario

- Descrizione di metodica ISH con indicazione di reattivi ed eventualmente di piattaforme
- Diagnosi

HER2 (*ERBB2*) (ISH)

___ Negativo

___ Equivoco

___ Amplificato

___ Indeterminato

- Conta delle cellule
- ___ Dual probe assay
- Numero di segnali *HER2* per cell: _____
- *HER2*/CEP17 ratio: _____
- Eterogeneo/non eterogeneo

Valutazione delle alterazioni in PI3K:

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni del gene *PIK3CA*

Tipo di campione:

- Vetrini allestiti con sezioni bianche
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina
- Provetta (Liquid Biopsy)

Vostro riferimento:

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

Metodo usato: Descrizione del metodo utilizzato per l'estrazione degli acidi nucleici e dell'eventuale kit o procedura per la rilevazione della alterazioni

RISULTATI:

Assenza di mutazioni a carico degli esoni analizzati.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame non abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione a carico degli esoni 9 e 20 del gene PIK3CA.

Presenza della mutazione p.XXX(c.XXX) a carico del codone XXX dell'esone X del gene PIK3CA

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame, abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione del gene PIK3CA: p.XXX(c.XXXX) .

La sensibilità analitica dei metodi da noi utilizzati è nell'ordine del X%, come definito dalla validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del XX% delle cellule analizzate.

2) Carcinoma del colon-retto

a) Kras, Nras, Braf

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni a carico degli esoni 2 - 3 - 4 dei geni K- ed NRAS e dell'esone 15 del gene BRAF

Tipo di campione:

- Vetrini allestiti con sezioni bianche ed 1 E/E
- In un Tubo da 1.5ml: sezioni di tessuto incluso in paraffina già microdissezionate

- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina

Vostro riferimento:

MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

METODO

Metodo usato:

Descrizione del metodo utilizzato per l'estrazione degli acidi nucleici e del kit/procedura impiegata per la rilevazione delle varianti.

RISULTATI

(a titolo esemplificativo)

Assenza di mutazione a carico degli esoni 2 - 3 - 4 dei geni K- ed NRAS

Presenza delle mutazioni p.V600E a carico dell'esone 15 del gene BRAF

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame non abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione a carico degli esoni 2 - 3 - 4 dei geni K- ed NRAS. L'assenza di mutazioni rende eleggibili i pazienti al trattamento con antagonisti dell'EGFR (cetuximab e panitumumab). Inoltre, è stata riscontrata la presenza di mutazioni a carico dell'esone 15 del gene BRAF.

La sensibilità analitica del metodo da noi utilizzato è nell'ordine del 5%, come definito dalla validazione preliminare della tecnica su linee cellulari e secondo quanto specificato dalle raccomandazioni delle società scientifiche. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del 10% delle cellule analizzate

b) Valutazione MMR e/o instabilità dei microsatelliti

Valutazione MMR:

Metodica: determinazione del profilo immunoistochimico per MMRPs su piattaforma BenchMark con l'utilizzo degli anticorpi MLH1 (clone M1 Ventana), PMS2 (clone EPR3947 Cell Marque), MSH2 (clone G219-1129 Cell Marque), MSH6 (clone 44 Ventana).

La determinazione del profilo immunoistochimico per MMRPs ha dato esito:

MLH1: **Intatta espressione nucleare**

Perdita espressione nucleare

Espressione nucleare "patchy"

PMS2: **Intatta espressione nucleare**

Perdita espressione nucleare

Espressione nucleare "patchy"

MSH2: **Intatta espressione nucleare**

Perdita espressione nucleare

Espressione nucleare "patchy"

MSH6: **Intatta espressione nucleare**

Perdita espressione nucleare

Espressione nucleare "patchy"

Conclusioni per NORMALE: Conservata espressione nucleare per le 4 proteine MMR indicativa di stato "competente" del sistema di riparazione e di assenza di instabilità dei microsatelliti.

Conclusioni per PATCHY: Espressione nucleare "patchy" per la proteina Intatta espressione nucleare per le restanti MMRPs.

Conclusioni per NEGATIVO: Perdita espressione nucleare per la proteina Intatta espressione nucleare per le restanti MMRPs

NOTE per NORMALE:

-La normale espressione delle MMRPs nelle cellule tumorali è rappresentata da una forte immunoreattività nucleare per tutti e quattro i marcatori, con colorazione di intensità paragonabile a quella del controllo interno, rappresentato dalla mucosa intestinale normale, le cellule stromali e linfoidi o l'appendice. Questo risultato è indicativo di uno **“stato stabile” dei microsatelliti (MSS)** a livello molecolare.

NOTE per PATCHY:

-La perdita dell'espressione delle MMRPs è rappresentata dalla completa assenza di immunocolorazione nucleare nelle cellule tumorali, in presenza di un adeguato controllo interno positivo. Questi casi dovrebbero essere inviati al test molecolare per la valutazione dello stato di MSI. In alcuni casi, un'anormale espressione delle MMRPs potrebbe essere rappresentata da una colorazione nucleare **“patchy”** oppure da un guadagno di colorazione citoplasmatica. Tali risultati, in presenza di un convincente controllo interno positivo, sono fortemente indicativi di uno stato **“instabile dei micro satelliti” MSI** da inviare al test molecolare. Nei casi in cui si osserva una colorazione “patchy/debole” di entrambe le proteine di un eterodimero (es. MLH1/PMS2) è fortemente raccomandato il test molecolare per MSI.

-Una colorazione “patchy” dell'anticorpo MSH6 è stata osservata nei tumori che hanno ricevuto chemioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante.

NOTE per NEGATIVO:

-Le neoplasie che mostrano la perdita dell'espressione di MLH1 dovrebbero essere ulteriormente indagate per valutare l'eventuale mutazione (V600E) dell'esone 15 di BRAF e l'ipermetilazione del promotore del gene hMLH1, per escludere casi sporadici e selezionare i reali pazienti che necessitano di consulenza genetica e test germinale per lo screening della sindrome di Lynch (LS).

-La perdita isolata dell'espressione di PMS2 potrebbe essere correlata con mutazione germinale del gene hMLH1, fortemente indicativo di LS e suggerisce l'esecuzione della consulenza genetica e ricerca della mutazione germinale.

-La perdita dell'espressione di MSH2, MSH6 o di entrambi è fortemente suggestiva di LS e suggerisce l'esecuzione della consulenza genetica e la ricerca della mutazione germinale.

AIFEG/GIPAD (2015)

Valutazione instabilità dei microsatelliti:

Scopo dell'analisi: valutazione dell'instabilità dei microsatelliti

Tipo di campione:

- Vetrini allestiti con sezioni bianche ed 1 E/E
- In un Tubo da 1.5ml: sezioni di tessuto incluso in paraffina già microdissezionate
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina

Vostro riferimento:

MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

METODO

descrizione del metodo impiegato e dei loci valutati

RISULTATI

Il campione risulta stabile per i microsatelliti analizzati.

Il campione risulta instabile per i microsatelliti analizzati MSIL (1 locus instabile); MSIH (2 = loci instabili). Gli altri microsatelliti risultano stabili.

Secondo la procedura da noi adottata, un campione si definisce stabile quando tutti i microsatelliti risultano stabili o un solo locus risulta instabile (L-MSI); invece si definisce instabile un campione che presenta più loci instabili (MSIH (2 = loci instabili)).

High instability

Il campione risulta instabile per i microsatelliti analizzati MSIL (1 locus instabile); MSIH (2 = loci instabili). Gli altri microsatelliti risultano stabili.

Secondo la procedura da noi adottata, un campione si definisce stabile quando tutti i microsatelliti risultano stabili o un solo locus risulta instabile (L-MSI); invece si definisce instabile un campione che presenta più loci instabili (H-MSI).

La sensibilità analitica del metodo da noi utilizzato è nell'ordine del X%, come definito dalla validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del X% delle cellule analizzate

3) Melanoma

Valutazione delle mutazioni in BRAF, NRAS e cKIT

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni dell'esone 15 del gene BRAF, dell'esone 2-3 del gene NRAS e dell'esone 9-11-13 e 18 del gene c-kit.

Tipo di campione:

- Vetrini allestiti
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina
- Campione sospeso in XXXX.

Vostro riferimento:

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

METODO

Descrizione del metodo utilizzato per l'estrazione degli acidi nucleici e per la valutazione delle alterazioni.

RISULTATO

(a titolo esemplificativo)

Assenza di mutazioni a carico dell'esone 15 del gene BRAF.

O

Presenza della mutazione a carico dell'esone 15 del gene BRAF (c.T1799A, p.V600E).

La sensibilità analitica del metodo da noi utilizzato è nell'ordine del X%, come definito dalla

validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del X% delle cellule analizzate.

4) Polmone

- Mutazioni di EGFR metodica utilizzata e piattaforma
 - Risultati
- Mutazioni di ALK e ROS1

Metodica clone immunoistochimico e piattaforma

- Risultati

- Espressione di PDL1:

Metodica, clone immunoistochimico e piattaforma

- Risultati

A titolo esemplificativo si riporta uno schema di refertazione integrato in relazione ai marcatori ad oggi approvati:

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni degli esoni 18,19,20 e 21 del gene EGFR, dell'esone 2 del gene KRAS, dell'esone 15 del gene BRAF e ricerca di fusioni geniche a carico di ALK, ROS1, RET, NTRK e mutazioni che causano maturazione aberrante del trascritto del gene MET per l'esone 14.

Tipo di campione:

- Vetrino allestito FNAB polmonare
- Vetrini allestiti con fette bianche
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina
- Liquid Biopsy (plasma)

Vostro riferimento:

MICROSCOPIA:

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA e dell'RNA.

In caso di Biopsia liquida, descrizione del volume di campione-

METODO

Descrizione del metodo utilizzato e della procedura/Kit per la rilevazione delle alterazioni

RISULTATI

Presenza della mutazione (c.2573 T>G) p.L858R a carico dell'esone 21.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame, abbiamo riscontrato la presenza della mutazione p.L858R a carico dell'esone 21. Tale mutazione rende il paziente eleggibile per il trattamento con piccole molecole mimetiche dell'ATP che inibiscono il dominio Tirosin-chinasico di EGFR. Non si riscontrano mutazioni a carico degli altri esoni analizzati.

Presenza della mutazione (c.2155 G>T) p.G719C a carico dell'esone 18.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame, abbiamo riscontrato la presenza della mutazione p.G719C a carico dell'esone 18. Tale mutazione rende il paziente eleggibile per il trattamento con piccole molecole mimetiche dell'ATP che inibiscono il dominio Tirosin-chinasico di EGFR. Non si riscontrano mutazioni a carico degli altri esoni analizzati.

Presenza della delezione (c.2236_2250del15) p. E746_A750delELREA a carico dell'esone 19.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame, abbiamo riscontrato la presenza della delezione E746_A750. Tale mutazione rende il paziente eleggibile al trattamento con piccole molecole mimetiche dell'ATP, che inibiscono il dominio Tirosin-chinasico di EGFR. Non si riscontrano mutazioni a carico degli altri esoni analizzati del gene EGFR, né mutazioni a carico dell'esone 2 del gene KRAS, né carico dell'esone 15 del gene BRAF.

Assenza di fusioni a carico dei geni analizzati.

Assenza di mutazioni che causano maturazione aberrante del trascritto del gene MET per l'esone 14.

Nel RNA estratto dal campione di tessuto in esame non abbiamo riscontrato la presenza di fusioni geniche a carico di ALK, ROS1, RET, NTRK e mutazioni che causano maturazione aberrante del trascritto del gene MET per l'esone 14.

oppure

Assenza di mutazioni a carico dei geni analizzati.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame non abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione a carico degli esoni 18,19,20 e 21 del gene EGFR. L'assenza di mutazioni esclude il paziente dal trattamento in prima linea con piccole molecole mimetiche dell'ATP che inibiscono il dominio Tirosin-Chinasico di EGFR. Inoltre non sono state rilevate mutazioni a carico dell'esone 2 del gene KRAS e a carico dell'esone 15 del gene BRAF.

Presenza di fusione a carico del gene ALK [ALK (esone 20) -EML4 (esone 13)].

Nel RNA estratto dal campione di tessuto in esame abbiamo riscontrato la presenza di fusione a carico del gene ALK [ALK (esone 20) -EML4 (esone 13)]. Non si riscontrano fusioni a carico di ROS1, RET, NTRK e mutazioni che causano maturazione aberrante del trascritto del gene MET per l'esone 14.

La sensibilità analitica dei metodi da noi utilizzati è nell'ordine del X%, come definito dalla validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di mutazioni geniche, di fusioni o mutazioni che causano maturazione aberrante del trascritto del gene MET per l'esone 14 se le cellule mutate rappresentino meno del X% delle cellule analizzate.

5) Ovaio

Valutazione delle alterazioni somatiche a carico dei geni BRCA1 e BRCA2:

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni a carico degli esoni e delle regioni di giunzione esone-introne dei geni BRCA1(LGR_292t1; GenBank no.NM_007294.3) e BRCA2 (LGR_293t1; GenBank no.NM_000059.3)

Tipo di campione

- Vetrini allestiti con sezioni bianche ed 1 E/E
- In un Tubo da 1.5ml: sezioni di tessuto incluso in paraffina già microdissezionate
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina

Vostro riferimento:

MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

METODO

Descrizione del metodo utilizzato per l'estrazione degli acidi nucleici e per l'analisi del DNA amplificato

RISULTATI

Assenza di mutazione a carico degli esoni e delle regioni di giunzione esone-introne dei geni BRCA1 e BRCA2 analizzate.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame non abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione a carico degli esoni e delle regioni di giunzione esone-introne dei geni BRCA1 e BRCA2. L'assenza di mutazioni esclude il paziente dal trattamento in prima linea con specifici farmaci biologici.

NOTA: Non vengono refertate le varianti nucleotidiche senza significato patogenetico, riportate come polimorfismi nei diversi database consultati o varianti dal significato incerto di classe 1 o 2 secondo IARC.

Tutte le procedure e le analisi sono fatte nel rispetto di linee guide Nazionali ed Internazionali: EMQN v.080923; AIOM-SIGU-SIAPEC v.2019 e test BRCA v.08.07.2019; NCCN v.2019; ENIGMA rules. La sensibilità analitica del metodo da noi utilizzato è nell'ordine del 5%, come definito dalla

validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del 10% delle cellule analizzate.

Presenza della mutazione c.XXXX; p.XXXXXX (rsXXXXX) a carico dell'esone XXX (ENSEXXXXX) del gene BRCA1.

Nel DNA estratto dal campione di tessuto in esame, abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione c.XXXX; p.XXXXX del gene BRCA1. Tale alterazione aumenta la sensibilità a specifici farmaci biologici ed inoltre è associata alla Sindrome dei Tumori Ereditari della mammella e dell'ovaio (HBOC). Si consiglia consulenza genetica.

NOTA: Non vengono refertate le varianti nucleotidiche senza significato patologico o varianti dal significato incerto di classe 1 o 2 secondo IARC.

6) Tumori Gastrointestinali Stromali (GIST)

Scopo dell'analisi: ricerca di mutazioni a carico degli esoni 9,11,13 del gene c-Kit e dell'esone 18 del gene PDGFR

Tipo di campione:

- Vetrini allestiti con sezioni bianche ed 1 E/E
- In un Tubo da 1.5ml: sezioni di tessuto incluso in paraffina già microdissezionate
- Blocchetto di tessuto incluso in paraffina

Vostro riferimento:

MICROSCOPIA

Dai vetrini allestiti è stata selezionata l'area a densità maggiore di cellule neoplastiche; una area costituita dal % di cellule è stata quindi scelta per l'estrazione selettiva del DNA.

METODO

Descrizione del metodo utilizzato per l'estrazione degli acidi nucleici e per la ricerca delle varianti

RISULTATI

(a titolo esemplificativo; quando rilevata, specificare e nomenclare secondo linee guida le eventuali alterazioni)

Assenza di mutazioni a carico dei geni analizzati

Stato mutazionale dell'esone 9 del gene c-Kit:

Assenza di mutazioni a carico dell'esone 9 del gene c-Kit (Wild-Type).

Stato mutazionale dell'esone 11 del gene c-Kit:

Presenza di mutazione a carico dell'esone 11 del gene c-Kit (Wild-Type).

Stato mutazionale dell'esone 13 del gene c-Kit:

Presenza di mutazione a carico dell'esone 13 del gene c-Kit (Wild-Type).

Stato mutazionale dell'esone 18 del gene PDGFR:

Presenza di mutazioni a carico dell'esone 18 del gene PDGFR (Wild-Type).

La presenza della delezione del codone 599 dell'esone 11 del gene c-Kit induce una sensibilità maggiore al trattamento con Imatinib. (Debiec-Rychter et al. Eur J Cancer, 2006).

La sensibilità analitica del metodo da noi utilizzato è nell'ordine del X%, come definito dalla validazione preliminare della tecnica su linee cellulari. Un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione se le cellule mutate rappresentino meno del X% delle cellule analizzate.

7) Valutazione Marcatori agnostici:

In relazione alla richiesta di valutazione di uno dei marcatori agnostici approvati, si rimanda agli schemi di refertazione riportati per le specifiche neoplasie, seguendo le relative indicazioni riportate per la descrizione dei metodi e dei risultati.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	R Franco, M Di Bonito, G. Troncone, P Zeppa, P Orabona, G De Chiara, A Ronchi, E Mercadante
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO, SIMG con coordinamento della revisione da parte di C.Savastano, G.Colantuoni