



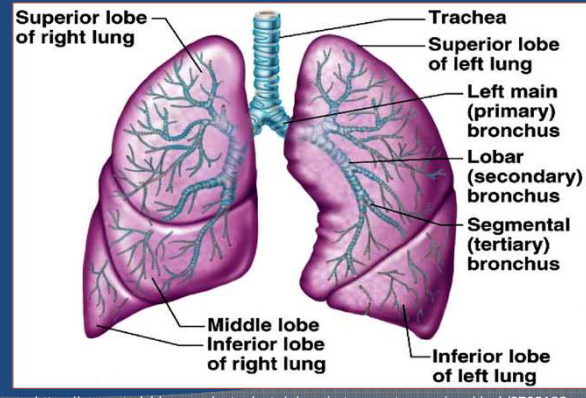
NEOPLASIE DEL POLMONE

Prof. Fabrizio Zanconati
Con la collaborazione di Maurizio Pinamonti

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

Trachea, bronchi e polmoni

... ricordi di anatomia ...



Labels in diagram:

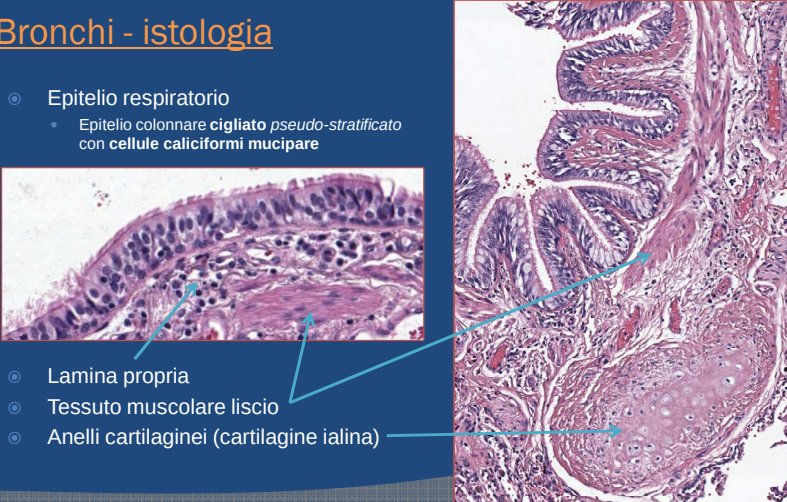
- Superior lobe of right lung
- Trachea
- Superior lobe of left lung
- Left main (primary) bronchus
- Lobar (secondary) bronchus
- Segmental (tertiary) bronchus
- Middle lobe of right lung
- Inferior lobe of right lung
- Inferior lobe of left lung

<https://www.studyblue.com/notes/note/n/respiratory-system-review-/deck/2702183>

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

Bronchi - istologia

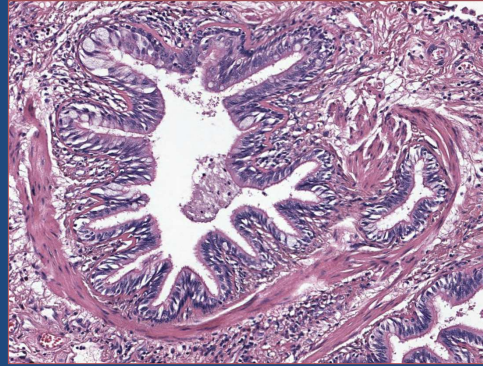
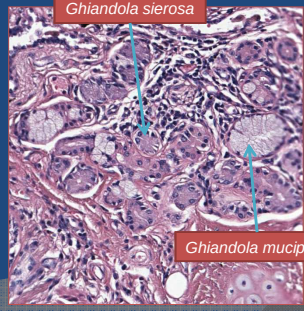
- Epitelio respiratorio
 - Epitelio colonnare **cigliato pseudo-stratificato** con cellule caliciformi mucipare
- Lamina propria
- Tessuto muscolare liscio
- Anelli cartilaginei (cartilagine ialina)



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

Bronchiolo: assenza degli anelli cartilaginei

Ghiandole bronchiali: secrezione mista mucosa e sierosa (ghiandole salivaro-simili)

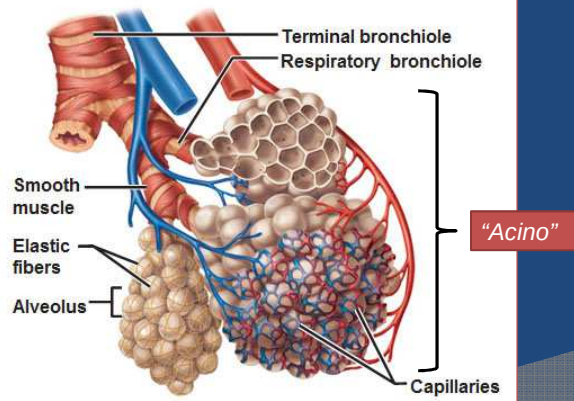
Labels in gland images:

- Ghiandola sierosa
- Ghiandola mucipara

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

Alveoli

Diagrammatic view of capillary-alveoli relationships



<http://antranik.org/the-respiratory-system/>

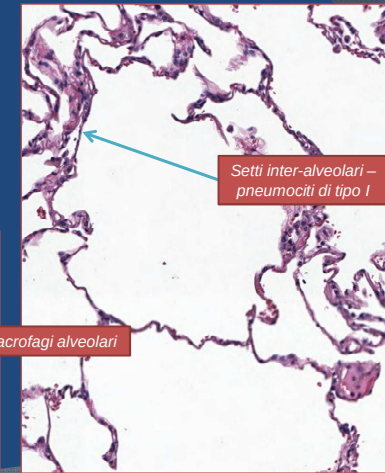
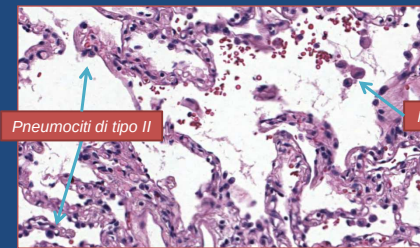


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Alveoli - istologia

- Singolo strato di cellule pavimentose (*pneumociti di tipo I*)
- Cellule globose (*pneumociti di tipo II* o *Cellule di Clara*)
- Macrofagi alveolari



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



Neoplasie del polmone

- **Neoplasie benigne**
 - Epiteliali
 - Stromali
- **Neoplasie maligne**
 - Primitive
 - Epiteliali (carcinomi)
 - Stromali (sarcomi)
 - Secondarie (metastasi)



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



Neoplasie benigne

- *Lesioni dell'epitelio bronchiale:*
 - **Papilloma squamoso**
 - **Adenomi bronchiali** "simil-ghiandole salivari" (adenoma pleomorfo, oncocitoma, ...)
- *Lesioni del parenchima polmonare:*
 - **Adenoma alveolare**
 - **Emangioma sclerosante**
- *Lesioni mesenchimali (pseudo-tumori):*
 - **Amartoma bronchiale/condroma**



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



Amartoma bronchiale o condroide o *Mesenchimoma misto benigno*

- A dispetto del termine comunemente usato (*amartoma*), è da considerarsi una vera **neoplasia benigna mesenchimale** piuttosto che una malformazione.
- Si presenta comunemente in età adulta (età media alla diagnosi 60 anni)
- Tende a crescere col tempo
- Sede per lo più periferica
- Quasi sempre asintomatico, rari casi endobronchiali possono causare tosse, dispnea o emottisi

G. M. Mariuzzi, *Anatomia Patologica e correlazioni anatomico-cliniche*, ed. 2006



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



Amartoma condroide

- **Aspetto macroscopico:** formazione nodulare di diametro 1-4 cm, rotondeggiante, ben circoscritta, biancastra. (Problematica della DD con lesioni maligne/metastasi)



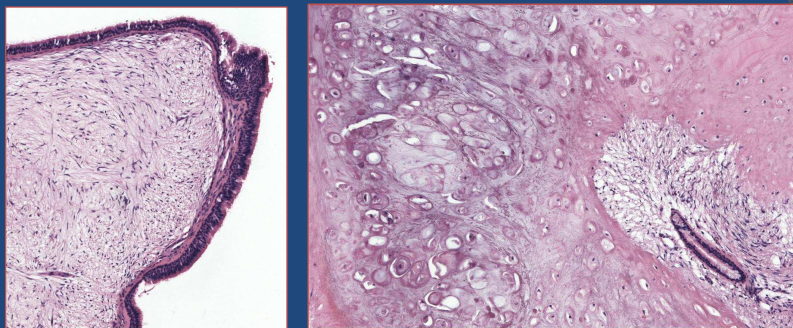
Aspetto toracoscopico



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



Amartoma condroide



- **Aspetto istologico:** commistione disordinata di cartilagine ialina, tessuto fibroso ed epitelio respiratorio normale

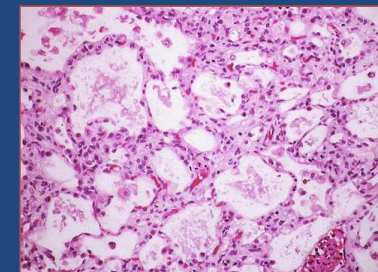


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenoma alveolare

- **Rara** neoplasia che si presenta come lesione periferica di diametro non superiore ai 2 cm. Si osserva per lo più in soggetti anziani (età media 60 anni) e non tende a recidivare dopo l'escissione.
- **Aspetto istologico:** spazi irregolari, vuoti o contenenti scarso materiale eosinofilo, PAS positivo, separati da setti sottili ben vascolarizzati. Gli spazi sono rivestiti da cellule cubiche o piatte simili all'epitelio alveolare normale (*pneumociti II*).



G. M. Mariuzzi, *Anatomia Patologica e correlazioni anatomico-cliniche*, ed. 2006

http://www.flickrriver.com/photos/pulmonary_pathology/set/s/72157623588120580/

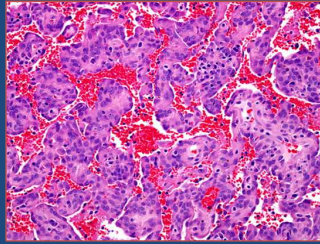


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Pneumocitoma sclerosante

- Originariamente denominato "emangioma sclerosante" e considerato una neoplasia di origine endoteliale per l'aspetto istologico simil-vascolare.
- Si tratta in realtà di una neoplasia **benigna** (o a grado di malignità molto basso) che **origina dall'epitelio respiratorio**.



Emangioma sclerosante, pattern papillare

- Può avere in realtà diversi pattern architetturali: papillare, solido, angiomaticoide, sclerosante.

Due tipi cellulari:

- Cellule di superficie (**Surfactant +, CK +**)
- Cellule rotonde stromali (**Surfactant +, CK -**)

P. T. Cagle, Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, ed. 2005



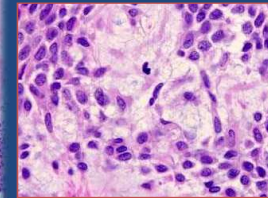
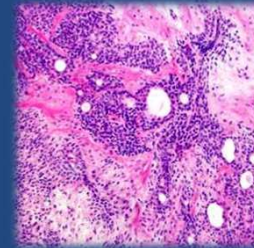
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenoma pleomorfo

- Fa parte dei cosiddetti tumori polmonari "simil-ghiandole salivari", e origina dalle ghiandole tracheali e bronchiali di tipo misto siero-mucinoso.
- Neoplasia "bifasica" epiteliale/mesenchimale composta da lembi e trabecole di cellule epiteliali e/p mioepiteliali in una matrice mixoide. Possibili anche strutture duttali/ghiandolari e stroma condroide.

P. T. Cagle, Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, ed. 2005



www.pathpedia.com



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



Neoplasie del polmone

Neoplasie benigne

- Epiteliali
- Stromali

Neoplasie maligne

- Primitive
 - Epiteliali (carcinomi)
 - Stromali (sarcomi)
- Secondarie (metastasi)

Il 90-95% dei tumori maligni primitivi del polmone è rappresentato dai **carcinomi**

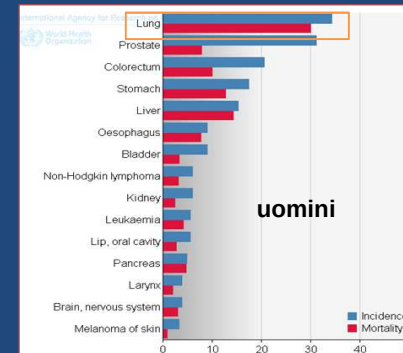


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

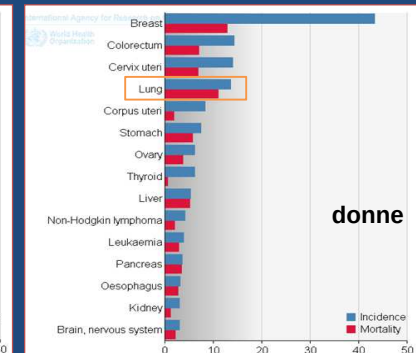


Carcinoma del polmone - Epidemiologia

Incidenza e mortalità nel mondo (dati Globocan 2012)
(tassi standardizzati per età, su 100.000 abitanti)



uomini



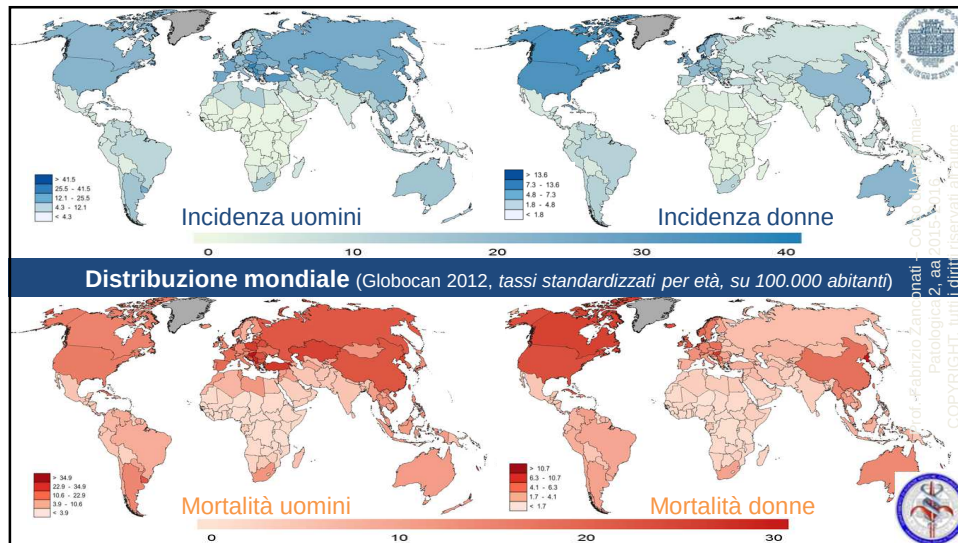
donne

www.globocan.iarc.fr

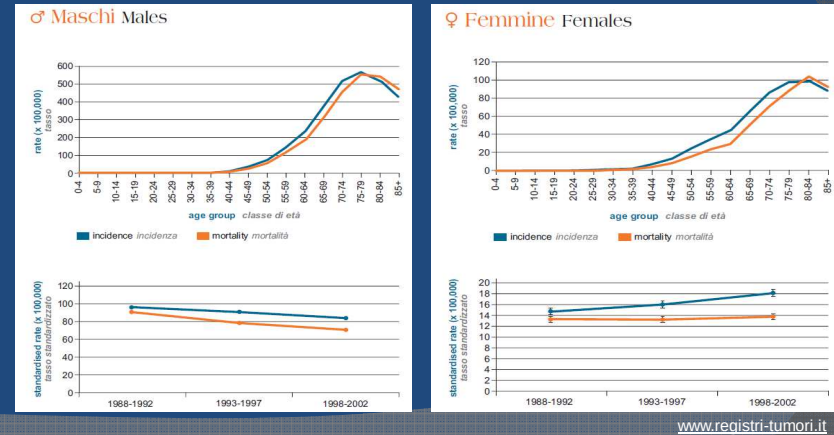


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

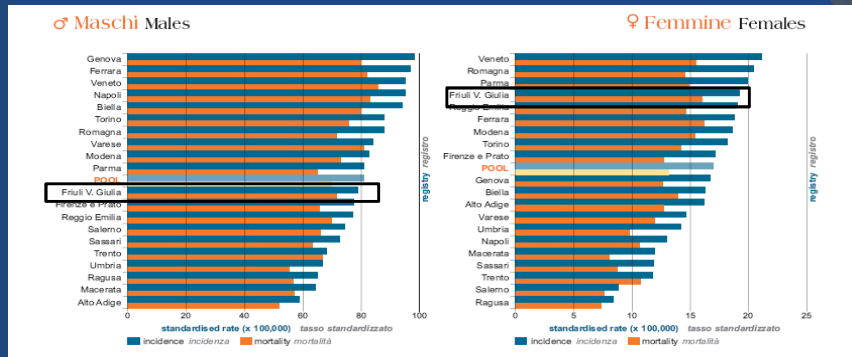




Incidenza e mortalità in Italia



Incidenza e mortalità in Italia



Cancro del polmone e fumo di sigaretta

- Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio riconosciuto per lo sviluppo del carcinoma polmonare.
- La distribuzione spaziale e temporale dei casi di carcinoma del polmone segue parallelamente quella dell'uso delle sigarette.

Il rischio nei fumatori è correlato alla durata dell'esposizione e al numero di sigarette al giorno; gli ex-fumatori hanno un rischio minore in base al tempo trascorso dalla cessazione del fumo, ma non avranno mai un rischio uguale ai non fumatori («never-smokers»).

Travis WD et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edition (2015)

Cancro del polmone nei non fumatori

- Il cancro del polmone insorge anche nei non fumatori con tassi intorno ai 5-10/100.000 per anno (contro circa 200/100.000 nei fumatori), anche se esistono delle variazioni significative in certe popolazioni.
- Altri fattori di rischio possibili includono:
 - Esposizione al «fumo passivo»
 - Radon
 - Agenti occupazionali
 - Fonti inquinanti *indoor* e inquinamento cittadino

Thun MJ et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med.* (2008); 5:e185



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



Classificazione dei carcinomi del polmone (W.H.O. 2015)



- Adenocarcinoma**
 - Lepidico
 - Acinare
 - Papillare
 - Micropapillare
 - Solido
 - Mucinoso
- Carcinoma squamoso**
 - Non cheratinizzante
 - Cheratinizzante
 - Basaloide
- Tumori neuroendocrini**
 - Carcinoidi (tipici e atipici)
 - Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule
 - Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
- Carcinoma a grandi cellule**
- Tumori rari**
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma pleomorfo
 - Carcinosarcoma
 - Carcinomi simil-ghiandole salivari (mucoepidermoide, adenoido-cistico etc ...)

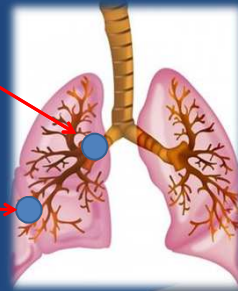


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sedi di insorgenza

- Centrale** (bronchi principali)
 - Tipicamente *carcinoma squamoso* o *carcinoma a piccole cellule*
- Periferico** (piccoli bronchi, parenchima polmonare)
 - Tipicamente *adenocarcinoma*

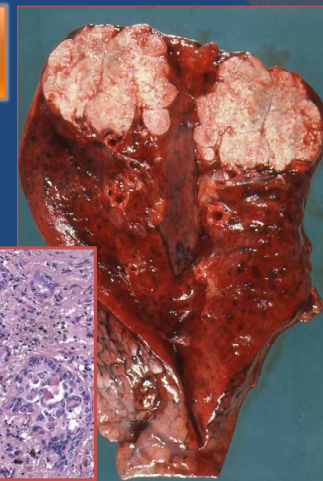
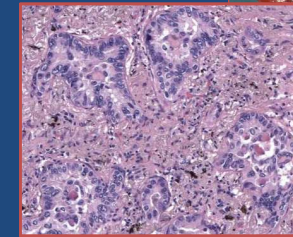


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Adenocarcinoma

- Attualmente rappresenta circa il 40% di tutti i carcinomi polmonari
- Sede tipicamente periferica
- Minore associazione eziologica con il fumo di sigaretta rispetto agli altri istotipi

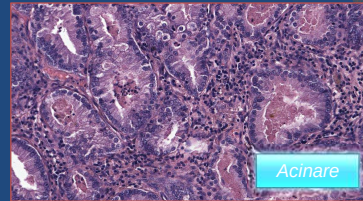


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

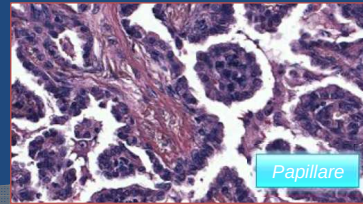


Adenocarcinoma - morfologia

- Diversi sottotipi morfologici:
 - Acinare
 - Papillare/micropapillare
 - Solido
 - Mucinoso
 - Lepidico
- Spesso coesistono diversi aspetti morfologici (si usa il termine «prevalente» riferito al pattern più rappresentato)

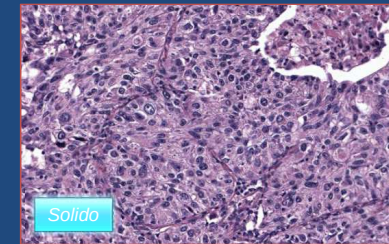


Acinare

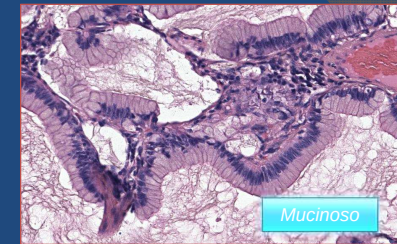


Papillare

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

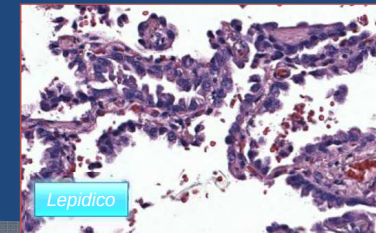


Solido



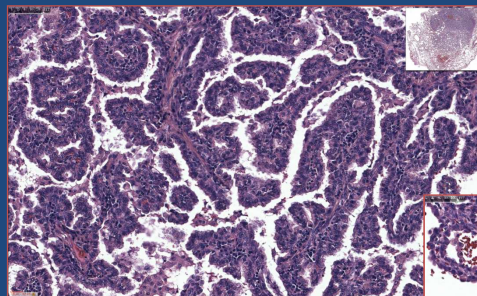
Mucinoso

- Il tipo morfologico ha scarsa influenza sulla prognosi, con alcune eccezioni:
 - Il carcinoma micropapillare è generalmente considerato più aggressivo
 - Il pattern lepidico esprime di solito un tumore ben differenziato e spesso «minimamente invasivo», quindi a prognosi più favorevole

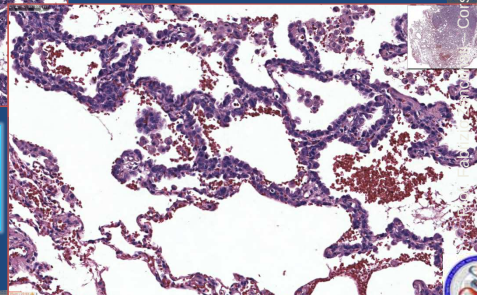


Lepidico

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



Vetrino digitalizzato: pezzo operatorio (resezione polmonare atipica) con adenocarcinoma **papillare** e aree di adenocarcinoma a **crescita lepidica**
<https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/9ee4bc4cce660ef574daa3e39ece8e9c>

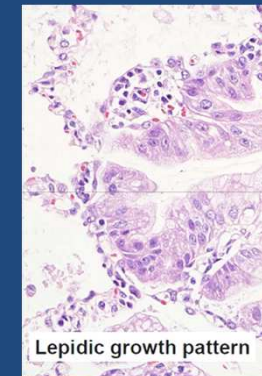


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

Pattern «lepidico»

“come farfalle posate su uno steccato” ...

- Sinonimo: **carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC)**
- Cellule simili a pneumociti di tipo II che crescono lungo la superficie dei setti alveolari **senza infiltrarli**



Lepidic growth pattern

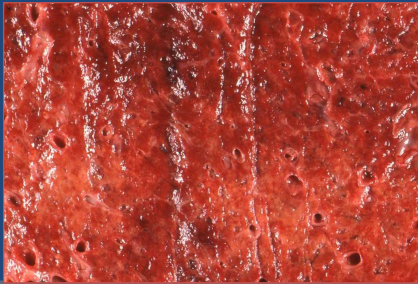


Farfalle = lepidotteri

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

Adenocarcinoma a crescita lepidica

- Difficile caratterizzazione clinica:
 - Aspetto radiografico di *opacità diffusa*, simile a quello di una **polmonite**



- Aspetto macroscopico simile al parenchima normale (difficile campionamento)

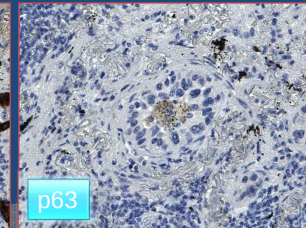
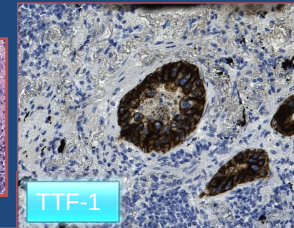
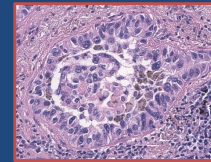


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

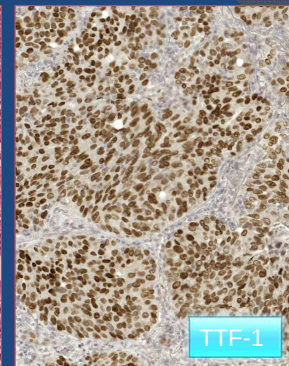
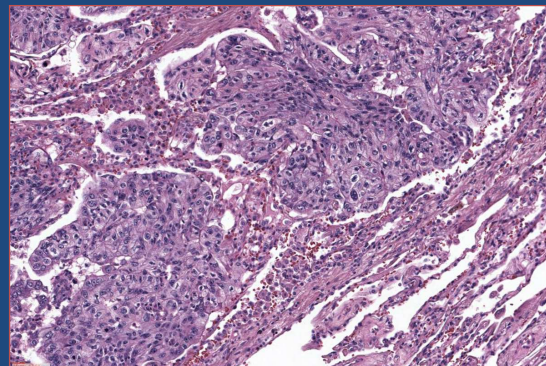


Adenocarcinoma - immunoistochimica

- In certi casi la sola morfologia non è sufficiente per distinguere l'istotipo della neoplasia.
- Gli adenocarcinomi polmonari sono solitamente positivi per CK7, CK19, TTF-1 e Napsina-A, mentre sono negativi per CK5-6, p63 e per i marcatori neuroendocrini



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



Vetrino digitalizzato: pezzo operatorio (lobectomia polmonare) con adenocarcinoma scarsamente differenziato
Ematossilina&Eosina - <https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/efc8cb3f8165f788e8d99ca108dcb7ba>
Immunohistochemica TTF-1 - <https://140.105.126.6:443/webdsightplus/instantviewer/hash/d5f7f46aff867c8538d0b11ca6e20cfc>



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



Lesioni pre-invasive

“termini che potreste incontrare” ...

- Iperplasia adenomatosa atipica**
 - Proliferazione localizzata (≤ 5 mm) di pneumociti di tipo II con atipia citologica lieve o moderata che delineano le pareti alveolari o i bronchioli
- Adenocarcinoma in situ (carcinoma bronchiolo-alveolare)**
 - Piccolo (≤ 3 cm) adenocarcinoma localizzato a pattern di crescita lepidico puro senza invasione stromale, vascolare o pleurica documentabile
- Adenocarcinoma minimamente invasivo**
 - Piccolo (≤ 3 cm) adenocarcinoma localizzato a pattern prevalentemente lepidico con un'area infiltrante di dimensioni ≤ 5 mm

- Tutte queste entità, se diagnosticate correttamente, hanno una prognosi eccellente (sopravvivenza libera da malattia 100%)

Kadota K et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma in patients with Stage I disease. *Am J Surg Pathol* (2014); 38:448-60



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



Diffusione aerogena

- La diffusione lungo gli spazi aerei (aerogena), che può essere evidente sul preparato istologico con *cluster micropapillari, nidi solidi o singole cellule*, contribuisce probabilmente all'**alto tasso di recidive dei tumori piccoli** (Stadio I) che vanno incontro a resezioni limitate e alla **cattiva prognosi dei tumori più grandi**.

Kadota K et al. Tumour spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences following limited resection for small Stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* (2015); Forthcoming.

Sardari Nia P et al. Different growth patterns of non small cell lung cancers represent distinct biologic subtypes. *Ann Thorac Surg* (2008); 85:395-405



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



Carcinoma squamoso

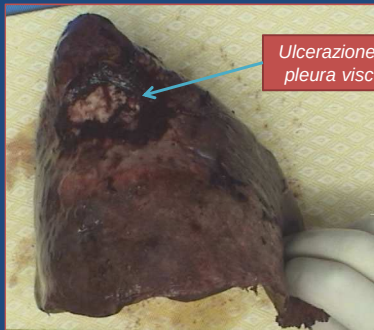
- Negli anni 70-80 rappresentava il 32% di tutti i carcinomi polmonari, ora la proporzione è scesa al 20%
- Forte associazione al fumo di sigaretta
- Localizzazione tipicamente centrale (grossi bronchi)



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



Ulcerazione della pleura viscerale



Linfonodo ilare metastatico



- Macroscopicamente la lesione può apparire cavitata e contenere abbondante materiale necrotico (*cancro-ascesso*)

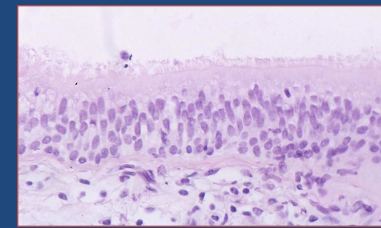


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

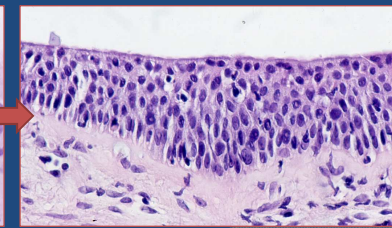


Lesioni precursori

- L'epitelio squamoso non è normalmente presente nei bronchi ma è il risultato di un processo di **metaplasia** conseguente a un danno irritativo cronico (ad es. *da fumo*)



Iperplasia dell'epitelio bronchiale



Metaplasia squamosa

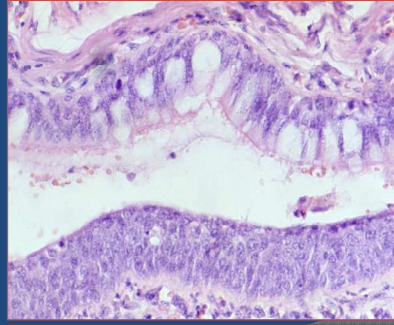


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- Su un epitelio metaplastico possono insorgere fenomeni di **displasia**

- La **displasia delle cellule squamose** e il **carcinoma squamoso intraepiteliale** sono parte di un continuum di alterazioni istologiche riconoscibili nelle vie aeree



Displasia su metaplasia squamosa bronchiale

Le lesioni displastiche a carico dell'epitelio bronchiale **non** sono associate all'infezione da HPV (no coilocitosi)

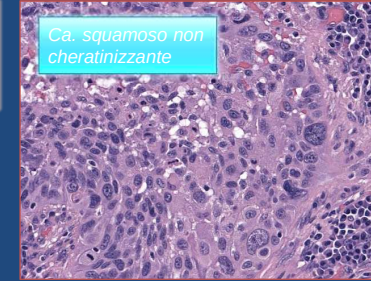


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

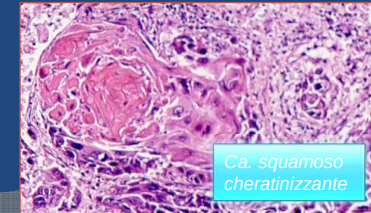


Carcinoma squamoso - morfologia

- Può essere **cheratinizzante** o **non cheratinizzante** (+ frequente)
- Nidi solidi costituiti da cellule poligonali con forti atipie nucleari
- Il tipo *cheratinizzante* mostra foci di cheratinizzazione sotto forma di:
 - Iper eosinofilia citoplasmatica con nuclei picnotici
 - Perle cornee



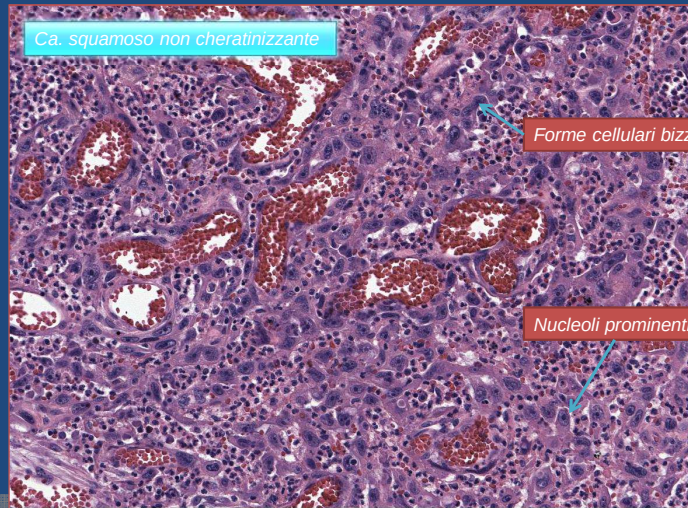
Ca. squamoso non cheratinizzante



Ca. squamoso cheratinizzante



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



Ca. squamoso non cheratinizzante

Forme cellulari bizzarre

Nucleoli prominenti

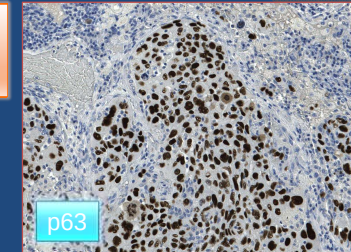


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma squamoso - immunoistochimica

- Qualora non sia presente una cheratinizzazione evidente, è necessaria l'immunoistochimica per definire il tumore «squamoso»
- I carcinomi squamosi sono
 - Positivi per CK5/6 e p63 (inclusa la sua forma «tronca», p40)
 - Negativi per CK7, CK19, TTF-1, Napsina-A e per i marcatori neuroendocrini



p63



TTF-1

Cellule neoplastiche negative, controllo positivo negli pneumociti normali

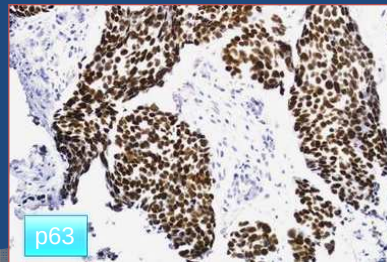
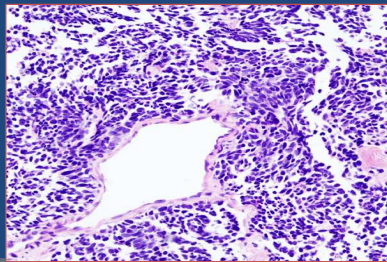


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoma basaloide

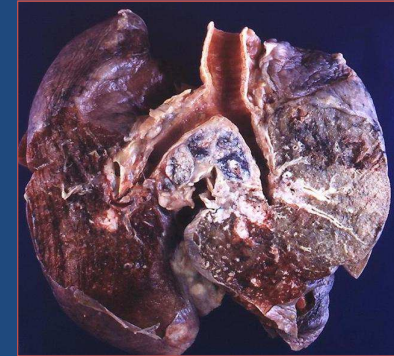
- È un carcinoma squamoso poco differenziato con cellule simili a quelle dello strato basale
- Le cellule possono essere tanto **piccole** da far sorgere un dubbio diagnostico con il microcitoma polmonare (tumore neuroendocrino)



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

Carcinoma a piccole cellule (*microcitoma*)

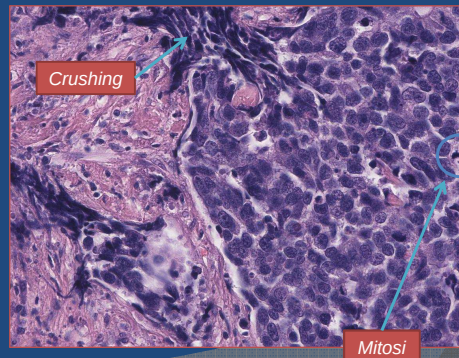
- L'istotipo più aggressivo in assoluto
- Rappresenta attualmente il 13% di tutti i carcinomi polmonari
- Localizzazione centrale
- Rapida e massiva diffusione metastatica ai linfonodi mediastinici
- Quasi sempre inoperabile alla diagnosi



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

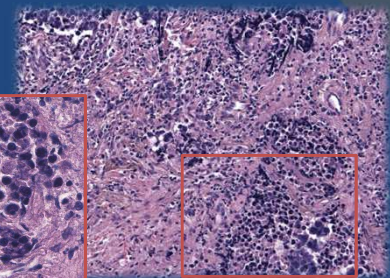
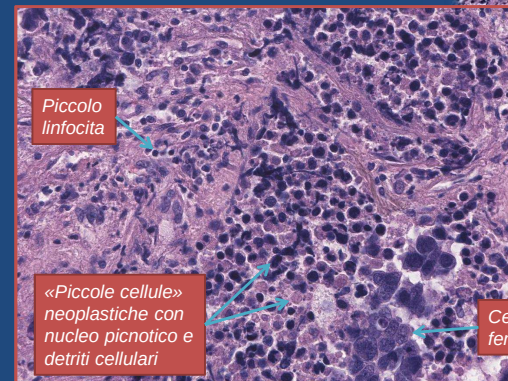
Microcitoma - morfologia

- Piccole cellule con un altissimo rapporto nucleo-citoplasmatico (scarsissimo citoplasma, finemente granulare)
- Cellule fittamente impaccate in strutture solide
- Assenza di nucleoli
- Contorni cellulari poco visibili
- Frequenti fenomeni di *crushing* cellulare e figure mitotiche



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

Che cosa si intende per «piccole» cellule?

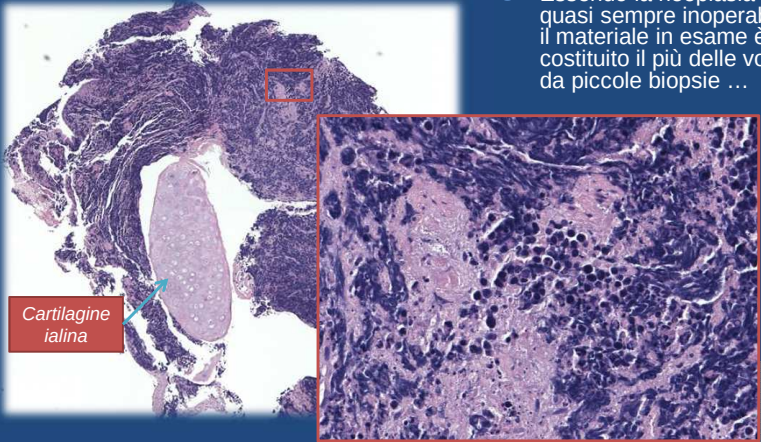


- Le cellule tumorali solitamente hanno un diametro < 3 linfociti

Cellule neoplastiche più grandi con fenomeni di «molding» nucleare

Travis WD et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. (2015)

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

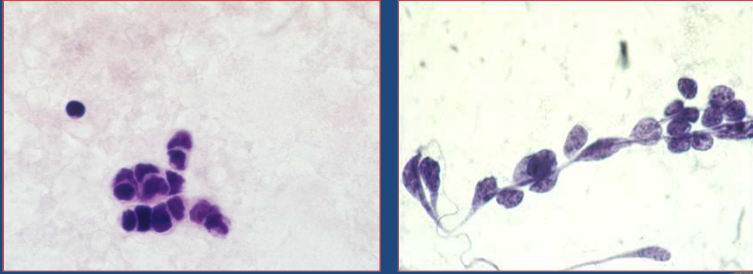


Essendo la neoplasia quasi sempre inoperabile, il materiale in esame è costituito il più delle volte da piccole biopsie ...

Cartilagine ialina

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

... o materiale citologico da agoaspirato transbronchiale o versamento pleurico



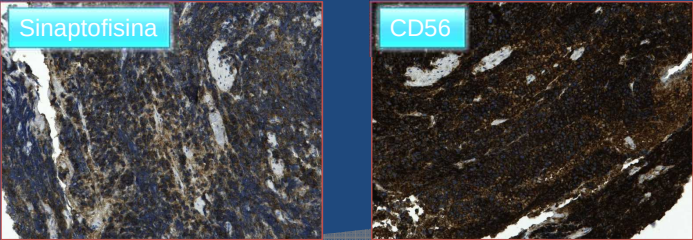
Aspetti «a vertebra» (molding)

Effetto Azopardi

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

Microcitoma - immunoistochimica

- La diagnosi di microcitoma si basa essenzialmente sulla morfologia
- Se necessario, la natura neuroendocrina delle cellule può essere confermata con l'immunoistochimica (cromogranina-A, sinaptofisina, CD56)

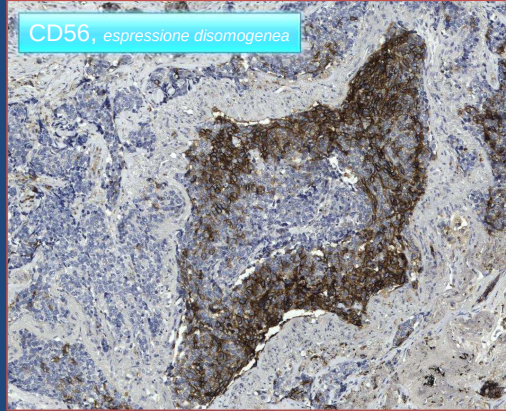


Sinaptofisina

CD56

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

- Essendo una neoplasia poco differenziata, il microcitoma tende a perdere l'espressione per alcuni marcatori neuroendocrini
- Possibile espressione **disomogenea** dei marcatori
- CD56** è il marcatore più sensibile, anche se poco specifico

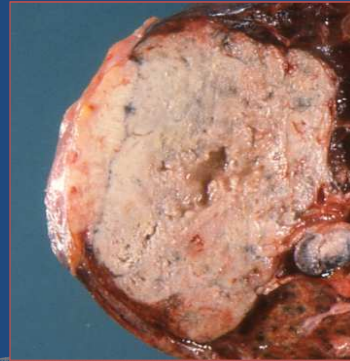


CD56, espressione disomogenea

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

Carcinoma «a grandi cellule»

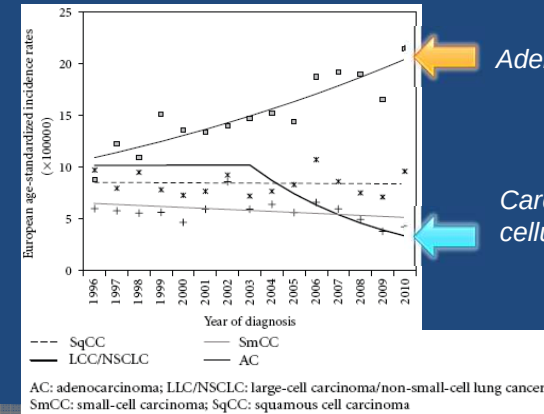
- Categoria in diminuzione (2%)
- La maggior parte dei tumori *non a piccole cellule* poco differenziati (in cui non sia possibile stabilire l'origine delle cellule con la sola morfologia) esprime almeno un marcatore immunohistochimico che permette di classificare questi tumori come:
 - Adenocarcinomi
 - Carcinomi squamosi
 - Carcinomi neuroendocrini
- Un esiguo numero di casi riceve la denominazione **carcinoma a grandi cellule, NAS** o **carcinoma non a piccole cellule, NAS (NSCLC, NOS)**



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



Istotipi del carcinoma polmonare, incidenza standardizzata per età in Europa (1996-2010)



Adenocarcinoma

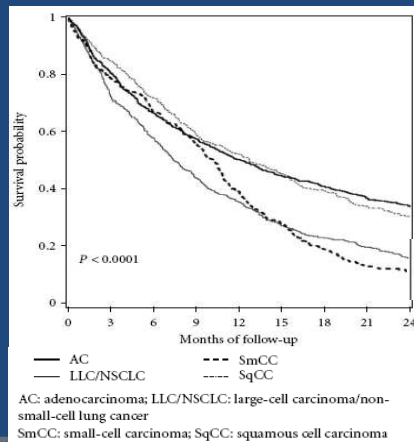
Carcinoma a grandi cellule "NAS"

A. Bordini et al. Impact of Histopathological Diagnosis with Ancillary Immunohistochemical Studies on Lung Cancer Subtypes Incidence and Survival: A Population-Based Study; *Journal of Cancer Epidemiology* (2011)

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



Istotipi del carcinoma polmonare, Overall survival a 2 anni



Carcinoma a piccole cellule

A. Bordini et al. Impact of Histopathological Diagnosis with Ancillary Immunohistochemical Studies on Lung Cancer Subtypes Incidence and Survival: A Population-Based Study; *Journal of Cancer Epidemiology* (2011)

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



Diagnostica delle lesioni polmonari

1. Clinica
2. Diagnostica per immagini
3. Campionamento citologico/istologico
4. Specimen chirurgico

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



Sintomatologia di esordio

È strettamente legata alla **sede** e allo **stadio** della malattia

- Tumori centrali**
 - Sintomi da irritazione e ulcerazione dell'epitelio bronchiale (tosse, emottisi)
 - Conseguenze dell'ostruzione bronchiale, parziale o completa (dispnea, infezioni recidivanti)
- Tumori periferici**
 - Conseguenze del coinvolgimento pleurico (dispnea da versamento pleurico, dolore toracico)
- Tumori avanzati**
 - Sindromi da infiltrazione di altre strutture per contiguità
 - *Sindrome di Bernard Horner* (tumore di Pancoast)
 - *Sindrome della vena cava superiore*
 - Sindromi paraneoplastiche
 - Perdita di peso, cachessia (neoplasia avanzata)
 - Conseguenze della diffusione metastatica (crisi epilettiche, insufficienza epatica, fratture patologiche)



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



Diagnostica per immagini

- La prima formulazione di una diagnosi di un carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un **Rx torace**, anche se buona parte dei pazienti giunge all'osservazione del medico accusando già sintomi sistemici
- L'**esame cardine** per lo studio preoperatorio delle lesioni polmonari è la **TC** (meglio se ad alta risoluzione, **HR-TC**).
- Essa permette di:
 1. **Localizzare precisamente la lesione**, al fine di eseguire successivi prelievi biotici o ago-aspirativi
 2. Eseguire una **stadiazione clinica dei parametri T ed N** e, qualora vengano indagati anche il compartimento addominale superiore (fegato e surreni) e il cranio, anche del parametro M



NB: l'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta può identificare metastasi nel 10% circa dei pazienti.

Linee guida Aiom 2013



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



Accertamento cito-istologico

➤ *Problematiche differenti in rapporto alla sede della lesione*

Lesioni centrali endoscopicamente visibili: prelievi cito-istologici in corso di **broncoscopia** (biopsia, brushing, agoaspirato transbronchiale)

Lesioni periferiche: possono essere approcciate sia per via trans-bronchiale che per via percutanea.

- **Approccio trans-bronchiale:** possibilità di ottenere **informazioni stadiative** con l'**esplorazione delle vie aeree** (eventuale interessamento di grossi bronchi o presenza di neoplasia broncogene centrale sincrone) e l'indagine di **eventuali linfonodi sospetti** identificati dalla TC tramite agoaspirato transbronchiale (TBNA)
- **Approccio percutaneo:** migliore sensibilità diagnostica, ma maggiore rischio di comorbidità (pneumotorace)

Linee guida Aiom 2013

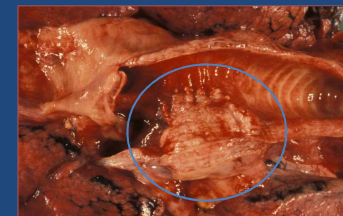


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

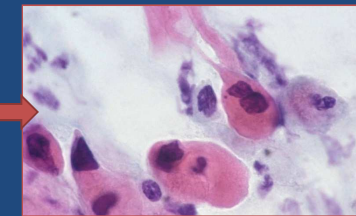


Esame citologico dell'espettorato

- Per l'assenza di invasività potrebbe essere un ottimo strumento di screening, ma la sua bassa sensibilità (se si eccettuano lesioni dei bronchi principali) lo rende inutilizzabile



Lesione vegetante del bronco principale



Esame citologico dell'espettorato: carcinoma squamoso



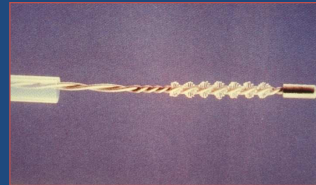
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Prelievi in broncoscopia

❖ Citologia esfoliativa:

➤ Brushing



➤ Lavaggio bronco-alveolare (BAL)

- Utilizzato prevalentemente nella diagnostica di patologie infettive, bassa sensibilità per lesioni neoplastiche

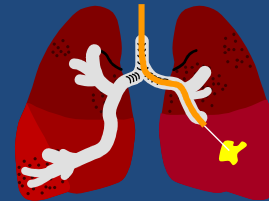
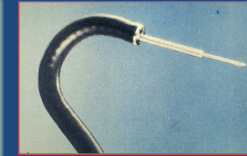


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

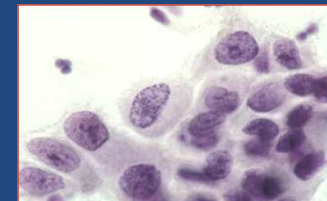


❖ Citologia agoaspirativa

- L'agoaspirato trans-bronchiale (TBNA) ha una buona resa diagnostica per le lesioni centrali (68-91%), in particolare nei **tumori con prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale**, oppure nelle **lesioni ad ampia componente necrotica** in cui l'ago, oltrepassando la zona necrotica, può avere più possibilità di campionare cellule vitali.



Patil S et al. Transbronchial needle aspiration cytology (TBNA) in endobronchial lesions: a valuable technique during bronchoscopy in diagnosing lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (2014)



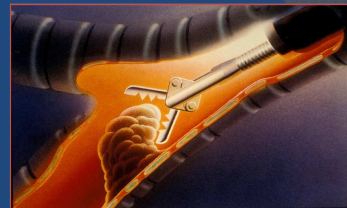
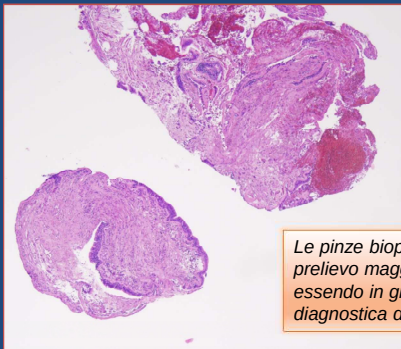
Agoaspirato transbronchiale: adenocarcinoma



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



❖ Prelievo endoscopico con pinze biottiche



Le pinze biottiche sono lo strumento di prelievo maggiormente utilizzato, essendo in grado di offrire una resa diagnostica dell'80% o superiore.

Linee guida Aiom 2013



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



- Nelle **lesioni periferiche**, la sensibilità diagnostica della broncoscopia varia ampiamente in relazione alle dimensioni della lesione e ai rapporti con le strutture bronchiali.
- L'**approccio agoaspirativo trans-bronchiale** alle lesioni periferiche localizzate **si deve sempre avvalere di un sistema di guida** che consenta all'operatore di centrare la lesione (**fluoroscopia, eco-endoscopia**).



TBNA sotto guida fluoroscopica-TC, l'ago dalla trachea (freccia curva) penetra in un linfonodo (freccia vuota)

- La broncoscopia è da considerarsi una **METODICA SICURA**, le complicanze (emorragia, pneumotorace) sono rare (0,5-5%)

Linee guida Aiom 2013

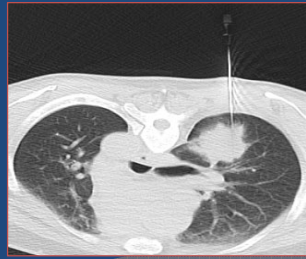


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Agoaspirato transtoracico

- Per lesioni periferiche non diagnosticabili con broncoscopia, l'impiego dell'**agoaspirato transtoracico**, sotto **guida radiologica** (preferibilmente **TC**), consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro >2 cm
- Può comportare alcune **complicazioni**:
 - 5% **emottoe**, in genere di modesta entità
 - 10-20% **pneumotorace**, di solito di lieve-moderata entità
- Controindicato in pazienti con enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi, polmone unico.



Prelievo sotto guida TC

<http://dx.doi.org/10.1186/s12930-015-0001-1>

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



Linee guida Aiom 2013

Resezione polmonare atipica (diagnostica)



- Può rendersi necessaria come strumento diagnostico nei casi in cui gli esami preoperatori non siano stati in grado di definire la lesione

- In questi casi lo specimen perviene spesso «a fresco» per consentire l'esame istologico **estemporaneo**



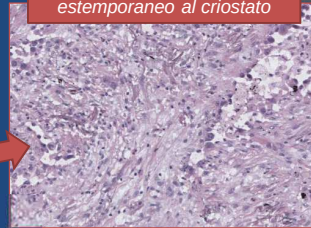
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



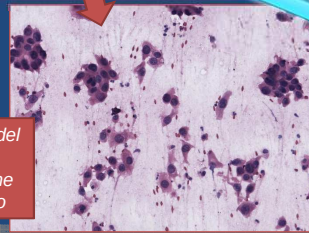
Esame estemporaneo



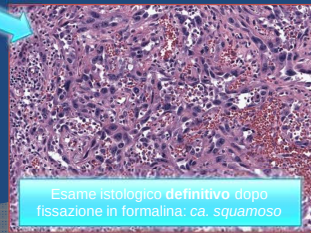
Esame istologico estemporaneo al criostato



«Sgrattamento» del nodulo con un vetrino per esame citologico rapido



Esame istologico definitivo dopo fissazione in formalina: ca. squamoso



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



Stadiazione clinica della neoplasia accertata

- Una volta accertata la diagnosi cito-istologica, occorre stabilire l'**estensione intra- ed extra-toracica** della neoplasia, al fine di definire la **stadiazione clinica** nel primario intento di ottenere una resezione radicale
- La definizione di estensione del parametro **T** deve essere ottenuta mediante **radiografia del torace, TC toracica e broncoscopia**

Linee guida Aiom 2013

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



Stadiazione TNM*: parametro T

T	Tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore fino a 3 cm senza coinvolgimento del bronco principale (a più di 2 cm dalla carena)
T1a	Tumore di dimensione massima non superiore a 2 cm
T1b	Tumore di dimensione massima tra 2 e 3 cm
T2	Tumore di dimensione massima tra 3 e 7 cm, oppure: coinvolgimento del bronco principale (a più di 2 cm dalla carena), infiltrazione della pleura viscerale , atelettasia o polmonite ostruttiva
T2a	Tumore di dimensione massima tra 3 e 5 cm
T2b	Tumore di dimensione massima tra 5 e 7 cm
T3	Tumore di dimensione massima superiore a 7 cm, oppure: invasione di parete toracica, diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio o bronco principale a meno di 2 cm dalla carena , oppure polmonite ostruttiva dell'intero polmone, oppure noduli tumorali separati nello stesso lobo
T4	Tumore che invade: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago o corpi vertebrali , oppure più noduli tumorali separati in un altro lobo dello stesso polmone

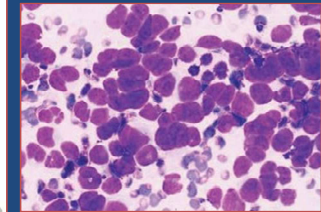
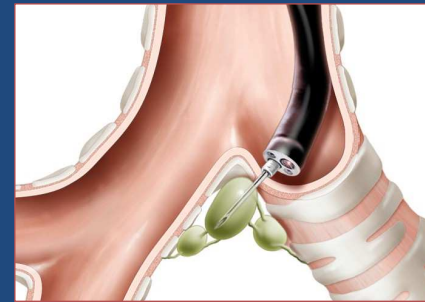
TNM classificazione dei tumori maligni, settima edizione, 2009



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



- La valutazione del coinvolgimento linfonodale (parametro N) deve essere eseguita tramite **TC (e/o RM e/o PET), agoaspirato transbronchiale e/o mediastinoscopia/videotoroscopia**



Agoaspirato su linfonodo della carena tracheale: metastasi di carcinoma a piccole cellule

Adossapaoa "3isoufep/dopuouindsuocagde /suafse #papuquajagauuuo tedra-snuuo www.rdu



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



Stadiazione TNM*: parametri N e M

N	Linfonodi regionali
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in linfonodi omolaterali peribronchiali e/o ilari e in linfonodi intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi in uno o più linfonodi omolaterali mediastinici e/o sottocarenali
N3	Metastasi in uno o più linfonodi mediastinici o ilari controlaterali, scalenici o sovraclaveari (da qualsiasi lato)

M	Metastasi a distanza
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Uno o più noduli tumorali separati in un lobo controlaterale ; tumore con noduli pleurici o versamento maligno pleurico o pericardico
M1b	Metastasi a distanza

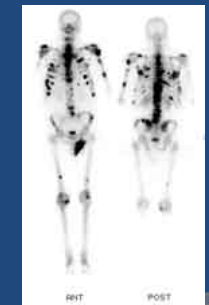
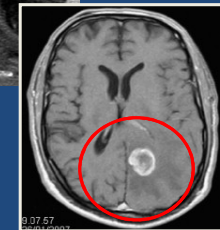
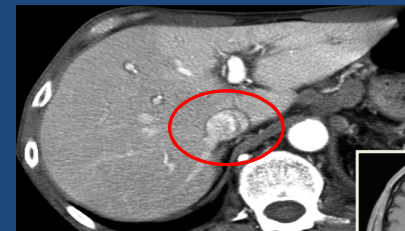
TNM classificazione dei tumori maligni, settima edizione, 2009



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

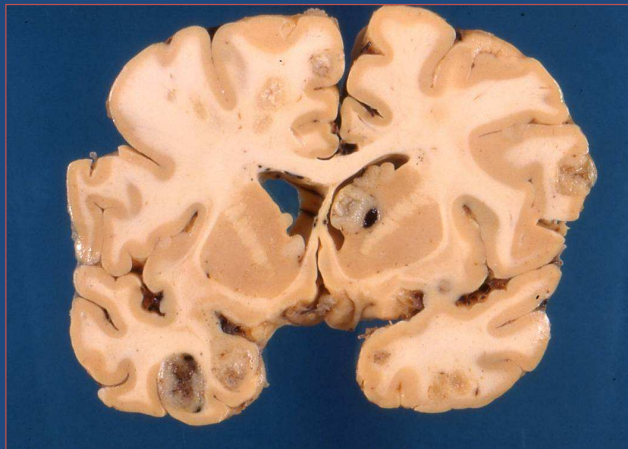


Ricerca strumentale di metastasi a distanza



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

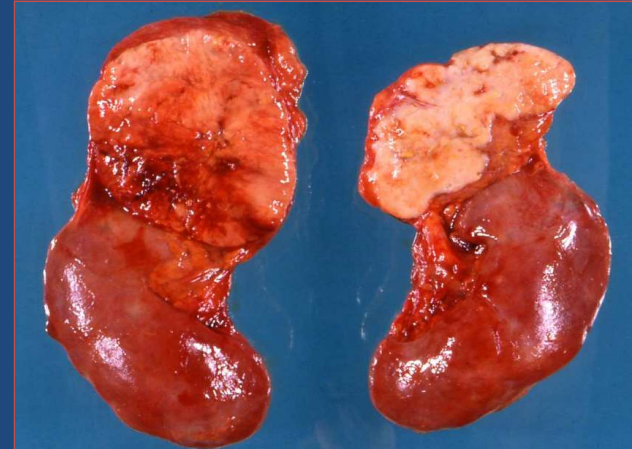




Metastasi cerebrale da carcinoma polmonare



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



Metastasi surrenale bilaterale da carcinoma polmonare



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



Metastasi epatiche multiple da carcinoma polmonare



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



Raggruppamento in stadi

UICC 7^a ed. 2009

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a o b	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a o b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1 o 2	N2	M0
	T3	N1 o 2	M0
	T4	N0 o 1	M0
Stadio IIIB	T4	N2	M0
	Qualsiasi T	N3	M0
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Malattia in
"stadio iniziale"

Malattia
avanzata



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



Trattamento

Il ruolo della **chirurgia radicale** è estremamente importante, in quanto rappresenta la terapia di scelta in grado di mirare ad una **guarigione completa** o di migliorare significativamente la prognosi.

CRITERI DI OPERABILITÀ

- Operabilità biologica:** prospettiva di radicalità in relazione allo stadio
- Operabilità anatomica:** minor volume di resezione necessario ad ottenere la radicalità
- Operabilità funzionale:** capacità respiratoria predetta utile a garantire una sufficiente funzionalità respiratoria

- La chirurgia **NON** è proponibile in pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, **presentino segni di malattia avanzata** (Versamento pleurico con citologia positiva, linfonodi controlaterali, s. della vena cava superiore, ecc....)
- Possibilità di **chemio-radioterapia neo-adiuvante** per rendere operabile un tumore (*downstaging linfonodale*)

Linee guida Aiom 2013



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



- Una resezione **radicale** è ritenuta tale quando si ottiene **l'asportazione di tutta la malattia visibile**, con **margini di resezione istologicamente negativi**, e se è stata eseguita una linfadenectomia ilo-mediastinica radicale o un sampling sistematico.
- L'**esame istologico intraoperatorio** può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione da eseguire.

Linee guida Aiom 2013



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



Interventi chirurgici

Il tipo di chirurgia dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo.

- Lesioni periferiche o dell'ilo lobare:
 - Lobectomia/bilobectomia**
- Lesioni centrali o coinvolgimento di più lobi:
 - Pneumonectomia**

La **sopravvivenza globale a 5 anni** dei tumori operati in modo radicale dipende dallo **stadio**, con valori di circa il 75% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB, mentre è del 35-40% nello stadio II.

Farjah F et al. – Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009 Apr;87(4):995-1004



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



Carcinoma polmonare a piccole cellule

- Sin dal momento della prima diagnosi il microcitoma è da considerarsi **malattia disseminata** e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla **chemioterapia**, anche in considerazione dell'**elevata chemiosensibilità** della neoplasia, è di fondamentale importanza.
- Le **risposte al trattamento** si osservano **precocemente** e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano nei pazienti che abbiano ricevuto una remissione completa precoce. **E estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo le prime 12 settimane di terapia.**
- Importante **instabilità genetica** della neoplasia:
 - Sviluppo di **resistenze multiple ai farmaci**
 - Effetto molto più scarso sulle riprese di malattia

Chirurgia solo in casi molto selezionati ed in stadio molto precoce (T1N0)



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



Irradiazione cranica profilattica

- L'incidenza delle **metastasi encefaliche** nel microcitoma è estremamente elevata.
- Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche al momento della diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle successivamente.



- In considerazione di ciò, è spesso utilizzata un'**irradiazione profilattica dell'encefalo** (PCI) come parte integrante delle strategie terapeutiche.



Aupérin A et al. – Prophylactic cranial irradiation for patient with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med* 1999;341:476-84



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



Carcinomi “non a piccole cellule”

- Una volta ottenuto lo specimen chirurgico, il ruolo del patologo è quello di:
 - Effettuare una **stadiazione patologica** (pTNM) della neoplasia
 - **Stabilire una diagnosi istologica definitiva di istotipo**
 - Identificare ulteriori caratteristiche intrinseche della neoplasia con valore prognostico (angioinvasione, necrosi, desmoplasia, ...)



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



PANEL IMMUNOISTOCHIMICO

	Carcinoma squamoso	Carcinoma neuroendocrino	Adenocarcinoma
CK 5/6	+	-	-
p63, p40	+	-	-
Citocheratina 7	-	+/-	+
TTF-1	-	+/-	+
Napsina-A	-	-	+
Cromogranina A	-	+	-
Sinaptofisina	-	+	-
CD 56	-	+	-



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



Perché tanti sforzi nella diagnosi e nelle classificazioni?

- In passato, tutti i carcinomi “non a piccole cellule” (NSCLC) erano raggruppati insieme senza la necessità di specificare l'istotipo specifico
- Questo era accettato perché non vi erano differenze nel trattamento



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



Recenti scoperte:

- **Mutazioni di EGFR e riarrangiamenti di ALK** (possibili bersagli per una **terapia specifica**) sono quasi esclusivi degli **adenocarcinomi**
- Tra i pazienti trattati con **pemetrexed**, quelli con **adenocarcinoma** rispondono meglio di quelli con carcinoma squamoso
- I pazienti con **carcinoma squamoso** rispondono meglio alla **gemcitabina**
- Il **carcinoma squamoso** è associato ad emorragie gravi, potenzialmente mortali, in pazienti trattati con **bevacizumab** (che è quindi controindicato in questi pazienti)

...



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



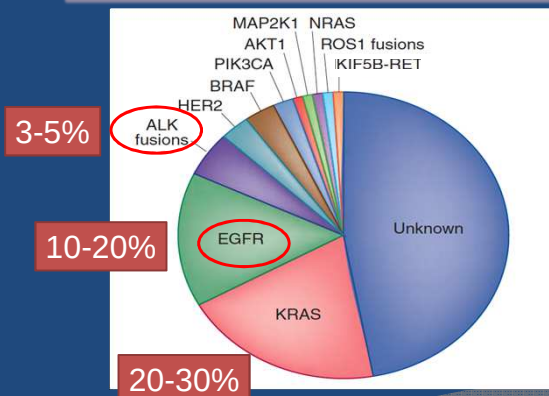
La definizione del **preciso istotipo**, anche su piccoli frammenti bioptici o materiale da prelievo citologico, è necessaria per **impostare il corretto trattamento!**



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



Mutazioni genetiche riconosciute nell'adenocarcinoma polmonare



Fernandez-Cuesta L, WCLC 2013
Pao W & Hutchinson KE, Nat Med 2012



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



Raccomandazioni AIOM e SIAPEC-IAP per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare

Aggiornamento Marzo 2014

A cura del Gruppo di Lavoro di AIOM e SIAPEC-IAP

AIOM: Nicola Normanno (Napoli), Andrea Ardizzone (Parma),
Lucio Crinò (Perugia), Cesare Gridelli (Avezzano),
Giorgio Scagliotti (Torino), Carmine Pinto (Bologna)

SIAPEC-IAP: Antonio Marchetti (Chieti), Massimo Barberis (Milano),
Claudio Clemente (Milano), Eugenio Maiorano (Bari),
Mauro Papotti (Torino), Giulio Rossi (Modena),
Gianluigi Taddei (Firenze), Gaetano De Rosa (Napoli)

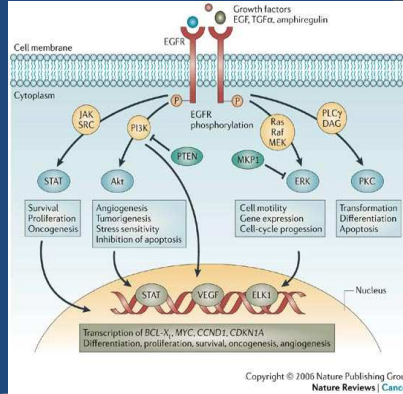


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Mutazioni di EGFR nei carcinomi polmonari non a piccole cellule

- Il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) è comunemente espresso sulla membrana delle cellule del carcinoma polmonare.
- EGFR è coinvolto nella trasduzione di segnali che regolano vari processi cellulari: **divisione, apoptosi, motilità, adesione.**
- Bloccando l'EGFR, i farmaci inibitori tirosin-chinasici **Gefitinib** ed **Erlotinib** contribuiscono a rallentare la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.



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



Farmaci a bersaglio contro EGFR

- Attualmente sono stati approvati dalla FDA per la terapia dell'adenocarcinoma due farmaci:

- **GEFITINIB (Iressa®)**
- **ERLOTINIB (Tarceva®)**



- È necessaria la presenza di **mutazione** del gene per EGFR (esoni 18, 19, o 21) perché i farmaci siano efficaci (*non è sufficiente l'iperespressione*).

Sequist LV et al. – Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 12:90-8, 2007

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



- Alcune mutazioni di EGFR sono associate all'efficacia degli inibitori della tirosin-chinasi, mentre altre sono correlate con la **resistenza** agli stessi farmaci.
- Le mutazioni più comuni tra quelle che inducono **sensibilità** ai farmaci sono le **delezioni** che eliminano i cinque aminoacidi ELREA nell'esone **19** e la **sostituzione** L858R dell'esone **21**. Queste alterazioni, insieme, rappresentano l'85-90% di tutte le mutazioni di EGFR nel NSCLC.

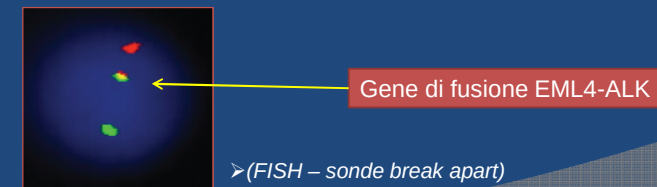
- La **sostituzione T790M** (esone 20) è la mutazione più frequente tra quelle che inducono la **resistenza** ai TKI

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



Riarrangiamenti del gene ALK

- Il 2-5% degli adenocarcinomi polmonari presenta una particolare **traslocazione** che risulta nel gene di fusione **EML4-ALK**
- Questo rappresenta il bersaglio del farmaco biologico Crizotinib (Xalkori®)
- Il gene di fusione EML4-ALK può essere identificato mediante FISH ...



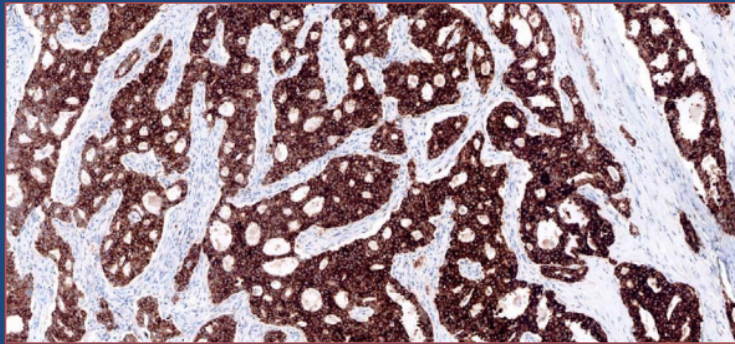
➤ (FISH – sonde break apart)

Crinò L – Initial phase II results with crizotinib advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;29

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



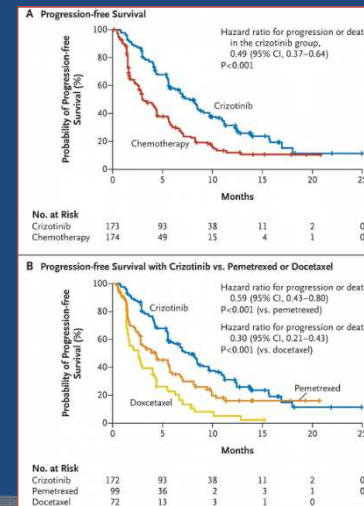
- ... o tramite immunoistochimica



<http://www.uclad.com/newsletters/ALK-LUNG-IHC-INTERPRETATION-GUIDE.pdf>



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



Shaw AT et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med* (2013); 386: 2385-94



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



Esistono delle caratteristiche morfologiche che correlano con la risposta agli inibitori di EGFR?

- Adenocarcinomi acinari o a crescita lepidica, NON mucinosi
- Adenocarcinomi solidi o con cellule ad anello con castone

Mutazioni EGFR

Traslocazione ALK

Maureen F et al. Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors Erlotinib and Gefitinib. *Arch Pathol Lab Med* - Vol 133, March 2009



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



Adenocarcinomi e abitudine al fumo ...

- Molte delle alterazioni genetiche dei **recettori tirosin-chinasici** (mutazioni di **EGFR**, traslocazioni di **ALK**, **RET**, **ROS1**) sono presenti prevalentemente negli **adenocarcinomi dei non fumatori** o dei deboli fumatori, mentre **altre mutazioni** (**KRAS**, **BRAF**) si trovano più spesso negli **adenocarcinomi di soggetti fumatori**.
- Queste associazioni non sono però assolute, quindi **una storia di fumo di sigaretta non è sufficiente per escludere i pazienti dalla ricerca di specifiche alterazioni genetiche**



Pur trattandosi di adenocarcinomi polmonari, sono probabilmente tumori biologicamente differenti!

Sun S et al. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer* (2007); 7: 778-90



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



Sviluppo secondario di resistenza agli inibitori tirosinchinasici

- La terapia a bersaglio con gefitinib/erlotinib nei tumori EGFR-mutati e con crizotinib nei tumori con la traslocazione EML4-ALK ha dimostrato notevoli miglioramenti clinicamente significativi nei tassi di risposta, PFS e qualità della vita comparata con la chemioterapia standard.

Shaw AT et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20; 368(25):2385-94.

- Sfortunatamente, questo successo terapeutico è invariabilmente temporaneo in quanto **tutti i pazienti sviluppano poi resistenza alle terapie attualmente in uso**

- In più della metà dei tumori studiati è stata individuata una **seconda mutazione puntiforme di EGFR (T790M, esone 20)**. Questa seconda mutazione si pensa possa riattivare la via di segnalazione di EGFR aumentando l'affinità del recettore per ATP rispetto ai farmaci.

Yun CH et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Feb 12; 105(6):2070-5.

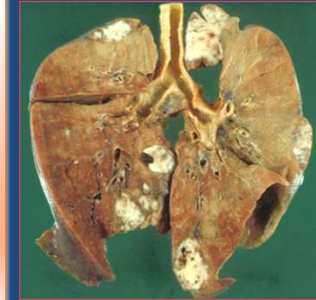


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Metastasi al polmone da neoplasie di altre sedi

- Le neoplasie di più comune riscontro nei polmoni
- Per diffusione linfatica, ematica o per invasione diretta da organi adiacenti
- Sedi di origine più frequenti:
 - Polmone (omo- o controlaterale)
 - Mammella
 - Tratto gastrointestinale
 - Prostata
 - Ovaio



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



Quadro tipico: multipli noduli di diverse dimensioni disseminati in tutti i lobi polmonari



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



Metastasi polmonare da carcinoma mucinoso

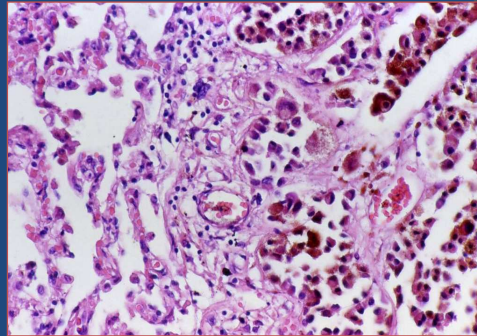
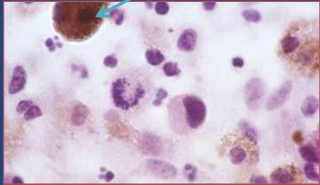


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



- ◉ In certi casi i dati clinici e morfologici sono sufficienti a definire la diagnosi ...

Depositi di melanina nelle cellule neoplastiche



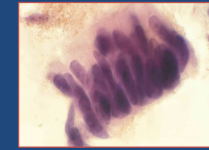
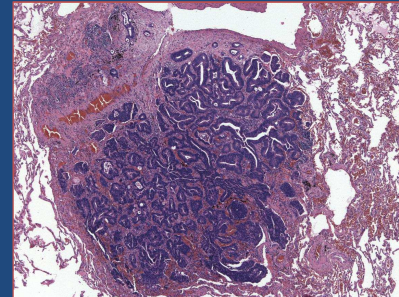
Metastasi polmonare da melanoma



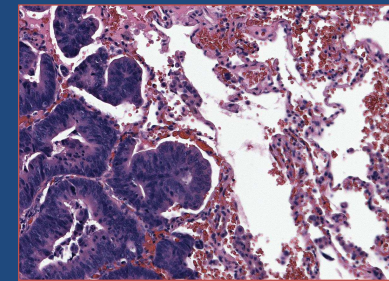
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Paziente con cancro del retto operato 1 anno fa, comparsa di noduli polmonari



TBNA su lesione polmonare



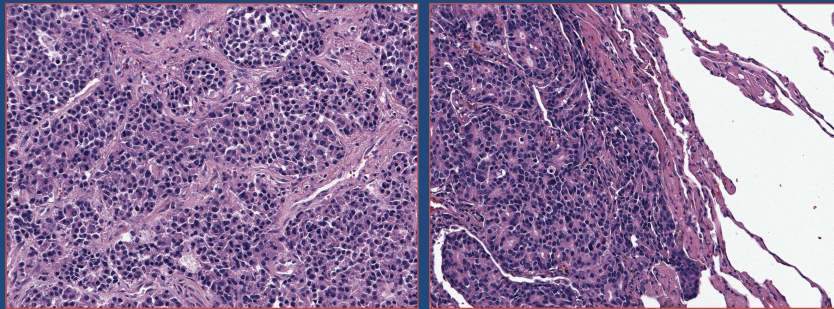
Metastasi polmonare da carcinoma del retto



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



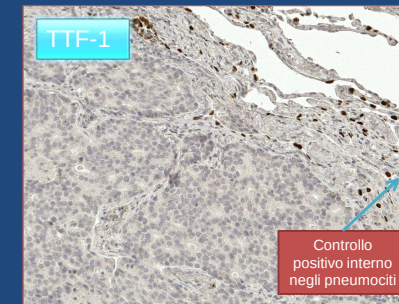
- ◉ ... altri casi possono richiedere l'immunoistochimica per supportare/confermare la diagnosi



Nodulo polmonare singolo in paziente con carcinoma mammario in anamnesi

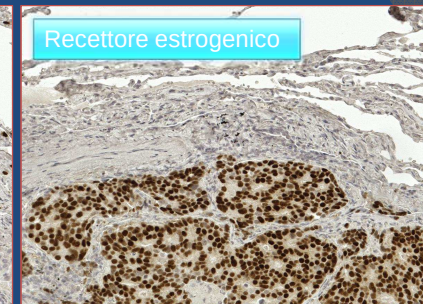


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



TTF-1

Controllo positivo interno negli pneumociti



Recettore estrogenico

Metastasi polmonare di carcinoma della mammella



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



Altre neoplasie primitive del polmone

- Carcinoide
- Carcinoma sarcomatoide
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoido-cistico
- Sarcomi (angiosarcoma, condrosarcoma, emangiopericitoma, fibrosarcoma ...)
- Neoplasie ematologiche



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

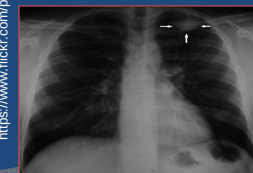


Carcinoide polmonare

- Neoplasia che origina dalle cellule neuroendocrine
- Sede centrale o periferica (*coin lesion*)
- Comportamento generalmente poco aggressivo
- Può causare una “sindrome da carcinoide”, legata all’ipersecrezione di peptidi vasoattivi (*abbastanza raro*)



Carcinoide centrale



Carcinoide periferico

https://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology

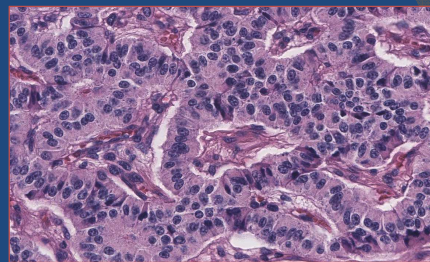


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Carcinoide polmonare

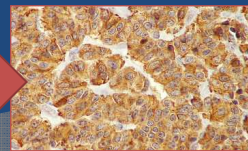
- Cellule monomorfe con nucleo rotondeggiante e cromatina “a sale e pepe”, disposte a formare trabecole, nidi e “rosette”.



Immunoistochimica:

- Cromogranina-A +
- Sinaptofisina +
- CD 56 +

Cromogranina-A



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



Neoplasie neuroendocrine del polmone (W.H.O. 2015)

- Carcinoide [0-2 mitosi/HPF]
- Carcinoide atipico [3-10 mitosi/HPF]
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Il carcinoide “TIPICO” è comunque una neoplasia maligna, in grado di dare metastasi, seppur in una ridotta percentuale di casi

... Molti patologi preferiscono la dicitura **CARCINOMA neuroendocrino** (ben differenziato, moderatamente differenziato, poco differenziato), piuttosto che **CARCINOIDE**.



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

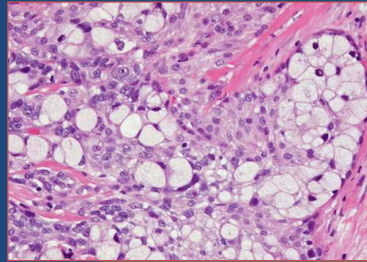


Carcinomi “simil-ghiandole salivari”

- Morfologicamente identici alle rispettive controparti delle ghiandole salivari

Carcinoma mucoepidermoide

- 1% dei carcinomi primitivi del polmone
- Origina dalle ghiandole sottomucose bronchiali
- Composto da cellule mucipare, squamoidi e intermedie
- Alto o basso grado in base alla percentuale di aree solide, al grado di atipia, mitosi e necrosi



P. T. Cagle, Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, ed. 2005

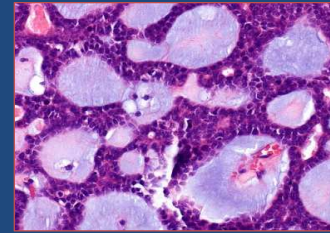


Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore

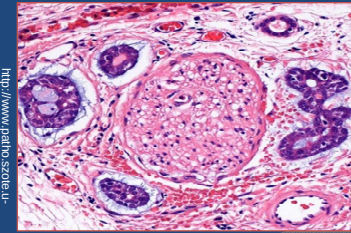


Carcinoma adenoido-cistico

- Raro
- Crescita esofitica endobronchiale
- Pattern di crescita solitamente cribriforme, talora tubulare o solido
- Lenta crescita, ben circoscritto
- Può avere invasione perineurale



Architettura cribriforme



Invasione perineurale

P. T. Cagle, Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, ed. 2005



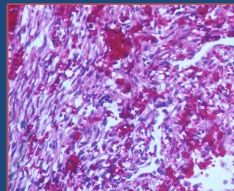
Prof. Fabrizio Zancanati – Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT, tutti i diritti riservati all'autore



Sarcomi

- *I sarcomi primitivi del polmone sono molto rari; la maggior parte dei sarcomi nei polmoni sono il risultato di metastasi per via ematica da sarcomi di altre sedi.*

- Sarcoma dell'arteria e della vena polmonare (angiosarcomi)
- Emangioendotelioma epitelioido
- Sarcoma di Kaposi
- Emangiopericitoma
- Fibrosarcoma
- Condrosarcoma
- Leiomioma
- ...



Sarcoma di Kaposi polmonare

P. T. Cagle, Color Atlas and Text of Pulmonary Pathology, ed. 2005



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

