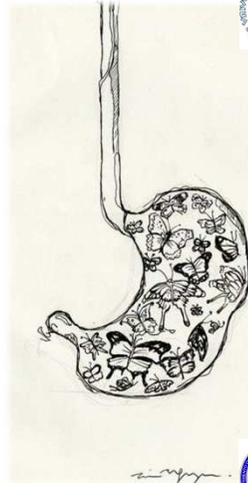


# STOMACO

Prof. Fabrizio Zanconati

... con la collaborazione di  
Dott.ssa Deborah Bonazza  
Dott. Maurizio Pinamonti

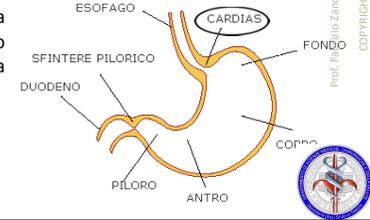


Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

## ANATOMIA DELLO STOMACO

Lo stomaco è un organo dell'apparato digerente che svolge la seconda fase della digestione, quella successiva alla masticazione.  
Lo stomaco è una sacca a forma di "J" divisa in quattro zone:

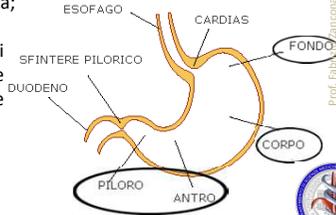
- **Cardias:** rappresenta l'orifizio che collega stomaco ed esofago, esternamente questa giunzione non è ricoperta da peritoneo e non presenta alcun ispessimento della tonaca muscolare. Il cardias permette il passaggio del cibo imbevuto di saliva (bolo alimentare) in una sola direzione, dall'alto verso il basso, e ne impedisce il reflusso nell'esofago grazie ad una serie di meccanismi quali il mantenimento di un certo tono muscolare e fibre oblique della tonaca muscolare interna dello stomaco che costituiscono una valvola virtuale che occlude il lume;



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

## ANATOMIA DELLO STOMACO

- **Fondo:** è una porzione cupoliforme, che si appoggia posteriormente al diaframma, distinguibile tracciando un'immaginaria linea orizzontale a partire dall'incisura cardiaca. Corrisponde radiologicamente alla bolla gastrica, ossia alla parte dello stomaco piena d'aria e pertanto radiotrasparente, in quanto non raggiunta dal contrasto radiologico;
- **Corpo:** è la porzione più ampia (circa 2/3 dell'area gastrica), sacciforme ad asse verticale, leggermente inclinato a destra, e ristretta in basso, deputata alla secrezione acido-peptica;
- **Antro pilorico:** è una porzione di forma cilindrica, che si dirige lateralmente e superiormente rispetto al corpo.



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

## ANATOMIA DELLO STOMACO

La parete gastrica presenta strutture tubulari e gli orifizi che si aprono sulla superficie luminale della mucosa sono denominati cripte o faveole. Si notano i piccoli nuclei che formano un unico strato nella parte basale delle cellule colonnari. Le fosse faveolari sono normalmente tortuose.



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

### ISTOLOGIA NORMALE DELLO STOMACO

La mucosa gastrica è la sede più frequente della patologia gastrica. Essa è rivestita da cellule colonnari (epitelio cilindrico) monostratificate che secernono muco e bicarbonato di sodio, che hanno effetto protettivo nei confronti delle secrezioni gastriche acido-peptiche prodotte dalle altre cellule ghiandolari.

Labels in diagrams: Fossetta, Esofago, Cardias, Sifonone pilorico, Canale pilorico, Pilo, Duodeno, Fossa, Gola, Ghiandola, Nodulo linfatico, Muscularis mucosae, Submucosa, Pilo, Corpo.

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

### Strati della parete gastrica

- **Mucosa**
  - Epitelio ghiandolare
  - Lamina propria
  - Muscularis mucosae
- **Sottomucosa**
- **Muscolare propria**
  - Strato circolare
  - Strato obliquo
  - Strato longitudinale
- **Sottosierosa**
- **Sierosa**

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

### ISTOLOGIA NORMALE DELLO STOMACO

**Ghiandole gastriche:**

- Cardias e antro pilorico – tubulari composte mucosecernenti
- Corpo/fondo – tubulari semplici a secrezione acida-peptica

Labels: Ghiandole piloriche, Cellule parietali (secrezione di HCl) - rosse, Cellule principali (secrezione di pepsinogeno) - viola, Ghiandole del corpo-fondo.

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

### PATOLOGIE DELLO STOMACO

- **LESIONI FLOGISTICHE**
  - Gastriti Acute
  - Gastriti Croniche
- **LESIONI NEOPLASTICHE**
  - Neoplasie Benigne
    - Epiteliali
      - ✓ Polipo adenomatoso
      - ✓ Adenoma papillare
      - ✓ Polipo amartomatoso
    - Connettivali
  - Neoplasie Maligne
    - Epiteliali
      - ✓ Adenocarcinoma (tumore maligno più importante e più frequente dello stomaco – 90-95%)
      - Linfomi (4%)
      - Tumori neuroendocrini dello stomaco (Carcinoidi) (3%)
      - Tumori mesenchimali
        - ✓ Tumori Gastrointestinali di tipo stromale (GIST) (2%)
        - ✓ Tumori muscolari (Leiomiiosarcomi)
        - ✓ Schwannomi
        - ✓ Tumori glomici

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

# GASTRITE



*Nell'ultimo decennio, la gastrite è passata dall'essere una patologia indefinita e poco compresa a una condizione con una chiara definizione patologica e un metodo diagnostico razionale.*

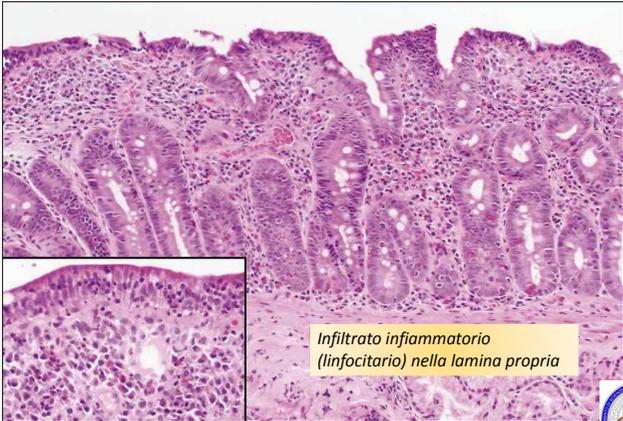
Dixon MF et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-1181

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

- **Due fattori patogenetici principali permettono di suddividere le gastriti in due macrocategorie:**
  - **Gastrite** (propriamente detta): caratterizzata da una **reazione infiammatoria**, acuta o cronica, coinvolgente la mucosa gastrica, che può essere causata da un agente infettivo (ad es. *H. pylori*) o da un processo immunologico (ad es. *gastrite autoimmune*).
  - **Gastropatia reattiva**: risultante da un insulto che porta alla perdita di cellule epiteliali superficiali e causa in seconda istanza una **proliferazione delle cellule foveolari** nel tentativo di rimpiazzare la quota perduta. Se questa proliferazione compensativa non è sufficiente, si verificano delle erosioni (*gastrite acuta erosiva*).

Parakrama Chandrasoma. *Gastrointestinal pathology. Non neoplastic diseases of the stomach*. 2003;73-105

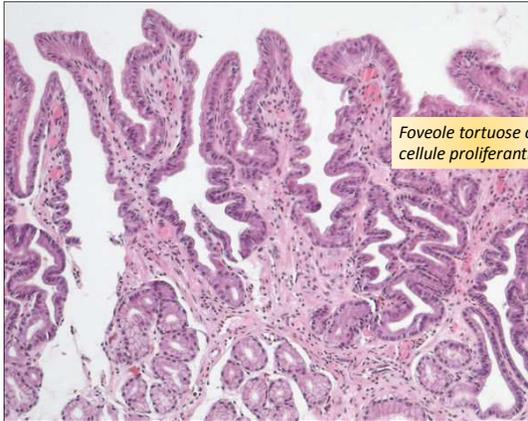
## Gastrite (cronica)



**Infiltrato infiammatorio (linfocitario) nella lamina propria**

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

## Gastropatia reattiva

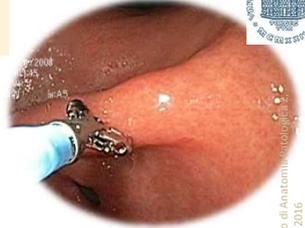


**Foveole tortuose con cellule proliferanti**

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

## Prelievi bioptici

- La classificazione morfologica delle gastriti si basa sulla **distribuzione topografica dell'infiammazione** nell'antro e nel corpo gastrico.
- Per classificare correttamente le gastriti è quindi necessario eseguire **almeno DUE PRELIEVI BIOPTICI da sedi differenti**:
  - Primo campione dalla mucosa della **regione antrale** (piccola e/o grande curvatura)
  - Secondo campione dalla mucosa del **corpo gastrico** (piccola e/o grande curvatura)



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



Parakrama Chandrasoma. Gastrointestinal pathology. Non neoplastic diseases of the stomach. 2003;73-105

## Gastrite cronica

➤ Il processo patologico di più frequente riscontro nelle biopsie gastriche

- Essenzialmente legata a:
  - **HELICOBACTER PYLORI**
  - **Processo AUTOIMMUNE**



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



## Gastrite cronica – morfologia

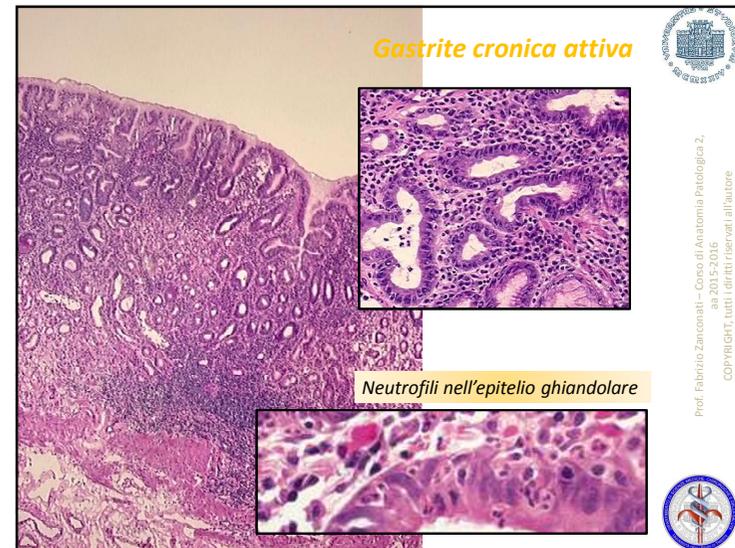
- Caratterizzata dalla presenza di un infiltrato infiammatorio cronico nella mucosa, che può essere *accompagnato* da:
  1. **Infiammazione acuta (gastrite cronica attiva)**: neutrofili nella lamina propria o nell'epitelio ghiandolare, edema e congestione della mucosa.
  2. **Atrofia**: diminuzione delle ghiandole mucipare al di sotto delle foveole (antro) o diminuzione delle cellule parietali nelle ghiandole (corpo-fondo).
  3. **Metaplasia intestinale**: sostituzione dell'epitelio da parte di cellule di tipo intestinale con cellule caliciformi (*goblet cells*).



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



### Gastrite cronica attiva



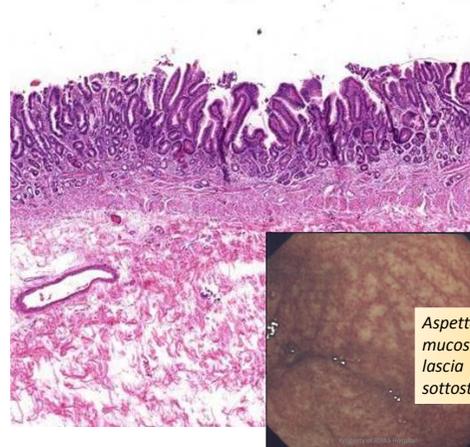
Neutrofili nell'epitelio ghiandolare



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



### Gastrite cronica atrofica



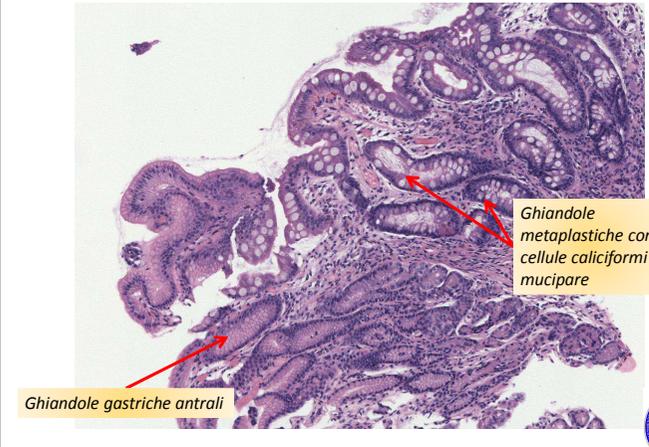
Notevole assottigliamento della mucosa con perdita di unità ghiandolari



Aspetto endoscopico di mucosa appiattita che lascia intravedere i vasi sottostanti

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

### Metaplasia intestinale



Ghiandole metaplastiche con cellule caliciformi mucipare

Ghiandole gastriche antrali

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



La metaplasia intestinale può sussistere senza atrofia quando coinvolge solo l'epitelio superficiale e foveolare



Quando è presente a livello delle ghiandole profonde, quasi sempre si accompagna a una notevole **atrofia gastrica**

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

### Gastrite cronica – suddivisione istologica/topografica

- **Gastrite cronica autoimmune (tipo A):** coinvolge la mucosa *ossintica* (corpo-fundica) ma risparmia tipicamente l'antra. È una **reazione autoimmune** diretta contro le cellule parietali, frequentemente diventa atrofica e di rado si presenta in forma attiva.
- **Gastrite cronica antrale (tipo B):** caratterizzata da infiammazione attiva non atrofica coinvolgente prevalentemente la mucosa antrale.

Parakrama Chandrasoma. Gastrointestinal pathology. Non neoplastic diseases of the stomach. 2003;73-105

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

- **Gastrite cronica atrofica multifocale (tipo AB):** comincia a livello dell'**angulus** (il passaggio tra corpo e fondo) e coinvolge diffusamente lo stomaco, causando **atrofia** e **metaplasia intestinale**. Aree di atrofia e metaplasia intestinale possono alternarsi ad aree di infiammazione attiva.

*Sia la gastrite antrale che la gastrite atrofica multifocale riconoscono come agente eziologico principale il batterio **Helicobacter pylori***

Parakrama Chandrasoma. Gastrointestinal pathology. Non neoplastic diseases of the stomach. 2003;73-105



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



## Gastrite cronica autoimmune

- Presente in tutto il mondo con picco nell'Europa del Nord.
- Deriva da una **reazione autoimmune** che porta alla distruzione delle cellule parietali delle ghiandole ossintiche.
- Identificati numerosi **autoanticorpi**, diretti contro le **cellule parietali** o contro il **fattore intrinseco**.



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



### Gastrite autoimmune – caratteristiche morfologiche

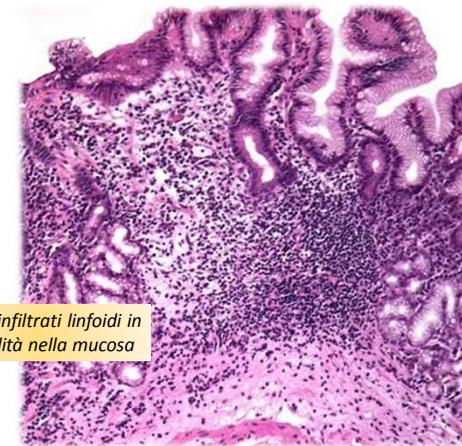
1. Caratteristicamente **risparmia l'antro**
2. Numerosi **linfociti e plasmacellule** nella mucosa
3. Assente l'infiammazione attiva (granulociti)
4. Flogosi più pronunciata attorno alle ghiandole profonde che in superficie
5. Cellule parietali marcatamente diminuite, talora assenti, sostituite da cellule mucipare (**metaplasia pseudo-pilorica**)
6. **Metaplasia intestinale** superficiale e profonda, notevole atrofia gastrica negli stadi avanzati
7. **Ipocloridria** ➔ **iperplasia reattiva delle cellule ECL (endocrine)** sul fondo delle ghiandole



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



### Gastrite autoimmune



*Atrofia, infiltrati linfoidi in profondità nella mucosa*

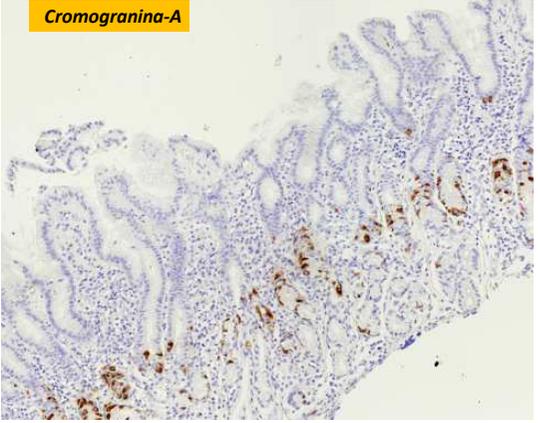


Prof. Fabrizio Zancanelli - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

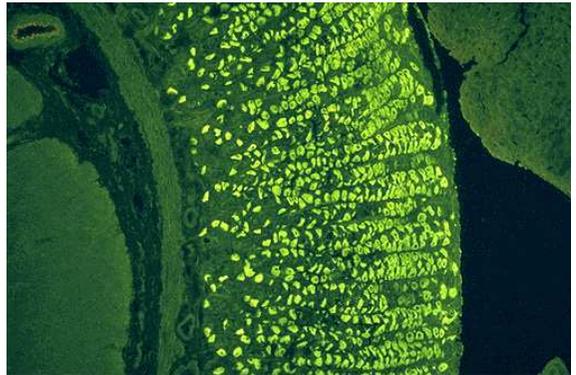


### Iperplasia delle cellule endocrine

**Cromogranina-A**



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



<http://library.med.utah.edu/WebPath/GIHTML/GI147.html>

**Dimostrazione con immunofluorescenza di anticorpi diretti contro le cellule parietali nella mucosa gastrica**

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

### Gastrite autoimmune – ripercussioni cliniche

La sintomatologia correla con il **mancato assorbimento di vitamina B12** a causa della **perdita di fattore intrinseco**, con la conseguente **anemia megaloblastica** e i **disturbi neurologici correlati (neuropatia periferica, degenerazione del midollo spinale)**.

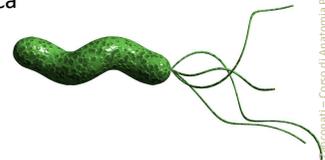
**Il rischio di sviluppare un adenocarcinoma gastrico come complicanza di una gastrite autoimmune è dello 0,5% per anno; con una gastrite cronica autoimmune presente da 20 anni il 10% dei pazienti sviluppa un adenocarcinoma<sup>1</sup>.**

1: Appleman HD. Gastritis: Terminology, etiology and clinico-pathologic correlations: Another biased view. Human pathol. 1994;25:1006-1019

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

### Helicobacter Pylori

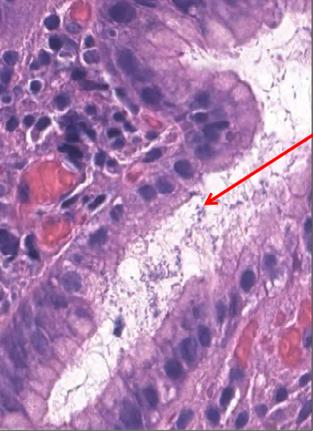
- Batterio presente nel 50% degli americani adulti
- Malattia spesso asintomatica
- Stretta associazione con:
  - Gastrite cronica
  - Ulcera peptica
  - Carcinoma gastrico
- RUOLO EZIOLOGICO DEFINITO con linfoma MALT gastrico



**NB: il batterio è fortemente selettivo per l'epitelio gastrico, è ASSENTE nelle aree di METAPLASIA INTESTINALE**

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

## *Helicobacter pylori* (HLO)



**"Helicobacter-like organisms"**

Microrganismi presenti sulla superficie **luminale** delle ghiandole

**Vetrino digitalizzato:** biopsie dell'antra con flogosi cronica attiva e numerosi HLO  
<https://140.105.126.6:443/webdightplus/instantviewer/hash/663936abe1a580ff9fbb56b380ebe90f>

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 1, aa 2015-2016  
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

## Gastrite da *Helicobacter pylori* (HLO)

- L'infezione da *Helicobacter pylori* può manifestarsi con **due distinte forme topografiche** di gastrite:
  - **Gastrite antrale diffusa**
  - **Gastrite cronica atrofica multifocale**

➤ Se l'una rappresenti una forma iniziale dell'altra, è una questione ancora dibattuta ...

➤ È stato suggerito che soggetti con una maggiore secrezione acida siano più inclini a sviluppare una gastrite antrale, mentre una minore produzione acida potrebbe predisporre allo sviluppo di una forma atrofica multifocale.

Dixon MF. Histological responses to *H. pylori* infection; Gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillere's Clin Gastroenterol.* 1995;9:467-485

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

## **Gastrite antrale diffusa**

- La forma **più tipicamente associata** ad *H. pylori*
- Inflammatione cronica attiva con follicoli linfoidi
- Interessa prevalentemente l'antra pilorico
- Può essere coinvolto anche il corpo, ma solitamente in maniera minore rispetto all'antra e mostra di solito una flogosi limitata agli strati superficiali della mucosa (*gastrite cronica superficiale*)
- Spesso si associa a **duodenite peptica, ulcere peptiche duodenali e gastriche**
- Il rischio di adenocarcinoma gastrico è basso.

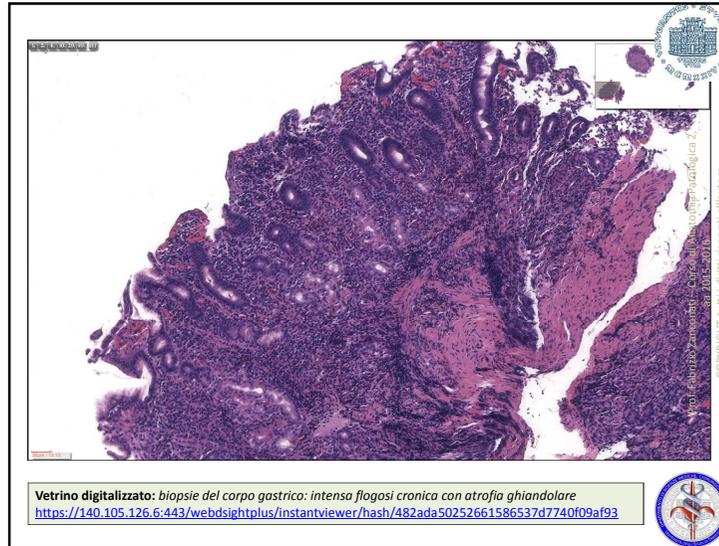
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

## **Gastrite cronica atrofica multifocale**

- Associazione con *H. pylori* meno forte
- Comincia all'angulus (tra antra e corpo) e si estende a tutto lo stomaco in maniera radiale
- Comincia con infiammazione attiva e **tende a causare atrofia progressiva** delle ghiandole mucose antrali e delle ghiandole ossintiche del corpo
- L'atrofia si associa comunemente a una **estesa metaplasia intestinale** (*H. pylori è assente in tali aree!*)

➤ Quando l'antra è risparmiato ed è presente molta metaplasia intestinale, la diagnosi differenziale con la gastrite autoimmune risulta particolarmente difficile

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



### Gastrite da inibitori di pompa

- Una causa di gastrite atrofica del corpo che recentemente è diventata piuttosto comune è quella causata da una **terapia a lungo termine con inibitori di pompa protonica (omeprazolo)**.
- Questi farmaci producono una **diminuzione progressiva delle cellule parietali** associata a una **iperplasia reattiva delle cellule ECL** e una **flogosi cronica** di grado moderato, che **può simulare una gastrite cronica atrofica multifocale**.



hwareh.com

www.perrigo.com

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016

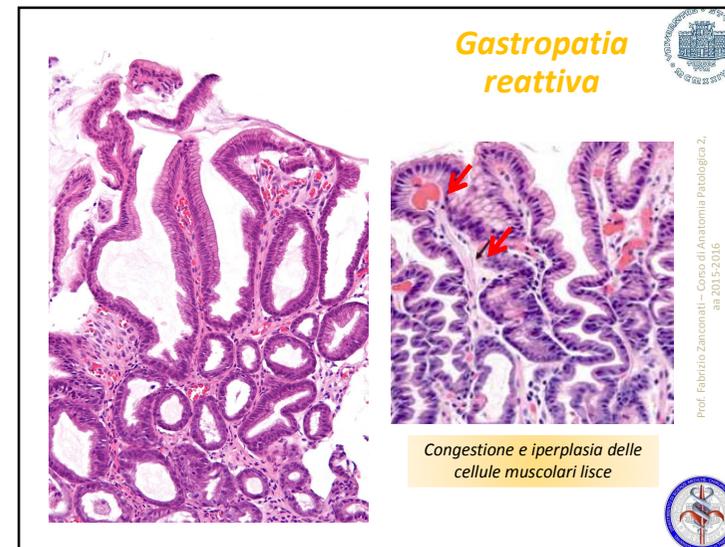
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

### Gastropatia reattiva

- Può interessare qualsiasi parte dello stomaco, in maniera diffusa o focale
- Può essere associata a **erosioni gastriche**

#### Caratteristiche morfologiche

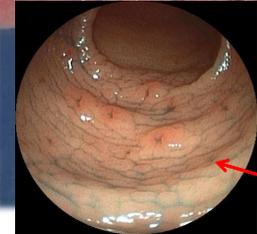
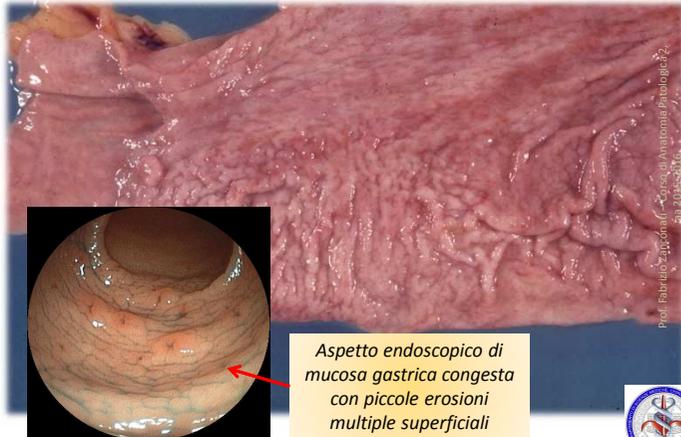
1. Allungamento e tortuosità delle foveole
2. Deplezione di mucina intracellulare
3. Congestione e proliferazione delle cellule muscolari lisce nella lamina propria
4. Infiammazione **non** marcata (solo alcuni linfociti e plasmacellule nella lamina propria ...)



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016

COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

### Gastropatia reattiva – aspetto macroscopico



Aspetto endoscopico di mucosa gastrica congesta con piccole erosioni multiple superficiali

### Gastropatia da FANS

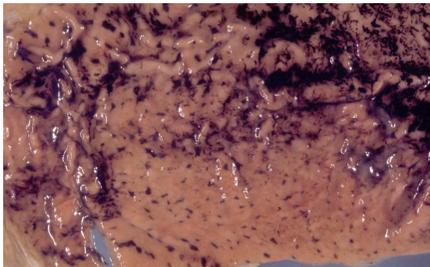
- La forma più frequente di gastropatia reattiva
- Risulta dall'**inibizione alla produzione di prostaglandine**, implicate nei meccanismi di protezione della mucosa dall'acido.

- Dispepsia e dolore epigastrico
- Possibili **conseguenze gravi**:
  - Emorragia
  - Ulcera peptica
  - Perforazione



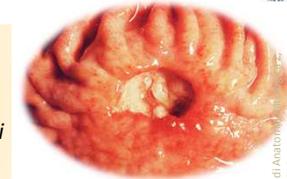
### Gastropatia “da stress” – ulcere acute

- In pazienti gravemente debilitati, un reperto autoscopico frequente è il riscontro di multiple piccole lesioni superficiali sanguinanti (ulcere “a colpo d'unghia”) sulla mucosa gastrica



### Ulcera peptica

Soluzione di continuo, profonda fino alla sottomucosa e oltre, che interessa qualunque zona del tubo digerente esposta all'azione dei succhi acidi/peptici



Regioni più spesso colpite (in ordine di frequenza):

1. PRIMA PORZIONE DUODENALE
2. Stomaco, generalmente ANTRO sulla PICCOLA CURVATURA
3. Giunzione gastro-esofagea (malattia da reflusso)
4. Multiple in duodeno, stomaco, digiuno nella S. di Zollinger-Ellison
5. Diverticolo di Meckel con mucosa gastrica ectopica

### Malattie associate all'ulcera peptica:

1. Cirrosi epatica
2. Insufficienza renale cronica
3. Sindromi neuroendocrine ereditarie
  - a. *MEN1*
  - b. *Sindrome di Zollinger-Ellison*
4. Deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina
5. Malattie polmonari croniche



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



### Ulcera peptica - patogenesi

- *Squilibrio tra le difese della mucosa gastroduodenale e gli agenti lesivi, in particolare l'acido gastrico e la pepsina*
- Quindi...
  - Diminuzione del flusso ematico alla mucosa
  - Svuotamento gastrico ritardato
  - Ridotta capacità riparativa dell'epitelio
  - Iperacidità gastrica (solo in minima parte!)



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



### Ulcera peptica – *Helicobacter pylori*

#### Il batterio è presente in

- >90% dei pazienti con ulcera duodenale
- 70% dei pazienti con ulcera gastrica

- Stimola la **risposta infiammatoria della mucosa** (produzione di citochine, richiamo di neutrofili)
- Prodotti batterici danneggiano direttamente le cellule
- Aumenta la secrezione acida gastrica
- Attivazione delle piastrine e trombosi dei capillari superficiali



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



### Ulcera peptica – aspetto macroscopico

- Dimensioni 0,6-4 cm
- Forma rotonda o ovalare
- **Limiti netti**
- Bordi sullo stesso piano della mucosa
- **Fondo liscio e deterso**
- Edema e iperemia attorno all'ulcera



PS: le biopsie vanno fatte nella zona periferica



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



## Lesioni ulcerate, diagnosi differenziale

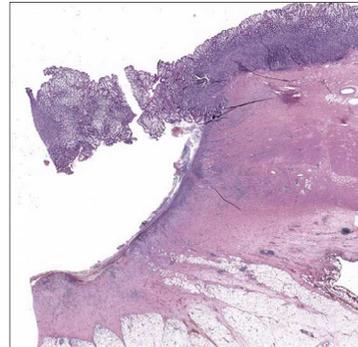
<h3>Ulcera peptica</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quasi sempre sulla <u>piccola curvatura</u></li> <li>• Margini netti</li> <li>• Bordi edematosi o allo stesso livello della mucosa</li> <li>• <u>Fondo</u> solitamente <u>deterso</u></li> <li>• Pliche inalterate o disposte a raggiera</li> </ul> 	<h3>Carcinoma ulcerato</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibile coinvolgimento della grande curvatura</li> <li>• Margini irregolari</li> <li>• Bordi <u>duri</u> e <u>sollevati</u> rispetto alla mucosa</li> <li>• <u>Fondo</u> <u>necrotico-emorragico</u></li> <li>• Sovvertimento delle pliche mucose</li> </ul> 
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<http://www.webpathology.com>

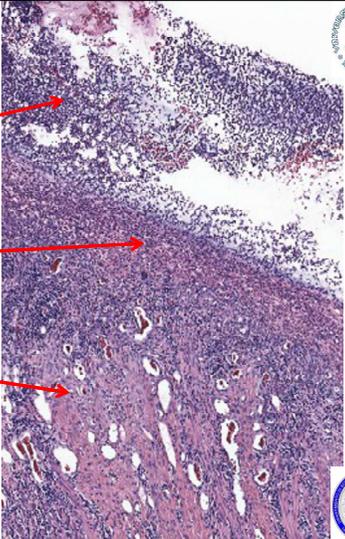
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016. COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore.

## Ulcera peptica – *aspetto istologico*

- Distruzione della mucosa
- Detriti necrotici e materiale fibrinoide
- Infiammazione attiva con **neutrofil** in superficie e **tessuto di granulazione** in profondità



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



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

## Ulcera peptica – **Complicanze**

- **Emorragia** (15-20%)
  - Può essere il primo segno di un'ulcera
  - Può essere fatale: 25% dei decessi da ulcera
- **Perforazione o penetrazione** (5%)
  - Perforazione libera può causare peritonite
  - Causa più frequente di morte da ulcera
  - Penetrazione causa disfunzione di altri organi (ad es. pancreatite)
- **Occlusione cicatriziale** (2%)
  - Soprattutto ulcere piloriche o duodenali
  - Raramente causa occlusione completa
- **Trasformazione maligna** (rara)
  - Meno dell'1% di tutti i tumori maligni dello stomaco originano da un'ulcera peptica

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

## Gastrite ipertrofica (di Ménétrier)

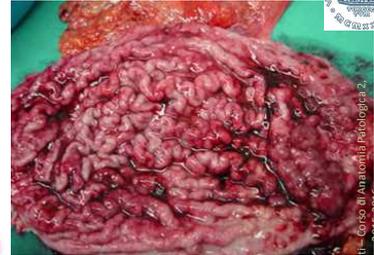
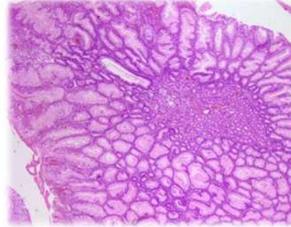
- Rara malattia caratterizzata da **ispessimento delle pliche della mucosa ossintica** e da **perdita delle proteine plasmatiche**.
- Eziologia in gran parte sconosciuta, possibili correlazioni con:
  - CMV (forma infantile)
  - Iperpressione di TGF- $\alpha$  (forma dell'adulto)

➤ Caratterizzata endoscopicamente dalla presenza di **pliche mucose grossolanamente ispessite** presenti in parte o tutto lo stomaco (aspetto **cerebriforme**)



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

L'aspetto macroscopico può mimare quello di una poliposi diffusa dello stomaco, o quello prodotto nell'antro pilorico dalla sindrome di Zollinger-Ellison (ipersecrezione di gastrina)

➤ Microscopicamente si presenta con **iperplasia foveolare** marcata con **dilatazione cistica** delle foveole, associata ad atrofia delle ghiandole profonde.

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

## Lesioni neoplastiche

- **Polipi**
  - Iperplastici
  - Amartomatosi
  - Adenomatosi

} Non neoplastici

- **Carcinoma** (adenocarcinoma)
- **Linfoma**
- **Carcinoide**
- **Tumori connettivali** (**GIST**, leiomiomi, lipomi ...)

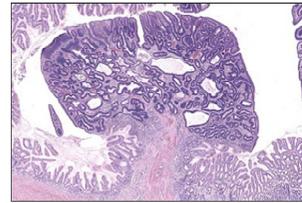
Prof. Fabrizio Zancanotti - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

## Polipi gastrici

Polipo = neoformazione aggettante nel lume



- I polipi gastrici sono relativamente rari
- La maggior parte **NON NEOPLASTICI** (iperplastici):
  - Piccole dimensioni
  - Sessili
  - Epitelio normale, eventualmente ghiandole cistiche
  - Possibili erosioni mucose superficiali



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

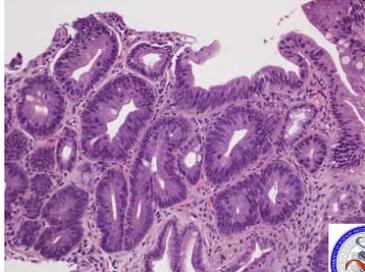
## Polipi adenomatosi

- 5-10% delle lesioni polipoidi dello stomaco
- Epitelio **displastico** proliferante, quindi POTENZIALE MALIGNITÀ
- Sede più frequente: ANTRIO PILORICO
- Aspetto SESSILE o PEDUNCOLATO
- Raramente, la mucosa adenomatosa può rivestire ampie zone di parete gastrica senza formare masse

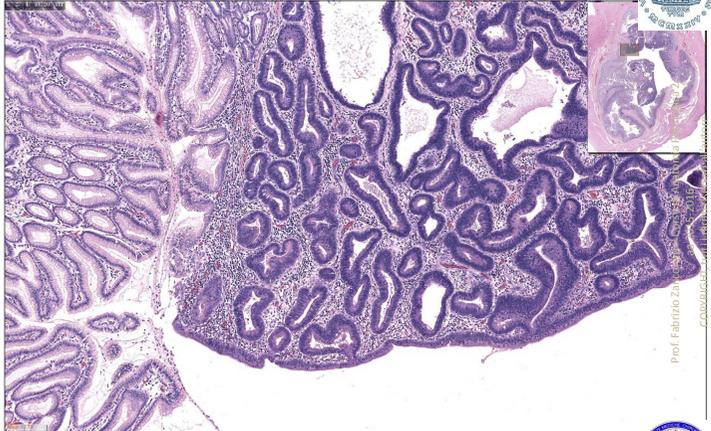
**DISPLASIA**

- Pseudo- o pluristratificazione dei nuclei
- Perdita di polarità delle cellule
- Ipercromasia nucleare
- Perdita della componente mucinosa
- Mitosi, anche superficiali

NB: *Maggiori sono le dimensioni del polipo, maggiore è il rischio di degenerazione*



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

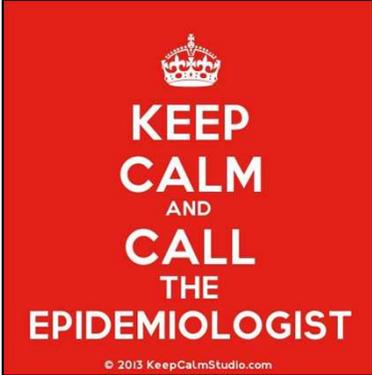


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Vetrino digitalizzato: gastrectomia per polipi adenomatosi dell'antrio pilorico  
<https://140.105.126.6:443/webdsightplus/Instantviewer/hash/b1ab6365c4a82ecf04a34304f9cb184f>

## Cancro dello stomaco

### Epidemiologia



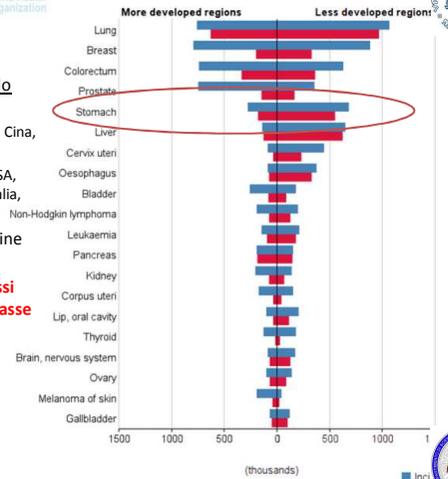
© 2013 KeepCalmStudio.com

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

International Agency for Research on Cancer  
World Health Organization

Both sexes  
Numbers, all ages

- **Quinto tumore al mondo per incidenza**
  - Comune in Giappone, Cina, Cile, Russia
  - Meno frequente in USA, Gran Bretagna, Australia, Francia, Italia, Africa
- Rapporto maschi femmine 2:1
- **Più frequente nelle classi socioeconomiche più basse**
- Sopravvivenza a 5 anni ancora bassa

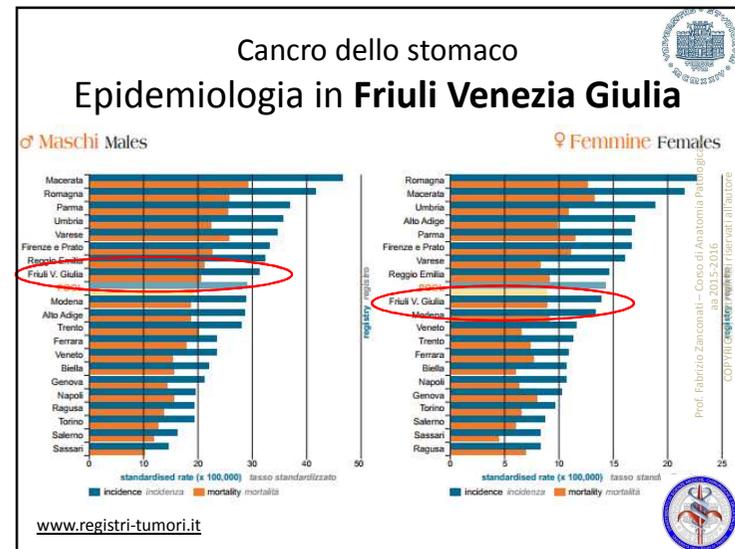
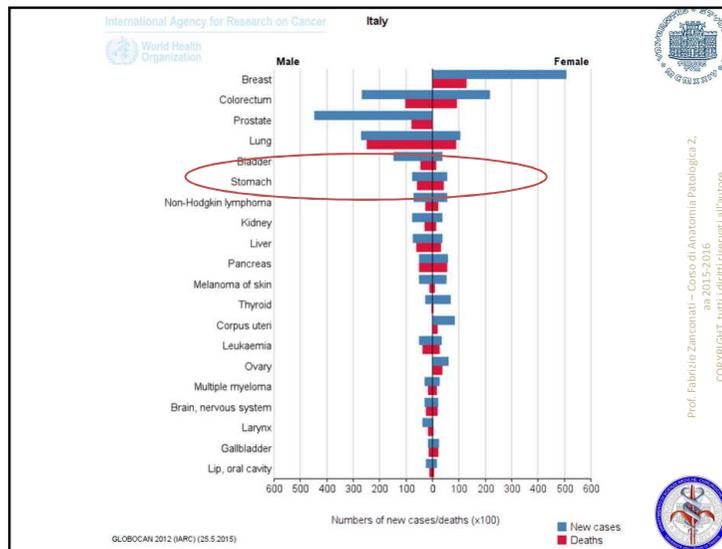
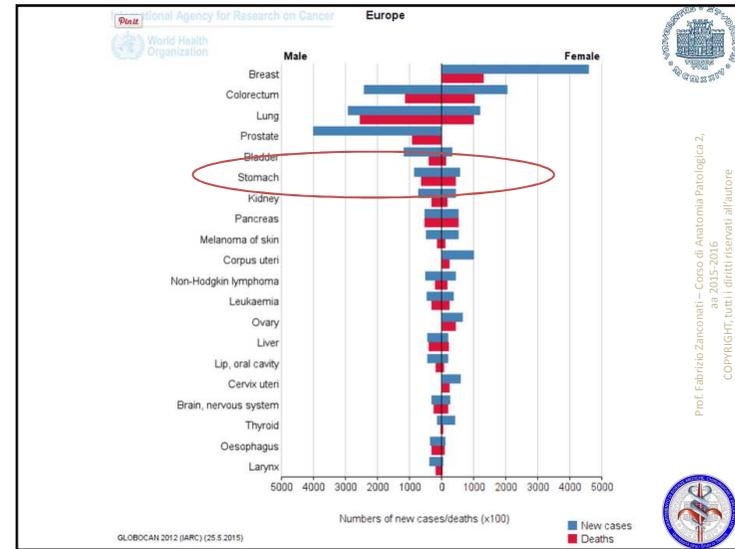
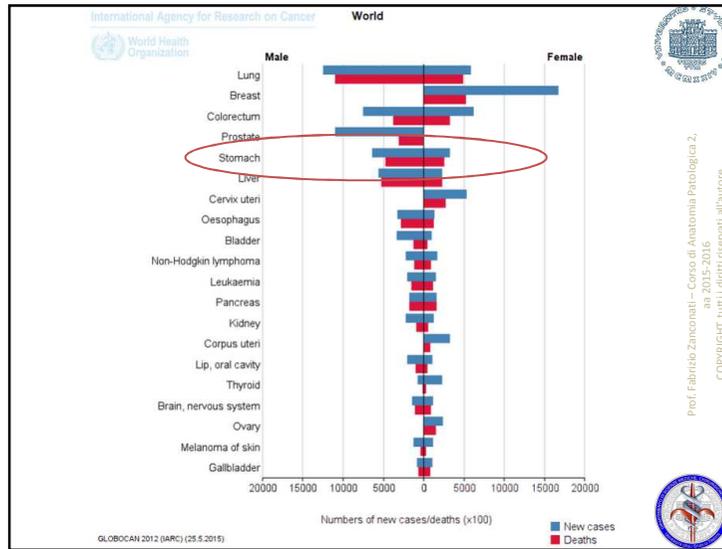


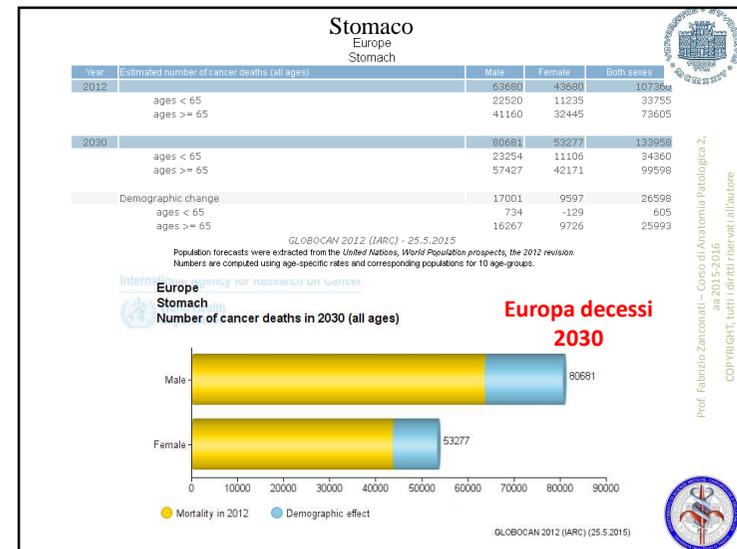
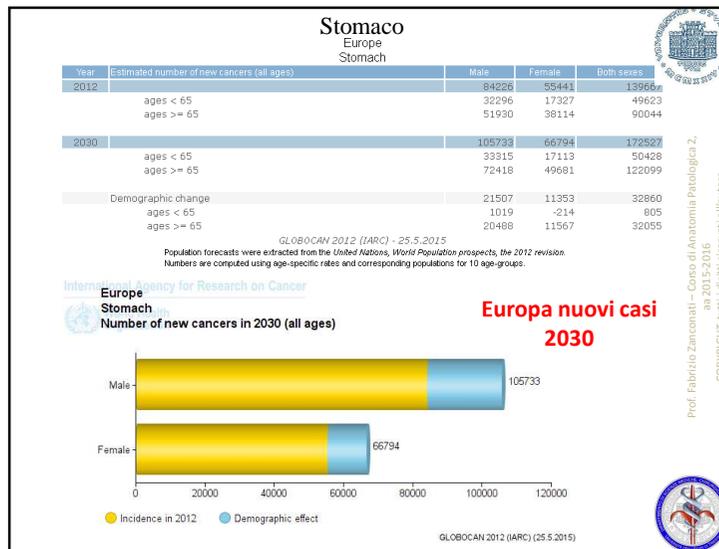
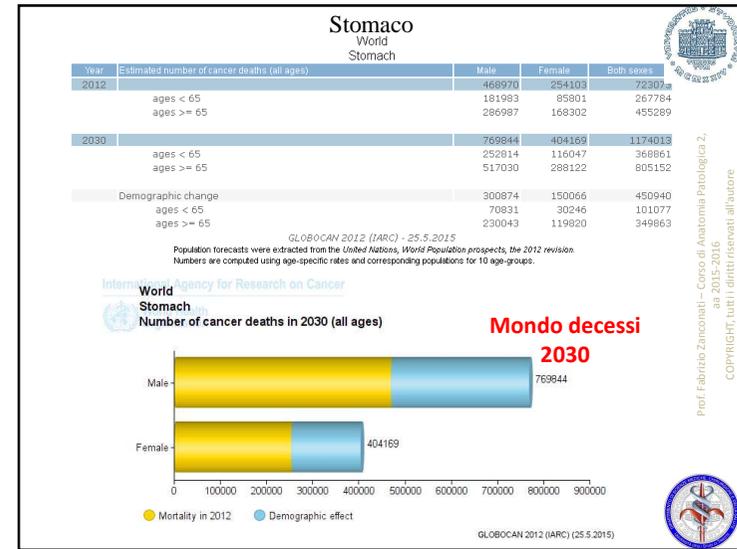
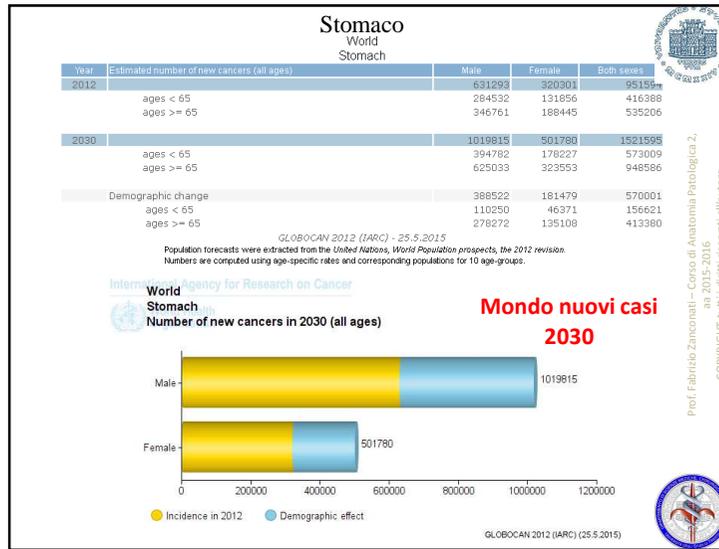
(thousands)

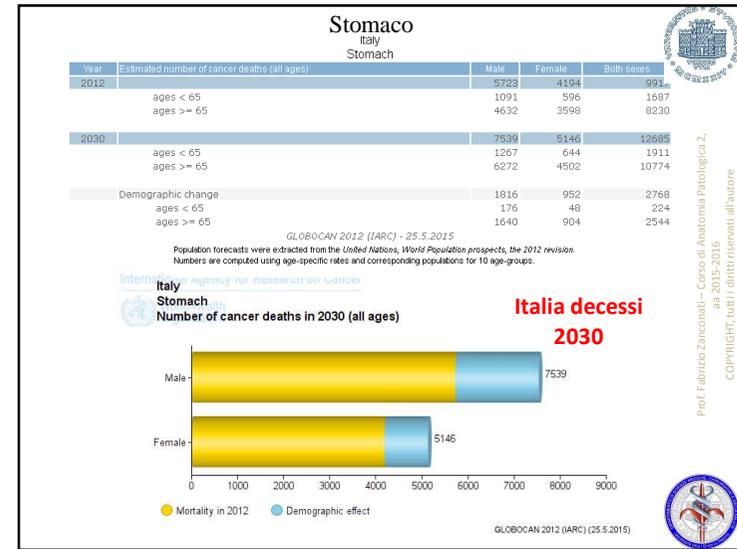
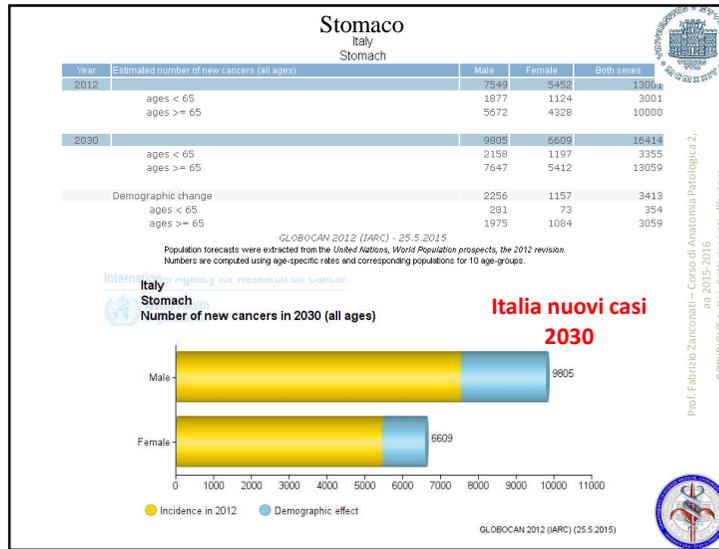
Legend: Inchi (blue), Mor (red)

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

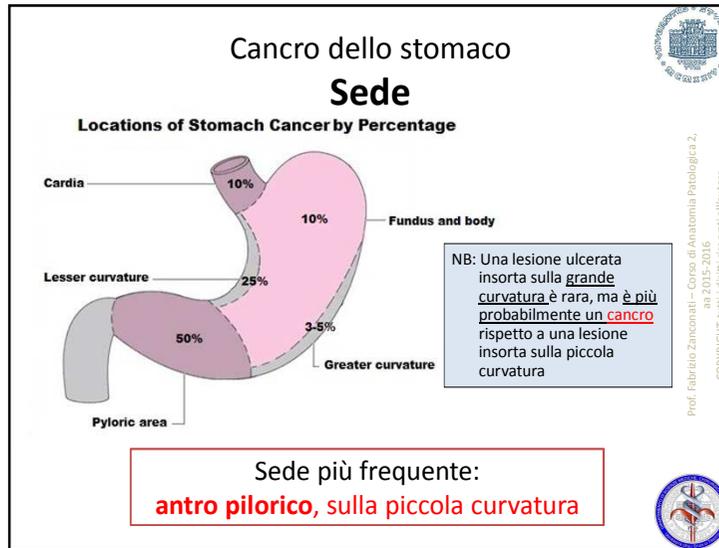
GLOBOCAN 2012 (IARC) (25.5.2015)







- ### Cancro dello stomaco Fattori di rischio
- **Ambientali**
    - Infezione da *H. pylori* (*rischio 3 volte maggiore*)
    - Dieta (alimenti affumicati o salati, cibi conservati, *nitrosamine*, carenza di frutta e verdura fresche)
    - Fumo di sigaretta
  - **Fattori legati all'ospite**
    - Atrofia gastrica e gastrite autoimmune
    - Metaplasia intestinale
    - Polipi adenomatosi gastrici (con displasia)
    - Gastrectomia (*Bilroth II*)
    - Gastrite ipertrofica gigante (di Ménétrier)
  - **Fattori genetici predisponenti**
    - *Sindromi poliposiche, HNPCC, HDGC ...*
- Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



### Cancro dello stomaco

- **Classificazione** in base a:
  - **Profondità**
    - Early gastric cancer (mucosa-sottomucosa)
    - Advanced gastric cancer (invade la muscolare)
  - **Aspetto macroscopico**
    - Vegetante
    - Ulcerato
    - Piatto
  - **Tipo istologico**
    - Intestinale
    - Diffuso

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

### Early gastric cancer (EGC) o carcinoma gastrico precoce o carcioma gastrico superficiale

- Lesione superficiale che non infiltra oltre la sottomucosa a prescindere dall'estensione o dal coinvolgimento linfonodale (Tis-T1, qualsiasi N!)
- Sopravvivenza a 5 anni:
  - 90% dopo chirurgia
  - Solo piccolo decremento se N+

NB: EGC è diverso dal carcinoma intraepiteliale (che non supera la membrana basale) o intramucoso (che non supera la muscularis mucosae)

R. D. Odze Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2° ed. 2009

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

### Early gastric cancer (EGC)

Gli EGC si dividono in tre categorie in base all'aspetto endoscopico **sporgenti** (tipo I), **superficiali** (tipo II), **escavati** (tipo III).

Il Tipo II è ulteriormente suddiviso in:

- IIa (elevato)
- IIb (piatto)
- IIc (depresso)

FIGURE 21-3 Endoscopic view of type IIa (elevated) early gastric cancer. The use of methylene blue dye (chromoendoscopy) improves detection of carcinoma. (Courtesy of M. Shimizu, MD, Saitama Medical School, Saitama, Japan.)

FIGURE 21-2 Endoscopic classification of early gastric cancer.

R. D. Odze Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2° ed. 2009

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

## Early gastric cancer (EGC)

- Il tipo più frequente riscontrato nelle statistiche giapponesi
- La prevalenza tra i tumori gastrici di EGC **diagnosticata nei paesi occidentali non supera il 5%**
- L'aspetto endoscopico ha dimostrato di essere un buon indicatore della presenza di metastasi linfonodali: **tipo Ia o IIa** sono le lesioni che meno frequentemente presentano metastasi.
- **Tipo IIa** definita come un ispessimento della mucosa doppio rispetto a quella normale
- **Tipo IIc** (il più frequente) imita un'ulcera benigna, difficile da rilevare endoscopicamente, e spesso richiede più biopsie per la diagnosi.

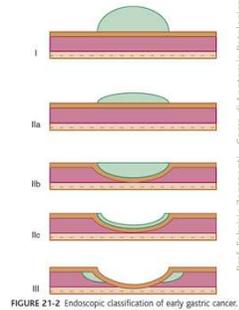


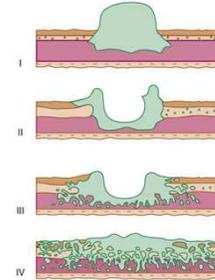
FIGURE 21-2 Endoscopic classification of early gastric cancer.



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



## Advanced gastric cancer



- Neoplasia che si estende oltre la sottomucosa
- Rappresenta l'85-90% dei ca. gastrici riscontrati in Europa e negli USA
- Meno comune in Giappone (65%) grazie allo screening endoscopico di massa
- Sopravvivenza a 5 anni inferiore al 15%

### CLASSIFICAZIONE MACROSCOPICA sec. BORRMANN

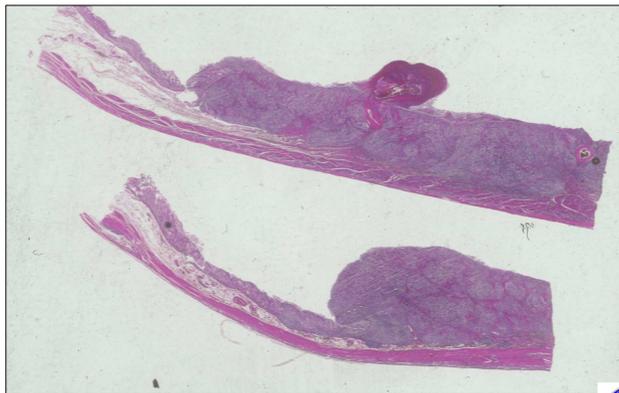
- I. Polipoido
- II. Fungoide, ulcerato con margini netti e sopraelevati
- III. Ulcerato con margini poco definiti
- IV. Infiltrativo, prevalentemente intramurale, mal delimitabile



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



## Infiltrazione della tonaca muscolare



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



## Carcinoma polipoido



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



### Carcinoma ulcerato del piloro



	Ulcera peptica	Carcinoma ulcerato
Margini rilevati e irregolari	Assenti	Presenti
Introflessione della mucosa	Presente	Assente
Fondo con materiale necrotico	Assente	Presente
Fondo granuleggiante	Assente	Presente



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



### Carcinoma ulcerato



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



### Carcinoma ulcerato del cardias



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



### Cancro piatto-depresso

- Espansione laterale prevalente rispetto a quella esofitica
- Importante reazione DESMOPLASTICA della parete (aspetto SCIRROSO)
- Più difficile riconoscimento con l'endoscopia
- Può infiltrare un'ampia zona di parete gastrica o l'intero stomaco, formando una sorta di otre rigido e ispessito:  
LINITE PLASTICA

È necessario un **campionamento multiplo** con prese biotiche **profonde** almeno fino alla **muscularis mucosae**



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



## Linite plastica

La parete dello stomaco è completamente infiltrata da una neoplasia che ne provoca un aumento di consistenza e di spessore (a causa della reazione desmoplastica), visibile anche mediante TC




CT

[http://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=linitis+plastica&lang=1](http://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=linitis+plastica&lang=1)

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

## Istotipi del carcinoma gastrico: Classificazione di Lauren (1965)

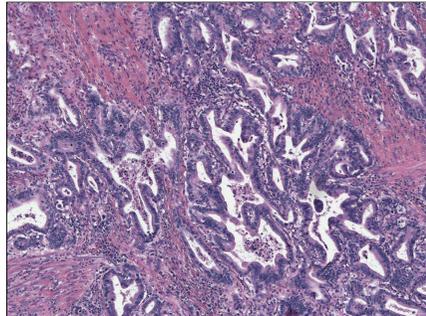
- **Intestinale:** forma strutture ghiandolari, fronte di invasione prevalentemente espansivo;
- **Diffuso:** cellule sparse nello stroma profondo, non forma ghiandole, fronte di invasione infiltrativo;
- **Misto intestinale/diffuso**
- **Altri istotipi rari** (ca. squamoso, adenosquamoso ...)

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

INTESTINALE	DIFFUSO
Sporadico	Familiare
Atrofia gastrica, metaplasia intestinale	Gruppo sanguigno A
Uomini > Donne	Donne > Uomini
Incidenza aumenta con l'età	Pazienti più giovani
Forma strutture ghiandolari	Poco differenziato, cellule ad anello con castone ("signet ring cells")
Diffusione ematogena	Diffusione transmurale/linfatica
Instabilità microsatellitare Mutazioni del gene APC	Ridotta espressione E-caderina
Inattivazione di p53 e p16	Inattivazione di p53 e p16
<b>DIFFERENZIATO</b>	<b>INDIFFERENZIATO</b>

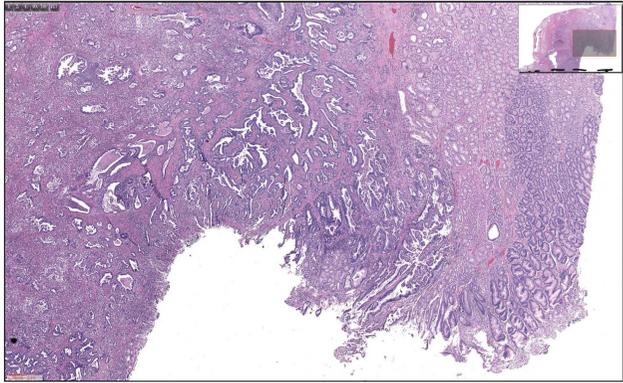
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

## Carcinoma gastrico, istotipo intestinale



- **60%** dei carcinomi dello stomaco
- Cellule neoplastiche coese che formano ghiandole riconoscibili, indipendentemente dal grado di differenziazione o dall'origine (ghiandole gastriche o da metaplasia intestinale vera e propria)
- Più comune nell'antro, di solito insorge su aree di metaplasia intestinale (ma non sempre!)

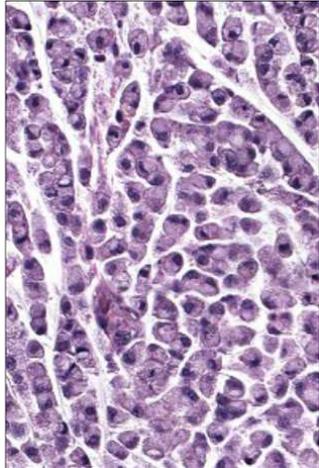
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
 COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



**Vetrino digitalizzato: gastrectomia per adenocarcinoma avanzato tipo intestinale con aree scarsamente differenziate e focali aree di tipo mucinoso**  
<https://140.105.126.6.443/webdsightplus/instanviewer/hash/44bae8b19451a5bdf170d019ab491a62>

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

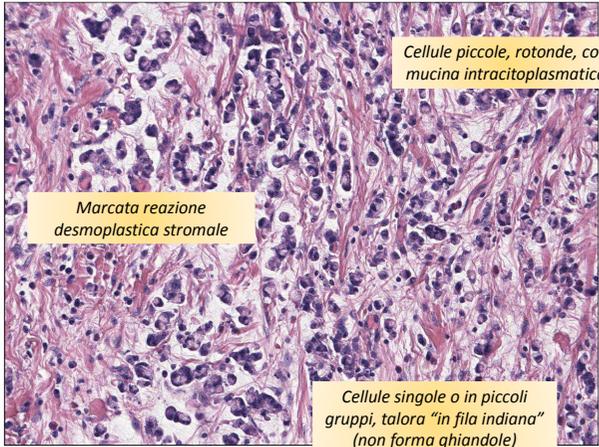
### Carcinoma gastrico, istotipo diffuso




- Cellule singole/non coese che infiltrano la parete gastrica in uno stroma desmoplastico.
- Appaiono come cellule ad anello con castone negli strati superficiali della mucosa, mentre in profondità, predominano cellule maggiormente pleomorfe.
- Possono essere presenti rare ghiandole abortive.
- Tendenza alla diffusione per via endocelomatica (vedi tumore di Krukenberg)

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

### Carcinoma gastrico, istotipo diffuso



**Cellule piccole, rotonde, con mucina intracitoplasmatica**

**Marcata reazione desmoplastica stromale**

**Cellule singole o in piccoli gruppi, talora "in fila indiana" (non forma ghiandole)**

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

### Rischio genetico

- Il carcinoma gastrico diffuso può essere legato a una **mutazione germinale nel gene della E-caderina**, nella sindrome detta **HDGC (Hereditary Diffuse Gastric Cancer)**.
- Questa sindrome genetica può essere sospettata nei casi di cancro insorto in un paziente molto giovane e mostra multipli foci intramucosi di carcinoma a cellule ad anello con castone.

Keller G. et al. Germline mutation of E-cadherin and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition of German gastric cancer patients. J Med Genet 2004;41-401

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

➤ Questa sindrome predispone allo sviluppo del carcinoma diffuso dello stomaco, ma anche del carcinoma lobulare della mammella!

■ Gastric cancer  
● Breast cancer  
◇ Ovarian cancer  
■ Other cancers

Brooks-Wilson AR et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004;41:508

### Carcinoma diffuso dello stomaco: Lesioni preinvasive

❖ I casi di neoplasia associata alla sindrome HDGC possono mostrare **modificazioni intraepiteliali** caratterizzate dalla presenza di **cellule ad anello con castone** con nuclei ipercromatici e perdita di polarità, con rispetto della membrana basale.

❖ Le ghiandole e le foveole interessate possono mostrare una caratteristica **diffusione pagetoide** di queste cellule, con la formazione di due strati cellulari, uno con cellule cilindriche normali e uno discontinuo con cellule ad anello con castone.

### Classificazione WHO 2010 del carcinoma gastrico

**Adenocarcinoma** a sua volta distinguibile in:

- Ben differenziato
- Moderatamente differenziato
- Scarsamente differenziato

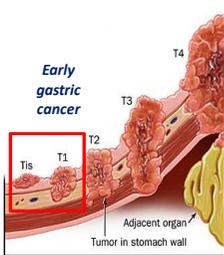
Esistono diversi istotipi:

- **Tubulare** (o **solido** se poco differenziato)
- **Papillare**
- **Mucinoso**
- **A cellule ad anello con castone**

### Istotipi dell'adenocarcinoma gastrico sec. WHO

<http://www.intechopen.com/books/gastric-carcinoma-new-insights-into-current-management/gastric-carcinoma-morphologic-classifications-and-molecular-changes>

Tumore primitivo (T)	Definizione
<b>TX</b>	Il tumore primitivo non può essere individuato.
<b>T0</b>	Nessuna evidenza di tumore primitivo.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria.
<b>T1</b>	Il tumore invade la lamina propria, la muscularis mucosae, o la sottomucosa.
<b>T1a</b>	Il tumore invade la lamina propria o la muscularis mucosae.
<b>T1b</b>	Il tumore invade la sottomucosa.
<b>T2</b>	Il tumore invade la muscolare propria.
<b>T3</b>	Il tumore penetra nel tessuto connettivo sottosierosa senza invasione del peritoneo viscerale o delle strutture adiacenti.
<b>T4</b>	Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale) o le strutture adiacenti.
<b>T4a</b>	Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale).
<b>T4b</b>	Il tumore invade le strutture adiacenti.



**Early gastric cancer**

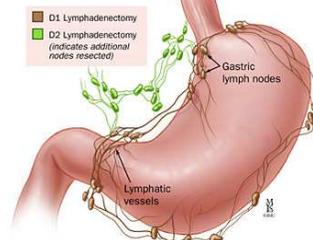
Tis, T1, T2, T3, T4

Adjacent organ  
Tumor in stomach wall

Gli adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea, o derivanti dallo stomaco a  $\leq 5$  cm dalla giunzione o che attraversano la giunzione gastroesofagea vanno stadati utilizzando il sistema **TNM per l'adenocarcinoma esofageo**.

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

Linfonodi regionali (N)	Definizione
<b>NX</b>	I linfonodi regionali non possono essere valutati.
<b>N0</b>	Nessuna metastasi ai linfonodi regionali.
<b>N1</b>	Metastasi in 1-2 linfonodi regionali.
<b>N2</b>	Metastasi in 3-6 linfonodi regionali.
<b>N3</b>	Metastasi in 7 o più linfonodi regionali.
<b>N3a</b>	Metastasi in 7-15 linfonodi regionali.
<b>N3b</b>	Metastasi in 16 o più linfonodi regionali.



D1 Lymphadenectomy  
D2 Lymphadenectomy (indicates additional nodes resected)

Gastric lymph nodes  
Lymphatic vessels

Vanno asportati **ALMENO 16 linfonodi** per una corretta stadiazione non bastano quelli per gastrici (D1), meglio anche i D2 (locoregionali) = linfoadenectomia estesa.

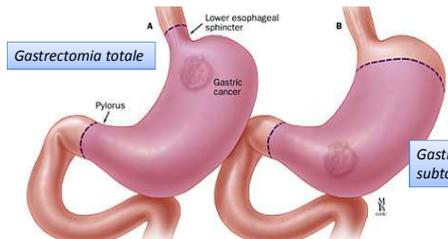
https://www.jhnci.org

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

**AIOM 2013: La chirurgia radicale (scopo curativo) prevede:**

1. gastrectomia totale o subtotale con margini liberi
2. asportazione in blocco di piccolo e grande omento
3. asportazione in blocco dei linfonodi loco regionali
4. resezione in blocco degli organi adesi alla neoplasia

- per lesioni di ANTRIO e PILORO → gastroresezione subtotale distale
- per lesioni del TERZO MEDIO → gastroresezione subtotale distale con margine libero di almeno 5 cm
- per lesioni del TERZO SUPERIORE o del TERZO MEDIO DOVE NON SI RIESCONO A MANTENERE I 5 CM → gastroresezione totale
- per lesioni della GIUNZIONE GASTRO-ESOFAGEA → gastrectomia totale estesa all'esofago con tratto di esofago libero di almeno 5 cm.



Gastrectomia totale  
Gastrectomia subtotale

Lower esophageal sphincter  
Gastric cancer  
Pylorus

https://www.jhnci.org

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

Metastasi a distanza (M)	Definizione
<b>M0</b>	Nessuna metastasi a distanza.
<b>M1</b>	Metastasi a distanza.

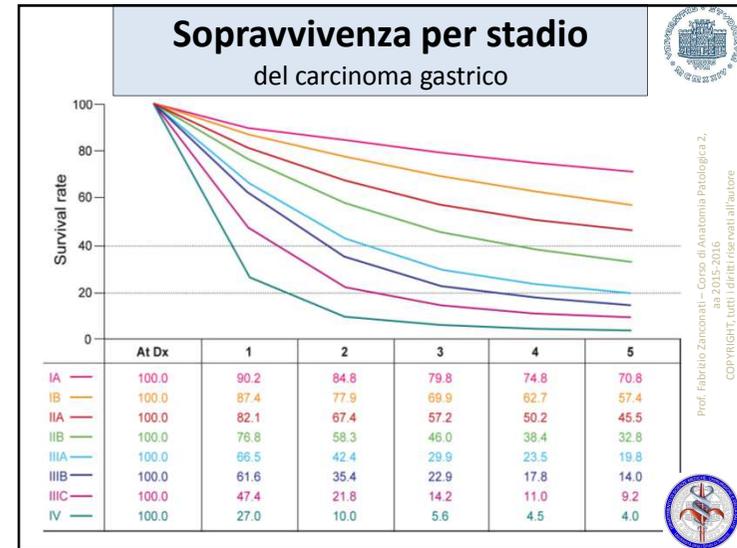
NB: se la **CITOLOGIA del liquido PERITONEALE è POSITIVA** il chirurgo può procedere con un intervento meno demolitivo e linfoadenectomia solo D1, in quanto è un fattore prognostico negativo!!! Considerato M1

**Tecnica di Prelievo liquido peritoneale:** 200 ml di soluzione fisiologica in zona sotto-mesocolica favorendo la dispersione tra i visceri con la mano, raccolta nello scavo del Douglas !!! prima delle manovre chirurgiche. La chemio adiuvante non cambia la prognosi della citologia positiva.

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

Stadiazione anatomica/gruppi prognostici			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T2	N3	M0
Stadio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stadio IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

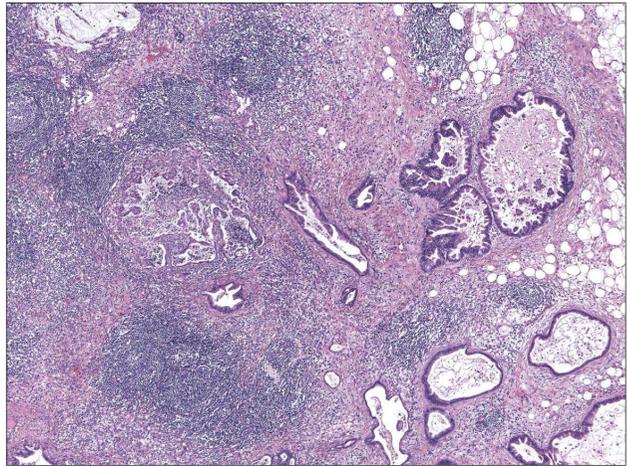
**Stadiazione  
A.J.C.C./U.I.C.C.  
7<sup>ma</sup> edizione  
(2010)  
del carcinoma gastrico**



- ### Vie di diffusione
- **Per contiguità:** duodeno, esofago, pancreas
  - **Via linfatica**
    - Linfonodi regionali (perigastrici, retropilorici, peripancreatici, ilo epatico)
    - Linfonodo sovraclaveare sinistro (di Troisier)
  - **Via ematica:** fegato, polmone ...
  - **Via endocelomatica:** colonizzazione del peritoneo, **tumore di Krukenberg**



Metastasi linfonodali di adenocarcinoma gastrico (istotipo intestinale)



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

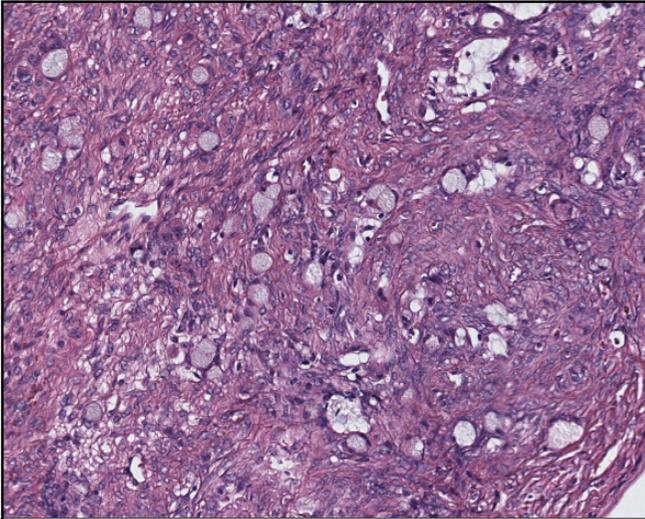
## Tumore di Krukenberg

### Definizione

Neoplasia **ovarica bilaterale secondaria**, con morfologia a **cellule ad anello con castone**, scoperta **prima del tumore primitivo**, più spesso di origine gastrica, talvolta mammaria o intestinale.



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

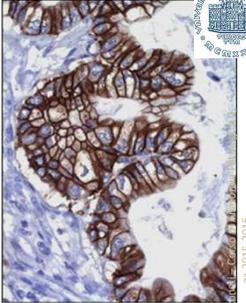


Tumore di Krukenberg; cellule ad anello castone.

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

### Biologia molecolare: HER-2

- Una iper-espressione di HER-2 è stata osservata nel 12-20% dei carcinomi invasivi della mammella e in più del 60% dei carcinomi duttali in situ (DCIS)
- HER-2 è anche fortemente iperespresso in altri tumori umani quali vescica, colon-retto, **stomaco**, polmone ...

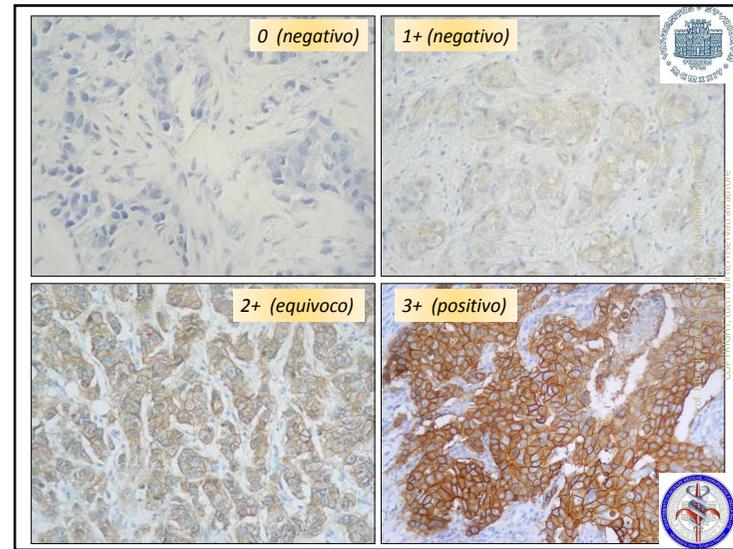


Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016  
 Copyright, tutti i diritti riservati all'autore

**% Positività di HER2 in tumori di varie sedi in differenti studi**

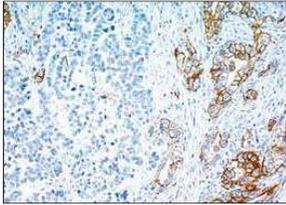
Tumour type (no. of samples)	HER2 protein overexpression (range)
Breast cancer (n = 2111)	17–37%
Ovarian (n = 73)	32%
Gastric (n = 459)	12–55%
NSCLC (n = 207)	27–56%
Mesenchymal (n = 94)	37%
Bladder (n = 141)	36%
Oesophageal (n = 25)	60–73%
Salivary (n = 27)	32–62%

Hynes NE, Stern DF. Biochim Biophys Acta 1994; 1198: 165–184

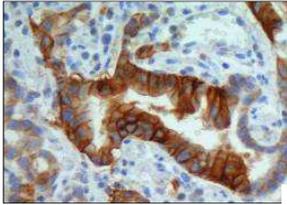


- Esistono delle differenze istologiche tra il carcinoma della mammella e quello dello stomaco che necessitano di alcune modifiche nell'attribuzione di uno score per l'espressione di HER-2 ...

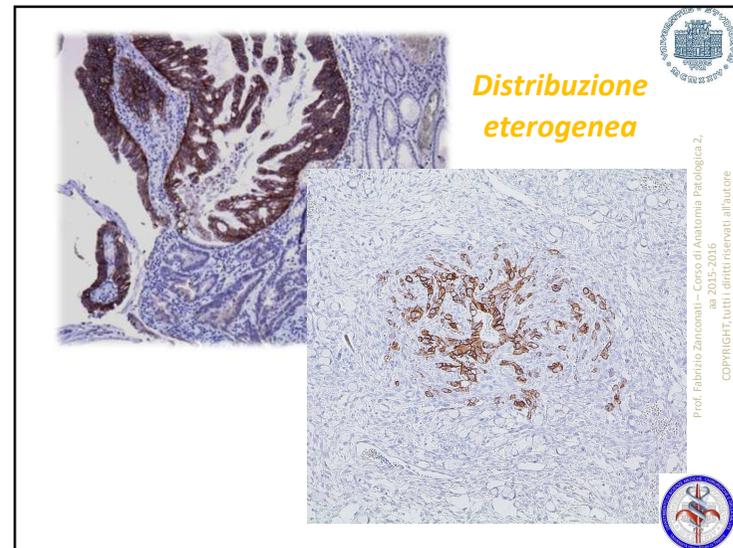
L'**eterogeneità** del tumore è più comune nello stomaco



Cellule neoplastiche ghiandolari con una espressione di membrana incompleta (**basolaterale**)



Hofmann M, et al. Histopathology 2008; 52:797–805.



### HER2 scoring criteria in gastric cancer

Score	Surgical specimen	Biopsy	HER2
0	No reactivity or membranous reactivity in <10% of tumour cells	No reactivity or no membranous reactivity in any tumour cell	Negative
1+	Faint /barely perceptible membranous reactivity in ≥10% of tumour cells; cells are reactive only in part of their membrane	Tumour cell cluster with a faint /barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Negative
2+	Weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumour cells	Tumour cell cluster with a weak to moderate complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Equivocal
3+	Strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity in ≥10% of tumour cells	Tumour cell cluster with a strong complete, basolateral or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumour cells stained	Positive

Bang Y, et al. J Clin Oncol 2009 ; 27:Abstract 4556. // Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2009; 27:Abstract LBA4509.

Considerando l'eterogeneità dell'espressione di HER-2 è consigliata l'esecuzione di **almeno 5 biopsie** endoscopiche in **differenti aree** della neoplasia

- ### HER-2 nel carcinoma gastrico
- HER-2 è iperespresso in circa il 20% dei carcinomi gastrici
  - L'iperpressione di HER-2 è più frequente nei tumori della **giunzione esofago-gastrica** rispetto a quelli dello stomaco, e nel **sottoistotipo intestinale** rispetto al diffuso
  - L'iperpressione di HER2 nel carcinoma gastrico appare correlata con l'invasione della parete e la metastatizzazione linfonodale ed epatica
  - L'iperpressione di HER2 è un **fattore prognostico negativo** di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma gastrico
  - Il **blocco selettivo dell'attività di HER2 con anticorpi monoclonali inibisce la crescita di carcinomi gastrici umani in modelli sperimentali**
- Uchino et al, Cancer 1993; Tokunaga et al, Cancer 1995; Tateishi et al, J Surg Onco 1992; Garcia et al, Ann Surg Onco 2003; Gravalos et al, ASCO GI 2007; Bang et al, ASCO 2008

La terapia con farmaci a bersaglio molecolare (ad es. Trastuzumab) è utile nel trattamento del carcinoma gastrico?

**ToGA trial design**

Phase III, randomized, open-label, international, multicenter study

3807 patients screened†  
810 HER2-positive (21.1%)

HER2-positive advanced GC (n=584)

5-FU or capecitabine + cisplatin (n=290)

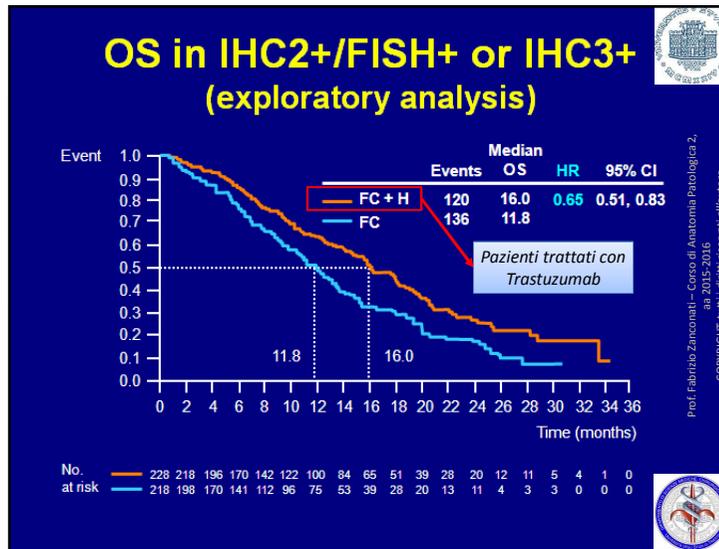
5-FU or capecitabine + cisplatin + trastuzumab (n=294)

**Treatment regimen**

- **Capecitabine**  
1000 mg/m<sup>2</sup> bid d1-14 q3w x 6
- **5-fluorouracil**  
800 mg/m<sup>2</sup>/day continuous iv infusion d1
- **Cisplatin**  
80 mg/m<sup>2</sup> q3w x 6
- **Trastuzumab**  
8 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg q3w until PD

†Chosen at investigator's discretion GEJ, gastroesophageal junction

†Bang et al, Abstract 4556, ASCO 2009



### ToGa trial - Conclusioni

- Trastuzumab è il primo farmaco biologico a dimostrare efficacia nei confronti del carcinoma gastrico
- Trastuzumab in combinazione con la chemioterapia è una valida opzione terapeutica nei pazienti con carcinoma gastrico con iperespressione di HER2

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

### Altre neoplasie gastriche: **Linfomi**

- 5% di tutte le neoplasie gastriche
- Quasi sempre **linfomi MALT** (tessuto linfoide associato alle mucose)
- Nell'80% dei casi legato all'infezione da H. pylori
- Nel 50% di questi, l'eradicazione del batterio (terapia antibiotica) è curativa

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

### Linfoma MALT gastrico

- Limitato alla mucosa o agli strati superficiali della sottomucosa
- Infiltrato monomorfo linfocitario nella lamina propria che circonda le ghiandole
- Distruzione delle ghiandole, infiltrate da linfociti atipici (**lesione LINFO-EPITELIALE**)

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

