

INCONTRO CON GLI ESPERTI XIV EDIZIONE

**APPROPRIATEZZA
DELL'IMAGING
NELLA DIAGNOSTICA
E RADIOTERAPIA
DEI TUMORI
GASTROINTESTINALI**

Presidente Onorario

**Prof. Giampiero
AUSILI CÉFARO**

Presidenti del Congresso

**Prof. Antonio
Raffaele COTRONEO**

**Prof. Domenico
GENOVESI**

**23 e 24
FEBBRAIO 2017**

Sala Convegni Ce.S.I.
Fondazione Università
"G. d'Annunzio" Chieti-Pescara
Via Luigi Polacchi, 11 Chieti Scalo



Appropriatezza in Anatomia Patologica nei Tumori dello Stomaco

Domenico Angelucci

U.O. Anatomia Patologica Ortona (CH)

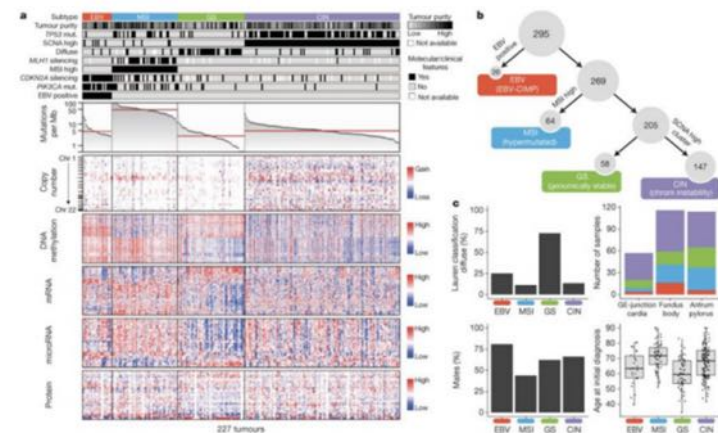
Chieti – 23 febbraio 2017



Classificazione molecolare TGCA

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione delle neoplasie gastriche in relazione ad un ampio studio molecolare su oltre 290 tumori primitivi dello stomaco nell'ambito del *Cancer Genome Atlas Research Network*. I risultati consentirebbero di individuare 4 sottogruppi:

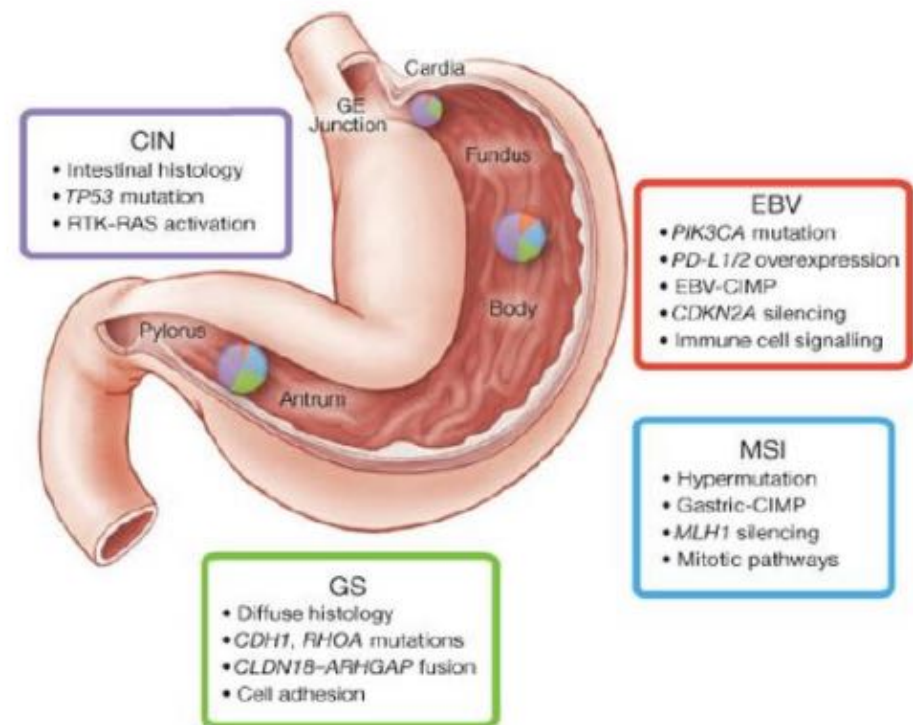
- 1. tumori positivi per EBV (Epstein-Barr Virus),**
- 2. tumori con instabilità dei microsatelliti (definiti ipermutati, hypermutated),**
- 3. tumori genomicamente stabili (GS, genomically stable),**
- 4. tumori con instabilità cromosomica (CIN, Chromosomal INstability).**

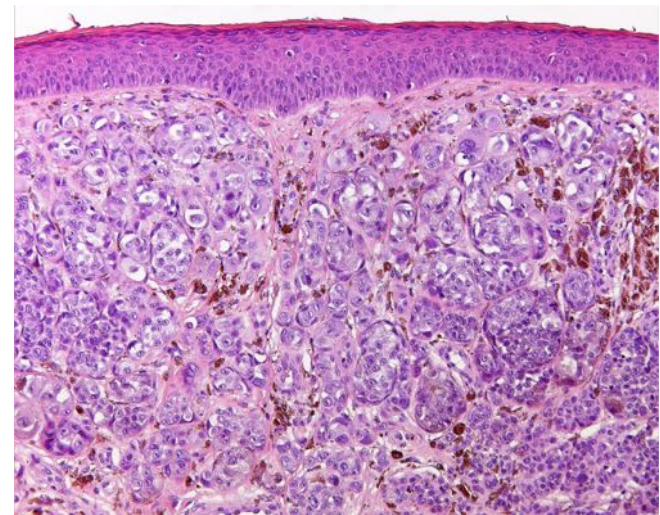
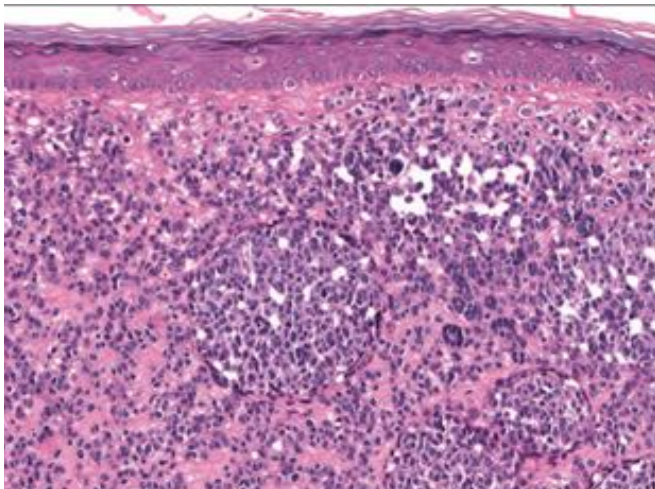
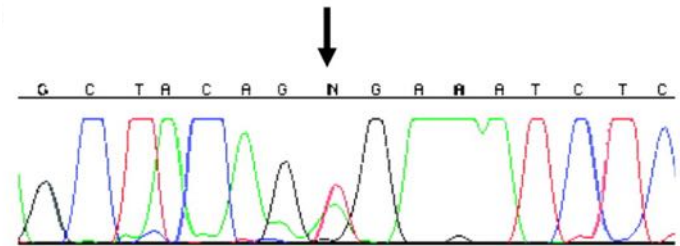
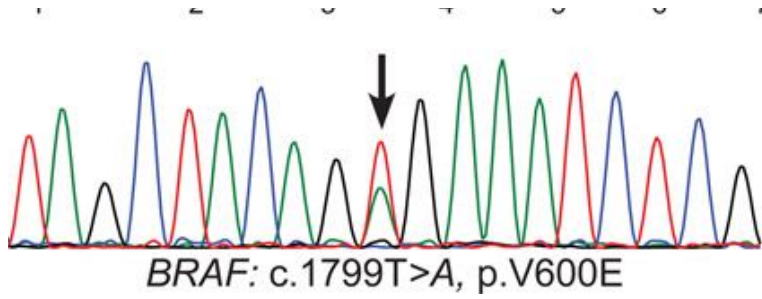


Classificazione molecolare TGCA

Questi sottogruppi differiscono non solo per l'assetto biomolecolare, ma anche per numerose varianti clinico-patologiche (sede, età di insorgenza, istotipo predominante) e potrebbero suggerire un approccio terapeutico diverso basato su diversi target attivati.

Naturalmente al momento attuale questa classificazione non riveste alcun ruolo nella pratica clinica, ma rappresenta esclusivamente una importante area di ricerca.





Appropriatezza in Anatomia Patologica nei Tumori dello Stomaco

- La corretta comunicazione/cooperazione tra Clinico, Endoscopista, Radiologo e Patologo garantisce la migliore accuratezza diagnostica
- I referti istologici nel carcinoma gastrico consentono:
 - La definizione diagnostica
 - La valutazione prognostica
 - La scelta del trattamento (medico, chirurgico) più appropriato



CAMPIONE BIOPTICO



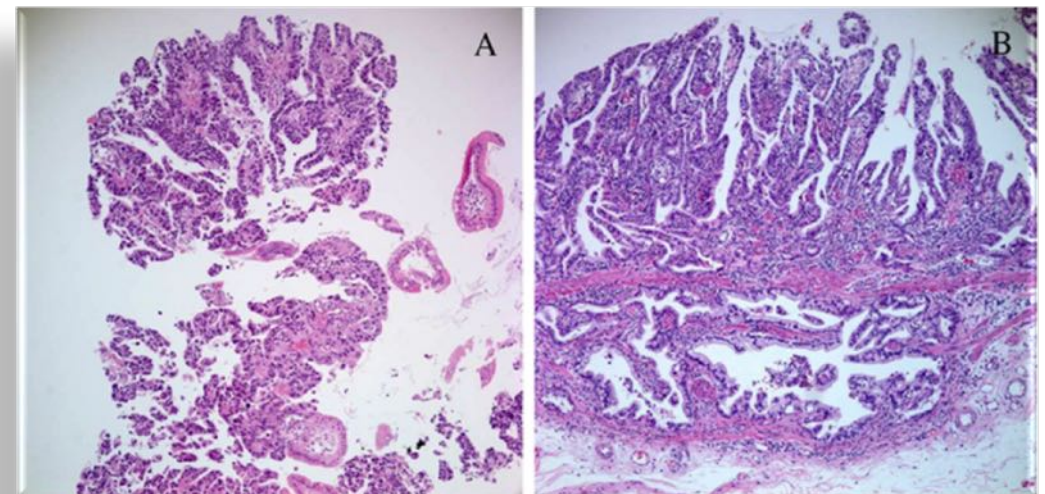
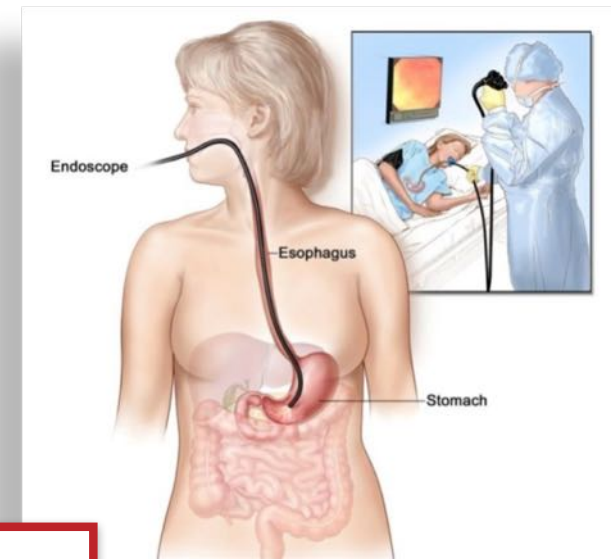
PRELIEVI BIOPTICI

Disturbi dispeptici,
pienezza post-prandiale,
dolore epigastrico,
dimagrimento, anoressia

Follow-up
endoscopico in
gastrectomizzato

Prelievo bioptico per
altra patologia

**Diagnosi
Istologica di
Carcinoma
gastrico**



Prelievi bioptici

- La marcata eterogeneità intralesionale dei carcinomi gastrici impone plurimi campionamenti.
- Adeguato prelievo bioptico di almeno 6 frustoli in zone diverse del tumore.
- I campioni devono giungere in formalina.
- Tempo di fissazione massimo: 24 ore (per non compromettere eventuali indagini IHC).

I dati desunti dall'esame istologico delle piccole biopsie non devono essere assunti come rappresentativi dell'intera neoplasia

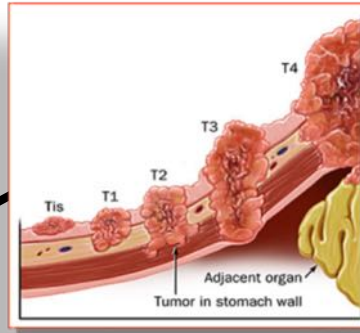


Report istologico

biopsie endoscopiche e mucosectomia

- Confermare/escludere diagnosi di carcinoma specie nel contesto di lesioni ulcerative
- In caso di carcinoma specificare:
 - Tipo istologico (sec. Lauren e/o sec. WHO)
 - Grading
 - Eventuale invasione vasculo-linfatica e perineurale
 - Determinazione status HER2 (malattia localmente avanzata e metastatica)
 - Stato dei margini profondo e mucoso laterale
(non valutabile / indenne / interessato da ca invasivo / interessato da ca in situ / interessato da displasia di basso o alto grado)

Caratteristiche morfologiche neoplasia



EARLY GASTRIC CANCER (EGC)

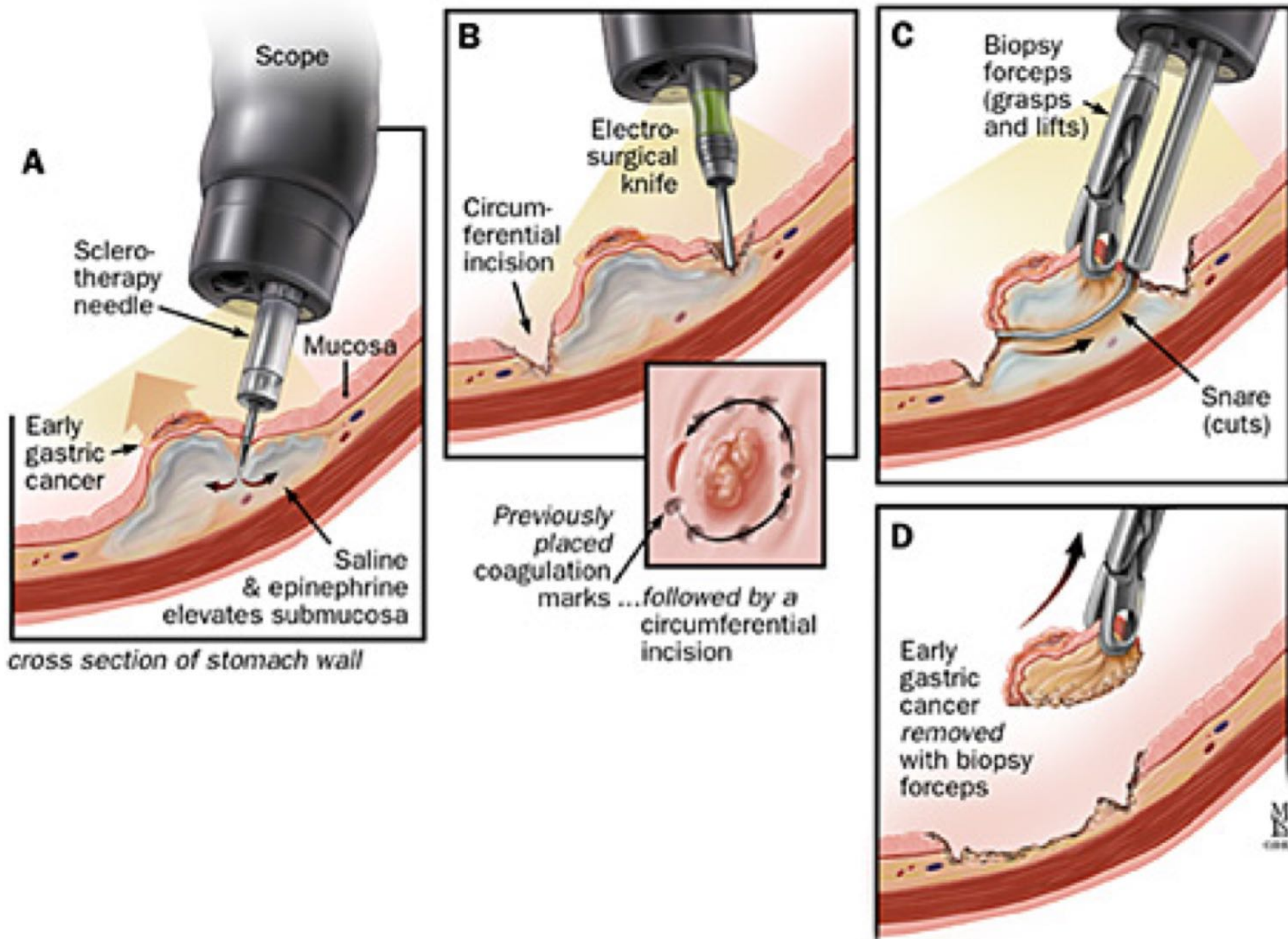
Confinato alla mucosa o che infiltra
la sottomucosa indipendentemente
dalla presenza di metastasi
linfonodali

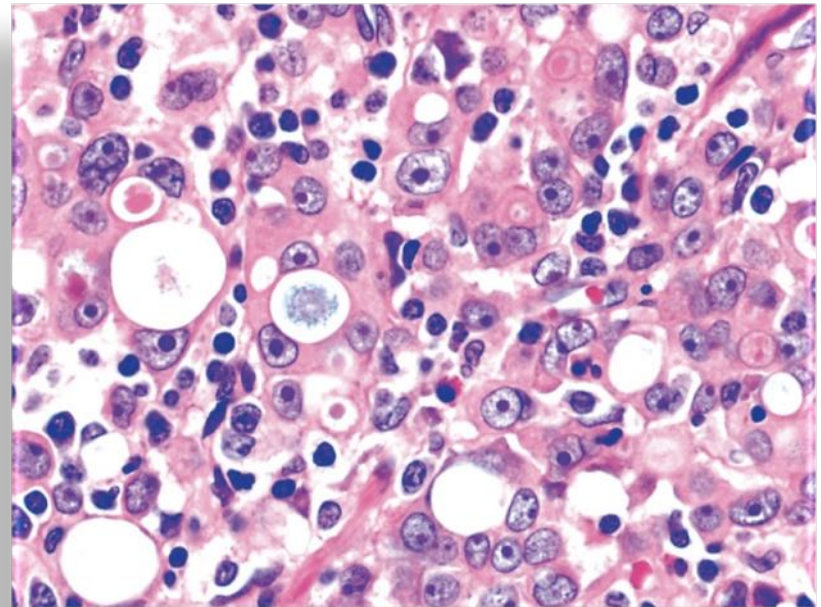
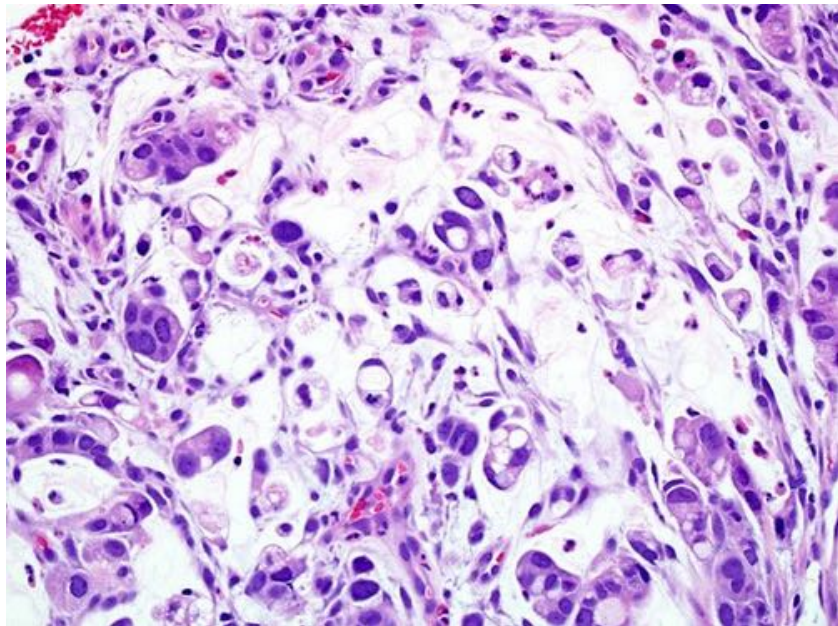
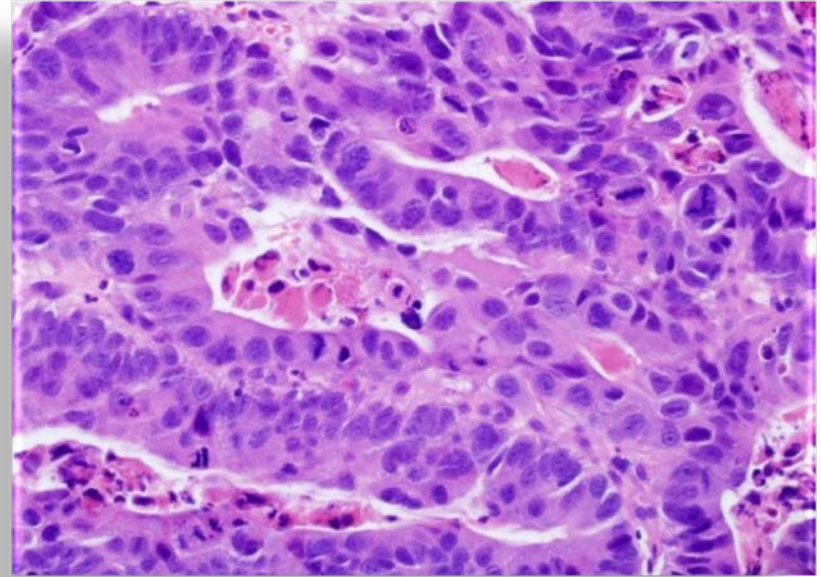
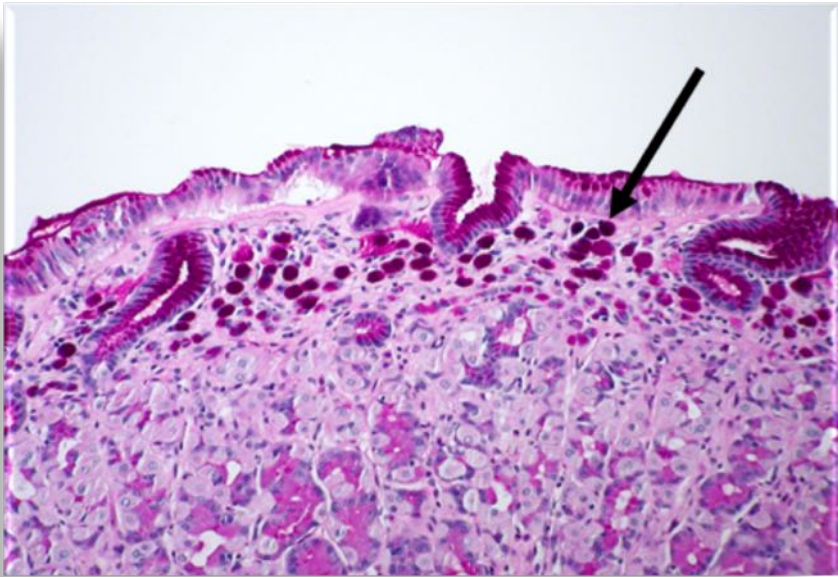
prognosi migliore

ADVANCED GASTRIC CANCER

Oltre la sottomucosa

prognosi peggiore





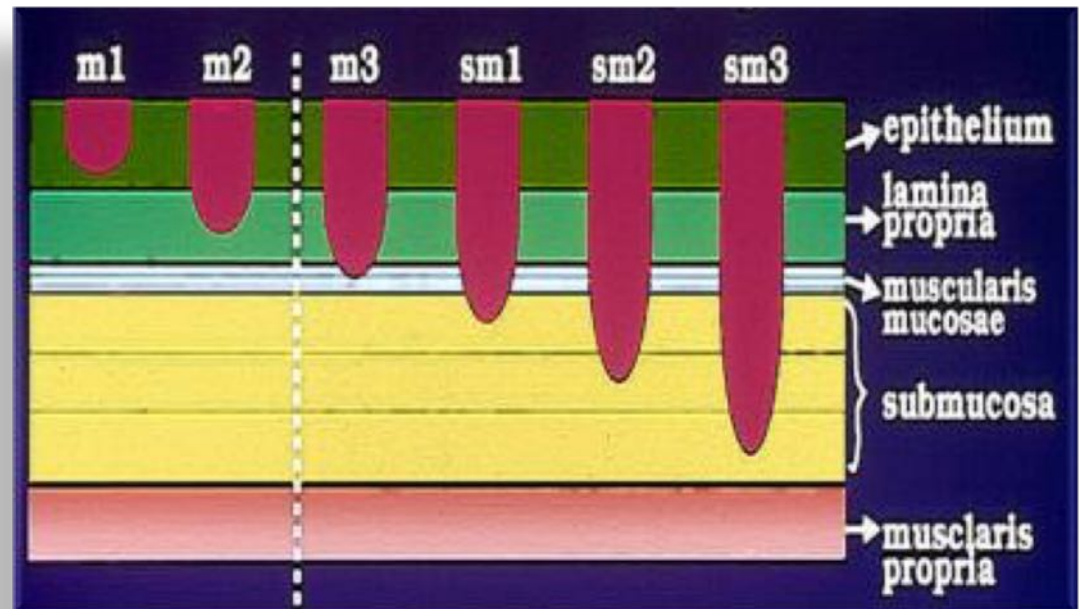
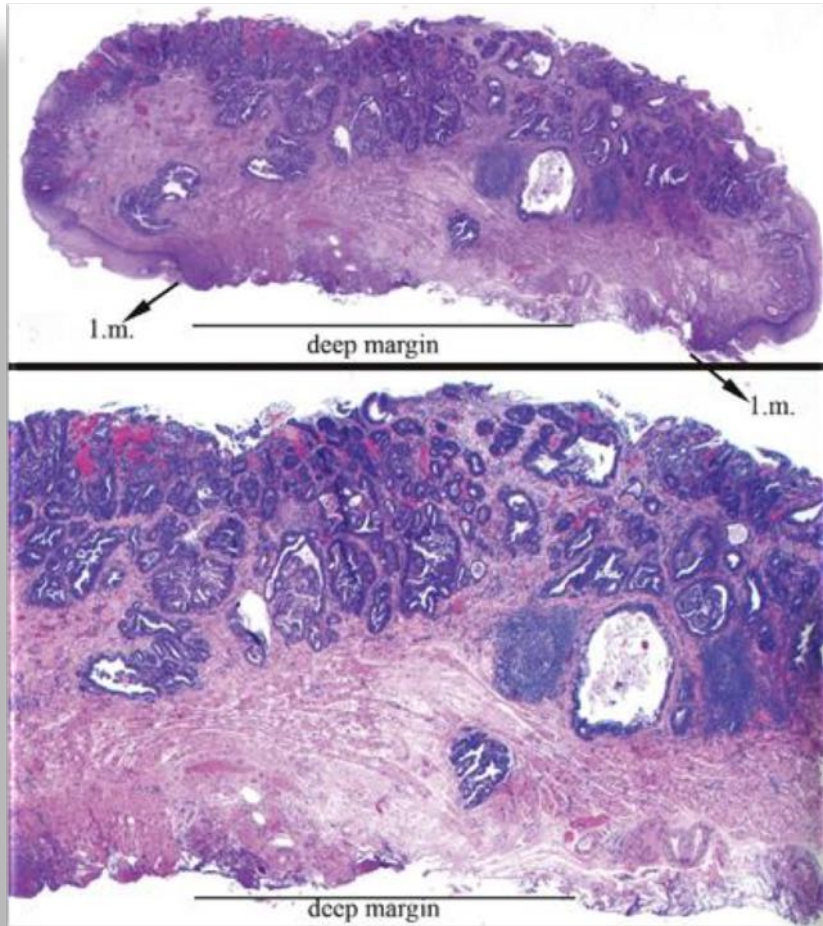
Treatment modalities for early gastric cancer

Jesús Espinel, Eugenia Pinedo, Vanesa Ojeda, Maria Guerra del Rio

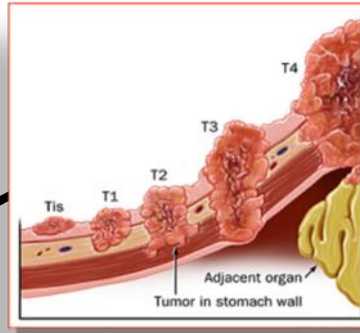
Table 1 Treatments options in a patient with early gastric cancer

Histology	Mucosal cancer				Submucosal cancer		
	≤ 10 mm (flat/depressed)	≤ 20 mm > 20 mm (No ulceration)	≤ 30 mm > 30 mm (Ulceration)	Into the upper third (≤ 30 mm)	Into the middle third (any size)		
Intestinal type	EMR	EMR	ESD	ESD	Surgery	ESD	Surgery
Diffuse type	Surgery ESD ¹	Surgery	Surgery	Surgery	Surgery	Surgery	Surgery

¹Treatment option if the patient decline surgery. EGC: Early gastric cancer; EMR: Endoscopic mucosal resection; ESD: Endoscopic submucosal dissection.



Caratteristiche morfologiche neoplasia



EARLY GASTRIC CANCER (EGC)

Confinato alla mucosa o che infiltra la sottomucosa indipendentemente dalla presenza di metastasi linfonodali

prognosi migliore

ADVANCED GASTRIC CANCER

Oltre la sottomucosa

prognosi peggiore

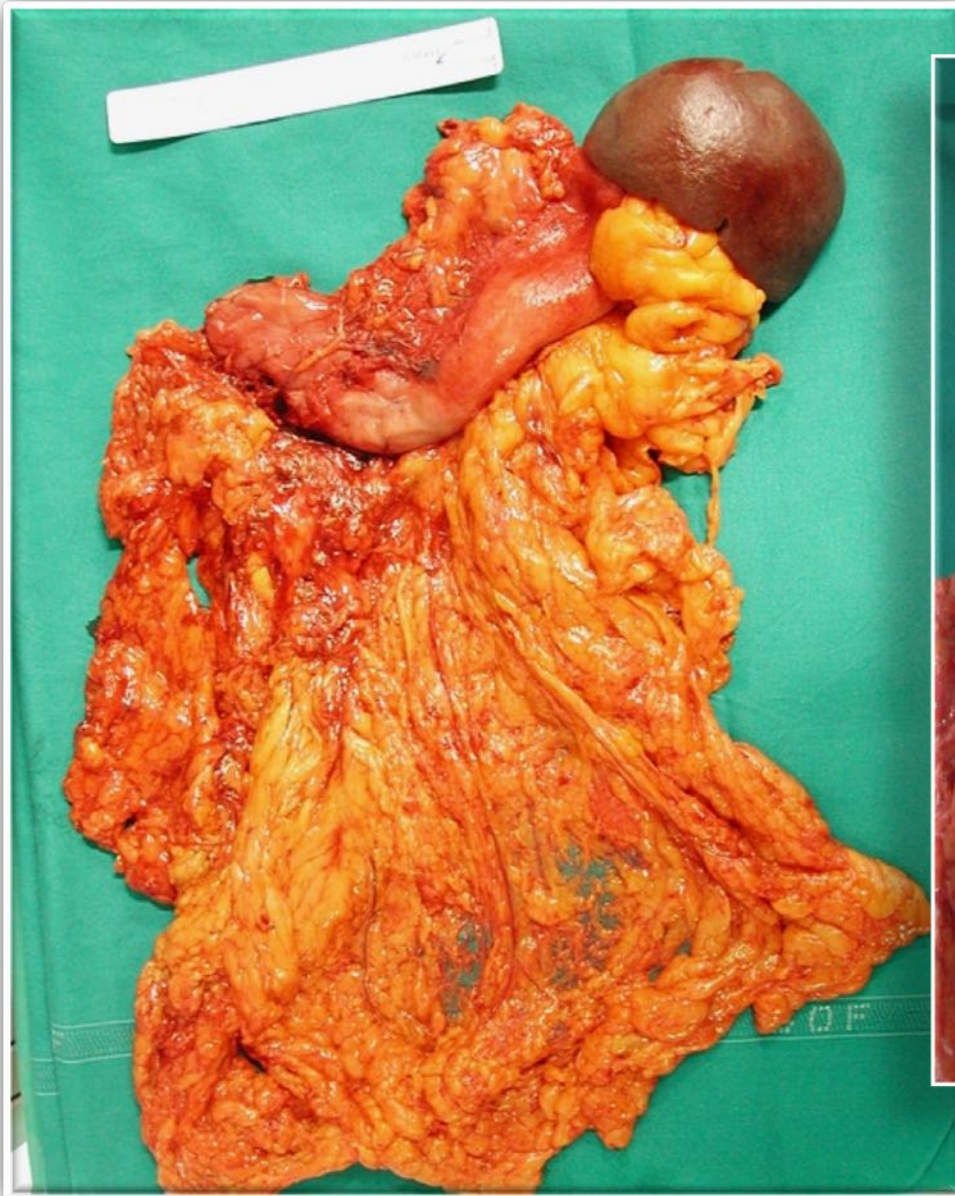
Stadiazione pre-operatoria

- Il reperto di metastasi di organo (comprese quelle peritoneali) è considerato cM1; reperto che dovrebbe essere confermato dalla diagnosi istologica/citologica
- Metastasi evidenziate laparoscopicamente comportano lo stadio cT, cN, cM1
mentre
- **il washing peritoneale positivo, pur in assenza di evidenza laparoscopica di metastasi, è stadiato come cT, cN, pM1**

CAMPIONE OPERATORIO



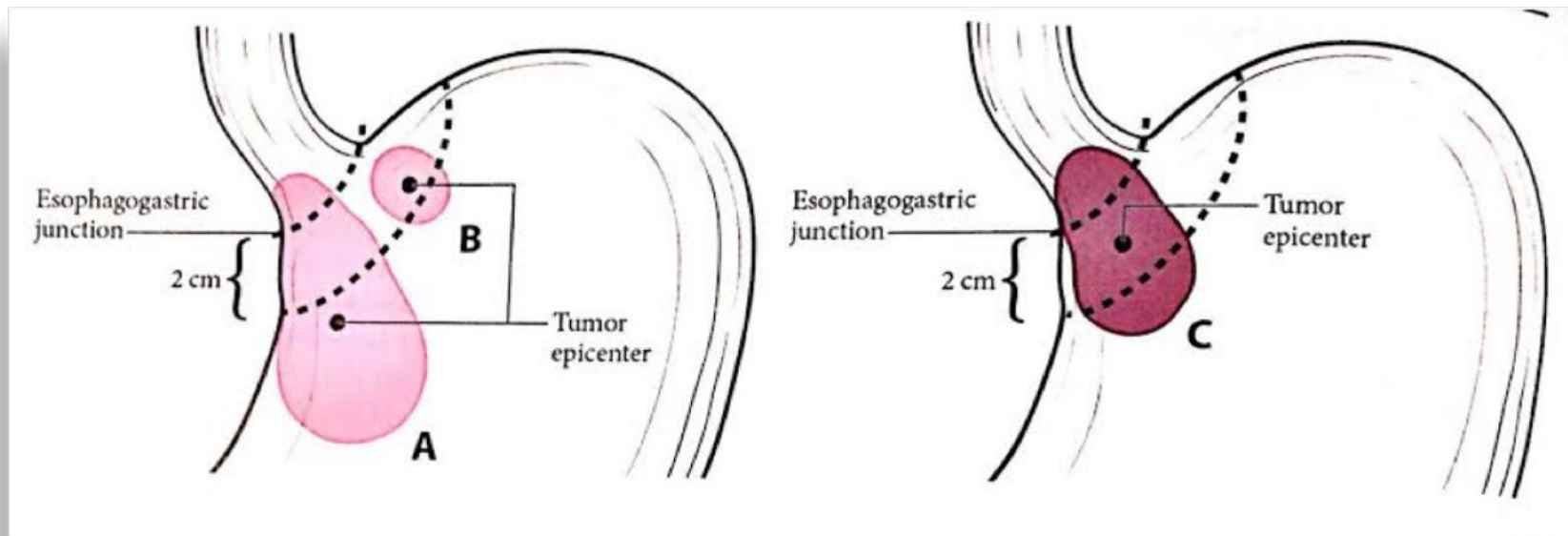
Esame macroscopico campione



Carcinoma avanzato campionamento

- Margini di exeresi prossimale e distale
- Almeno 4 blocchetti della neoplasia
 - massima profondità di invasione
 - punto di passaggio mucosa indenne
 - caratteristiche istopatologiche
- **Chinatura peritoneo sovraneploplastico (infiltrazione sierosa pT4a)**
- Tessuto di background (gastrite H.Pylori positiva, atrofia, displasia)
- CHT neoadiuvante:
 - reperi sulla sede della neoplasia
 - almeno 5 blocchetti

Sede gastrica o esofagea?



Giunzione Gastro-Esofagea;

2 cm;

Epicentro tumorale

Esame macroscopico neoplasia

- Distanza dai margini di exeresi prossimale e distale (radicalità dell'intervento)

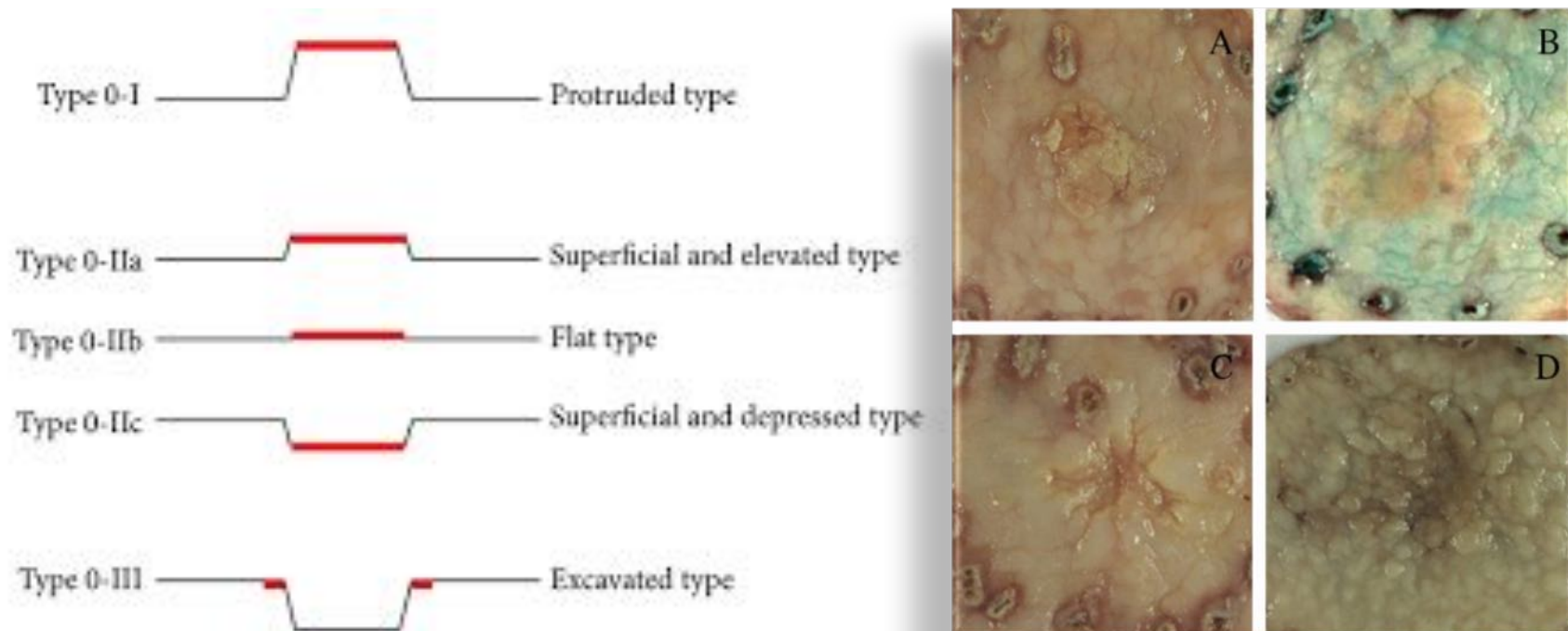
Surgical margin for cancer surgery from the literature sources.

Anatomic site	Surgical margin	Authors
Esophagus	0.1 cm	Chan et al ¹¹
Gastroesophageal junction	5 cm	Barbour et al ¹⁶
Stomach (proximal end)	2–4 cm	Tsujitani et al ¹⁵
Colon	3 cm	Shimada et al ³⁴
Rectum	1–2 cm	Bujko et al, ¹⁰ Moore et al ³⁵

La distanza $\leq 1\text{mm}$ della neoplasia da un margine definisce il coinvolgimento del margine stesso

Esame macroscopico EGC

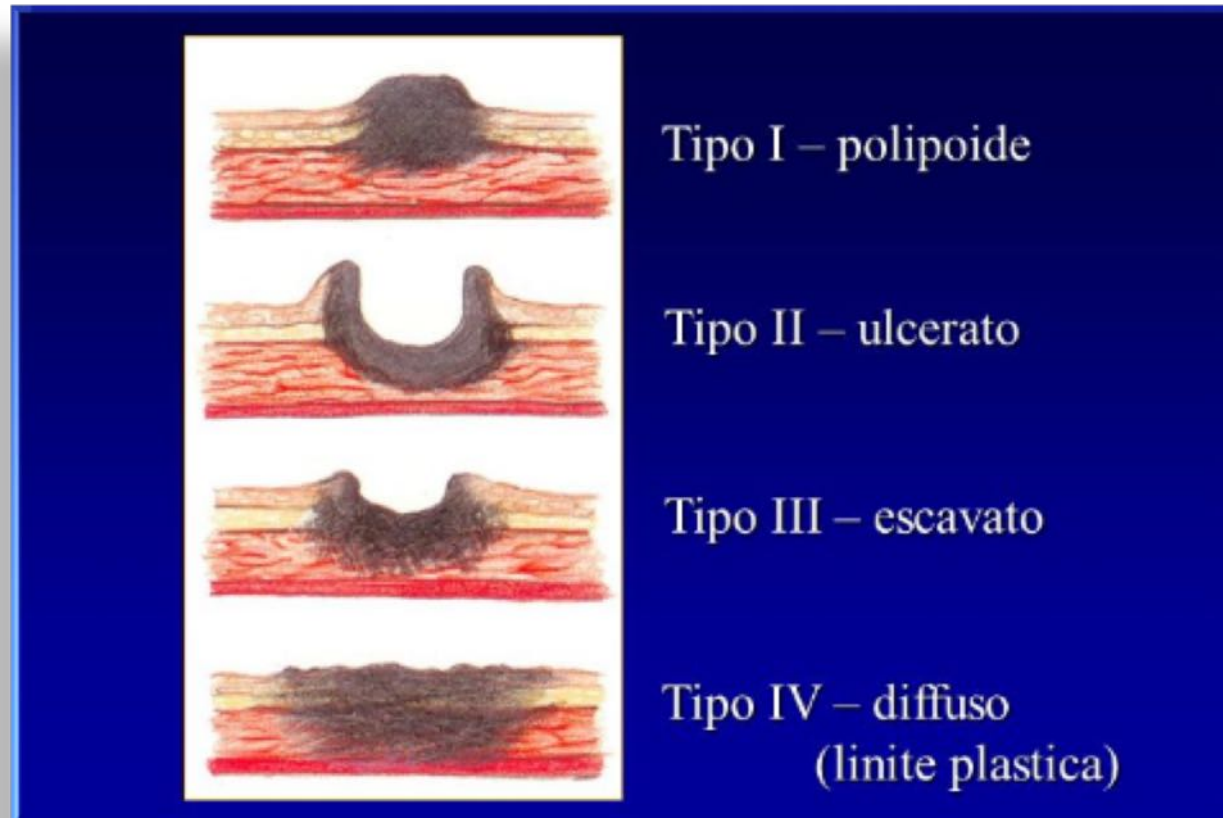
La sua classificazione si riferisce al suo aspetto superficiale come definito da una classificazione macroscopica endoscopica proposta dalla Japanese Gastroenterological Endoscopic Society (JGES)



L'aspetto macroscopico correla in qualche misura con l'istotipo ma non fornisce alcuna informazione prognostica.

Carcinoma avanzato

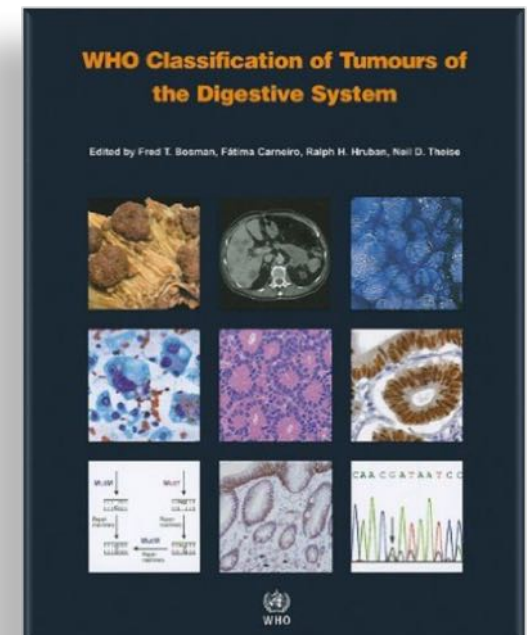
Classificazione macroscopica di Bormann



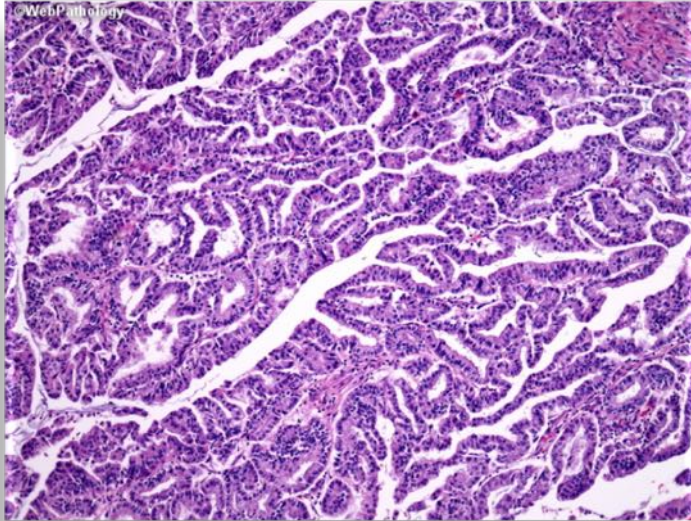
L'aspetto macroscopico correla in qualche misura con l'istotipo, **ma non fornisce informazioni prognostiche**

Classificazione WHO 2010

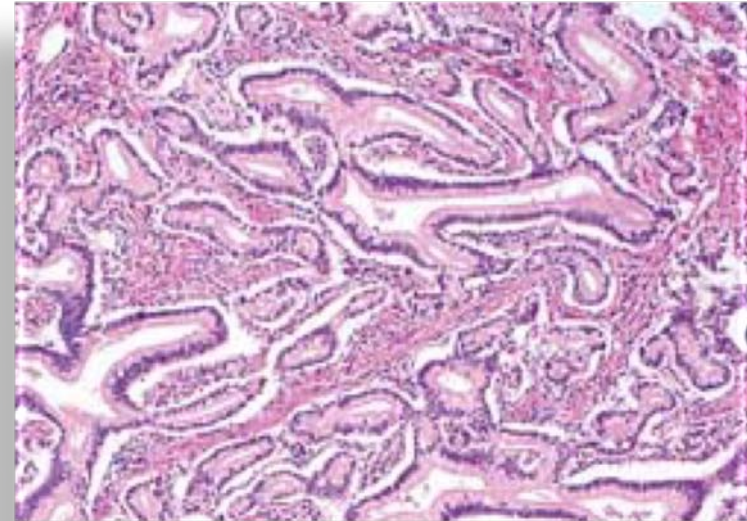
- **Adenocarcinoma**
 - Adenocarcinoma papillare
 - Adenocarcinoma tubulare
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma poco coesivo (comprendente il “signet ring cell carcinoma” e altre varianti)
 - Adenocarcinoma misto
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma a stroma linfoide (midollare)
- Adenocarcinoma epatoide
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma indifferenziato



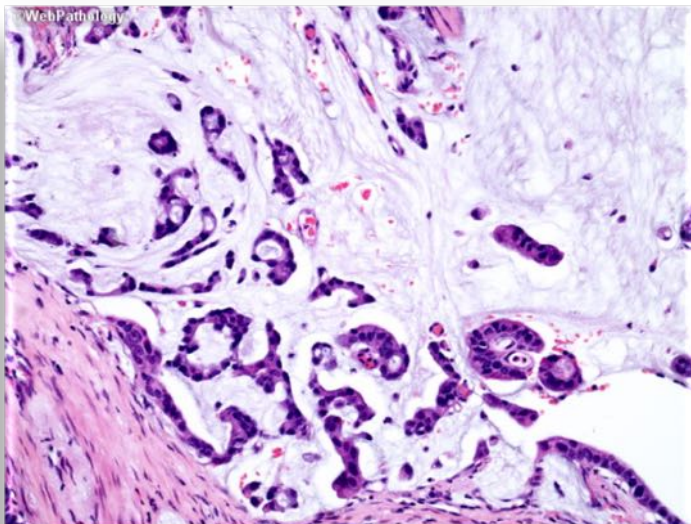
Classificazione WHO 2010



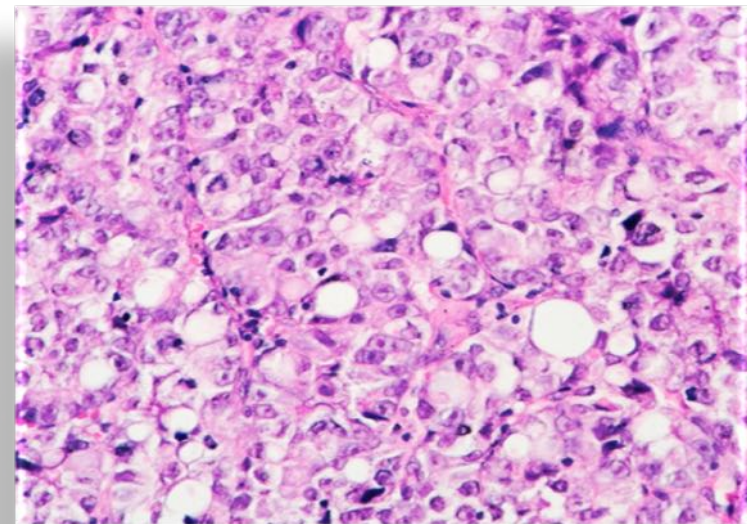
Adenocarcinoma papillare



Adenocarcinoma tubulare



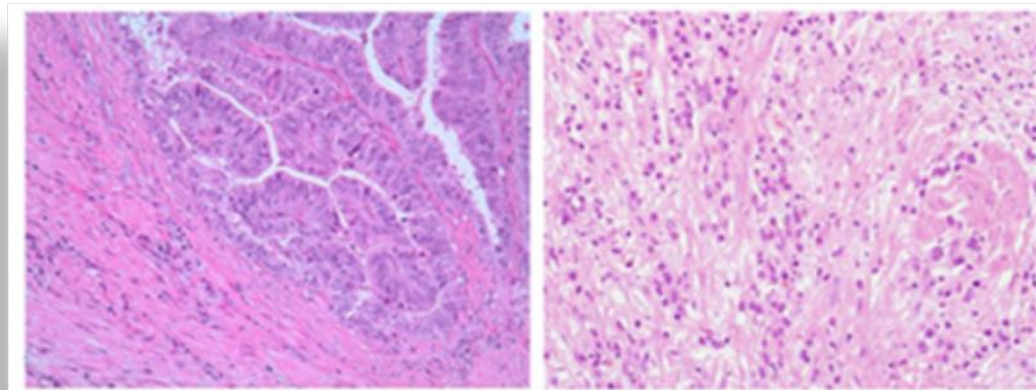
Adenocarcinoma mucinoso



Adenocarcinoma signet ring cells

Classificazione istologica sec. Lauren

- Molto semplice e diffusa
- Divide il carcinoma gastrico in forma intestinale (comprende i ca papillari, tubulari e mucinosi ben differenziati della classificazione WHO) e forma diffusa
- Le neoplasie che presentano entrambe le due caratteristiche vengono definite forma mista



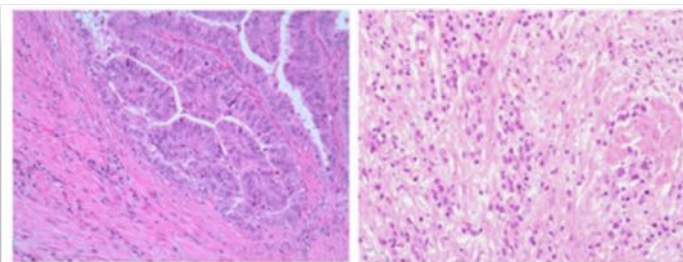
Classificazione istologica sec. Lauren

Adenocarcinoma di tipo intestinale

- Lesione organizzata in strutture ghiandolari ben differenziate con pattern prevalentemente espansivo
- Preceduto da precancerosi
- Diffusione metastatica epatica
- Più frequente
- Età avanzata (>40 aa)
- Prevalente localizzazione antrale/cardiale
- Prognosi migliore
- Aree ad elevato rischio

Adenocarcinoma di tipo diffuso

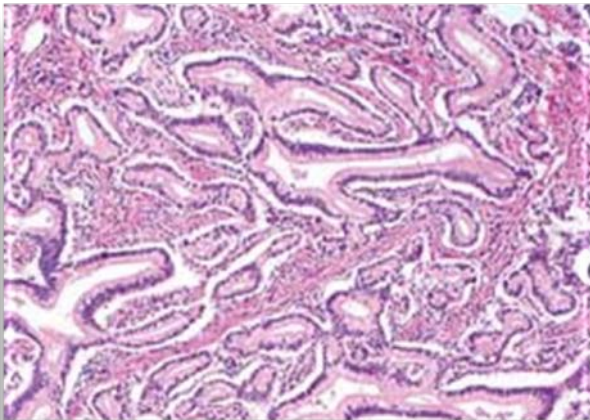
- Lesione costituita da cellule non coese che mostrano un pattern infiltrativo
- No precancerosi
- Diffusione peritoneale
- Meno frequente
- Età giovanile
- No localizzazione prevalente
- Prognosi peggiore
- Prevalenza sovrapponibile in tutto il mondo



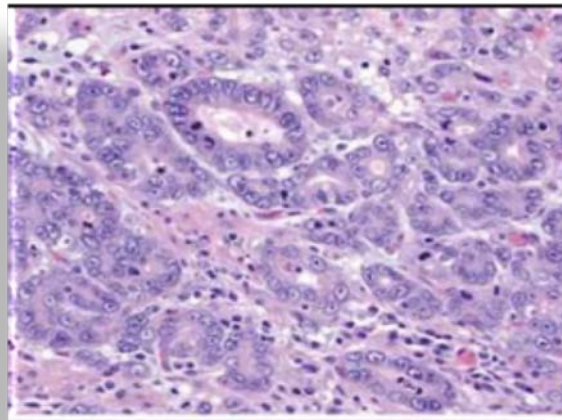
Grading

- Fattore prognostico indipendente
- Considerare la neoplasia del grado di peggiore differenziazione esistente, valutato sull'intera neoplasia

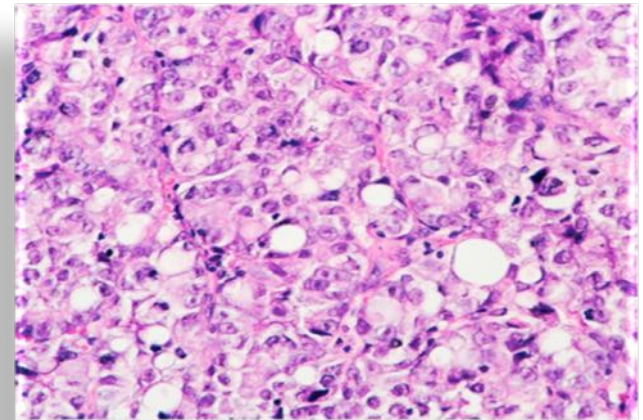
G1

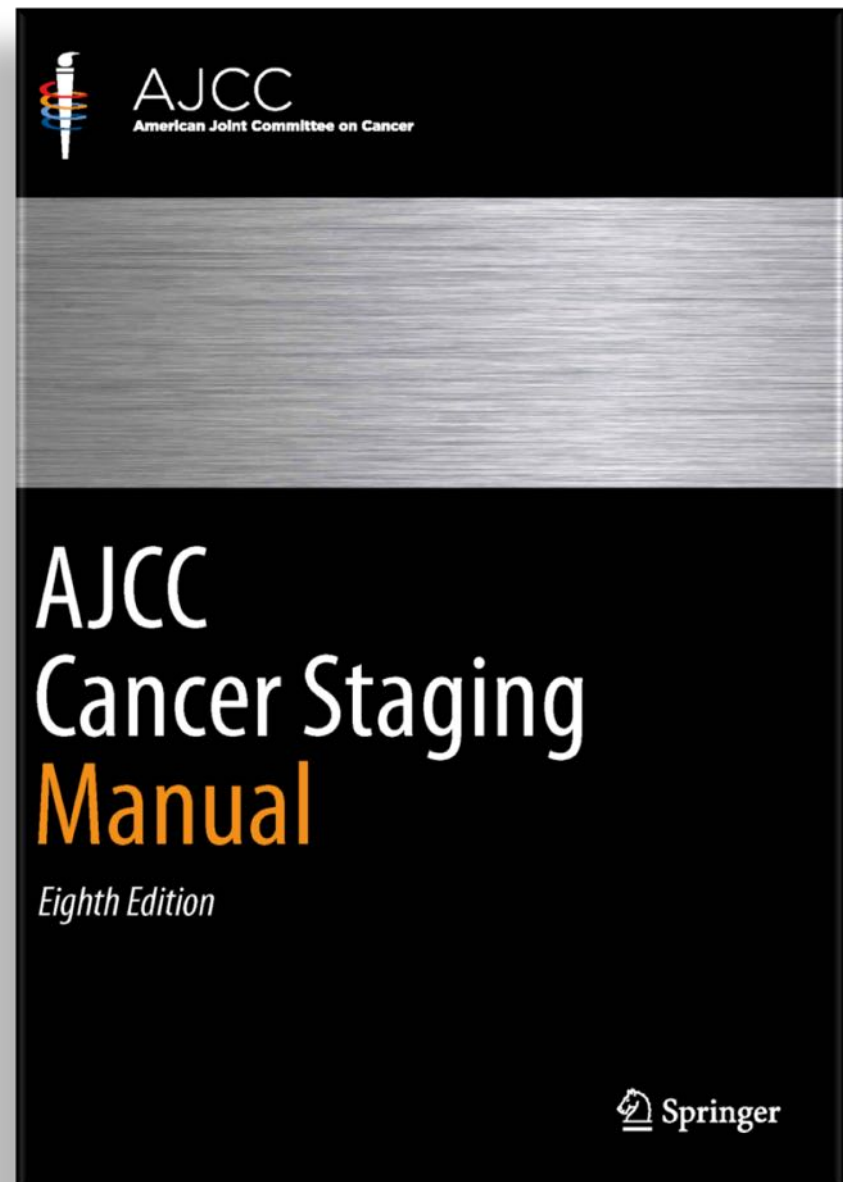
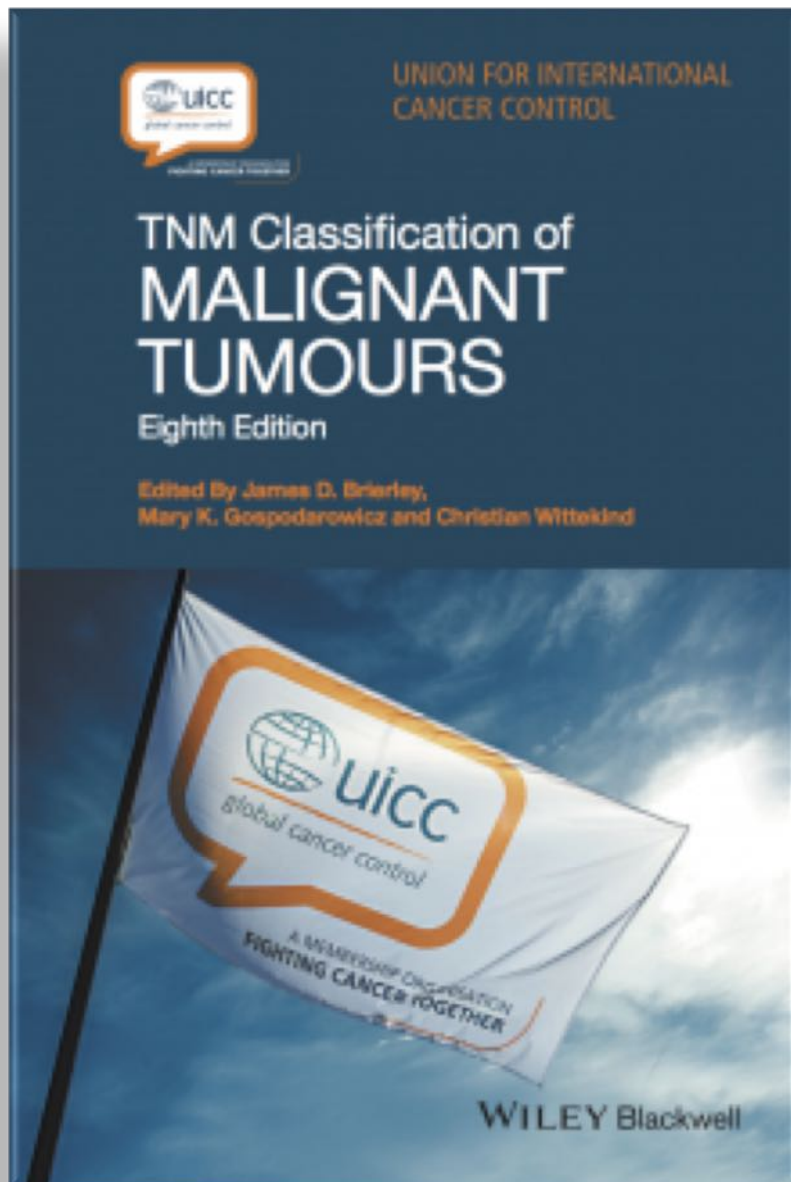


G2



G3





Stadiazione: UICC vs AJCC

TNM Clinical Classification-Stomach

T – Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed
 T0 No evidence of primary tumour
 Tis Carcinoid in situ/dysplasia (tumour less than 0.5mm, confined to mucosa)

T1 Tumour confined to mucosa and 0.5mm or more but no greater than 1cm in size; or invades submucosa and is no greater than 1cm in greatest dimension

T2 Tumour invades muscularis propria or is more than 1 cm in greatest dimension

T3 Tumour invades subserosa

T4 Tumour perforates visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

Note: For any T, add (m) for multiple tumours.

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

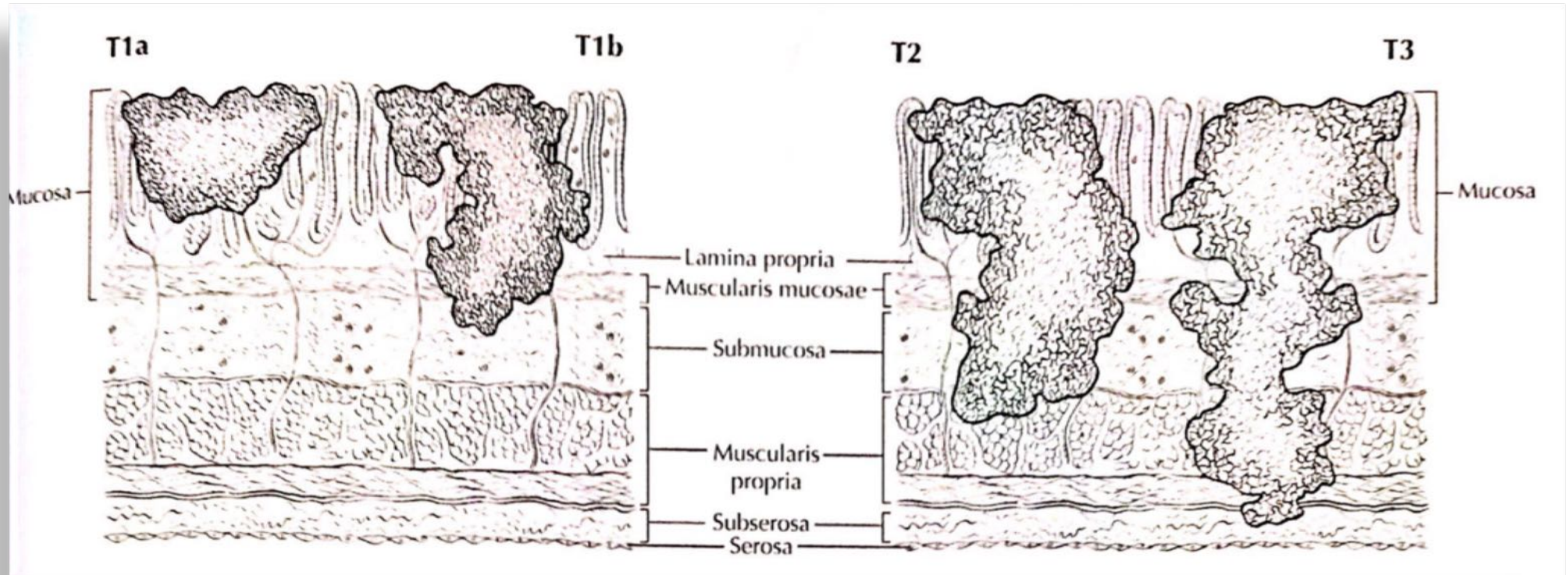
M1 Distant metastasis

DEFINITIONS OF AJCC TNM

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria*
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures**.*
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures **.*
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs

pT stage

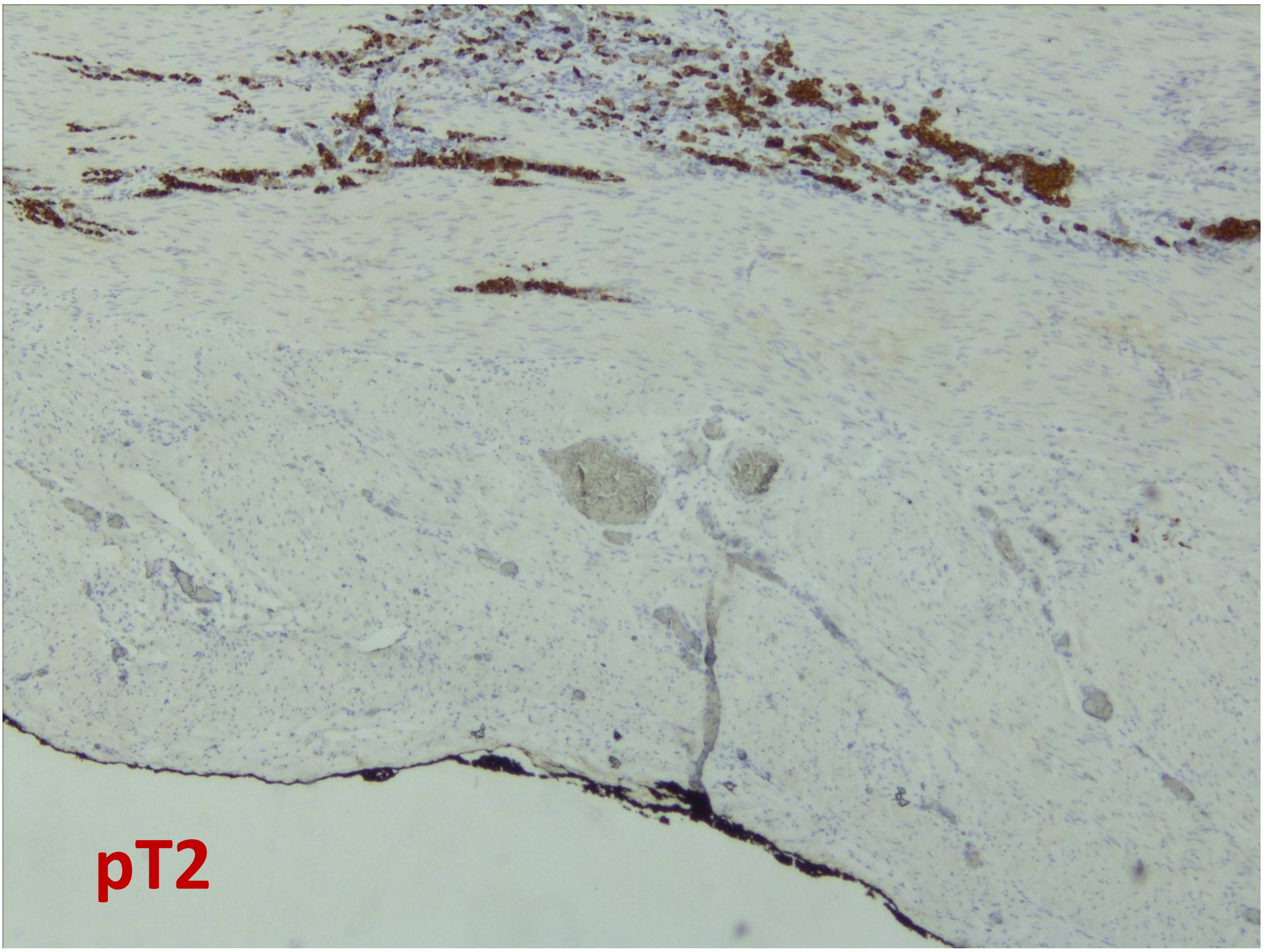


pT1a: invade la lamina propria

pT1b: invade la sottomucosa

pT2: invade la muscolare propria

pT3: estensione al tessuto sottosieroso



pT2

Stadiazione: UICC vs AJCC

TNM Clinical Classification-Stomach

T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoid in situ/dysplasia (tumour less than 0.5mm, confined to mucosa)
T1	Tumour confined to mucosa and 0.5mm or more but no greater than 1cm in size; or invades submucosa and is no greater than 1cm in greatest dimension
T2	Tumour invades muscularis propria or is more than 1 cm in greatest dimension
T3	Tumour invades subserosa
T4	Tumour perforates visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

Note: For any T, add (m) for multiple tumours.

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

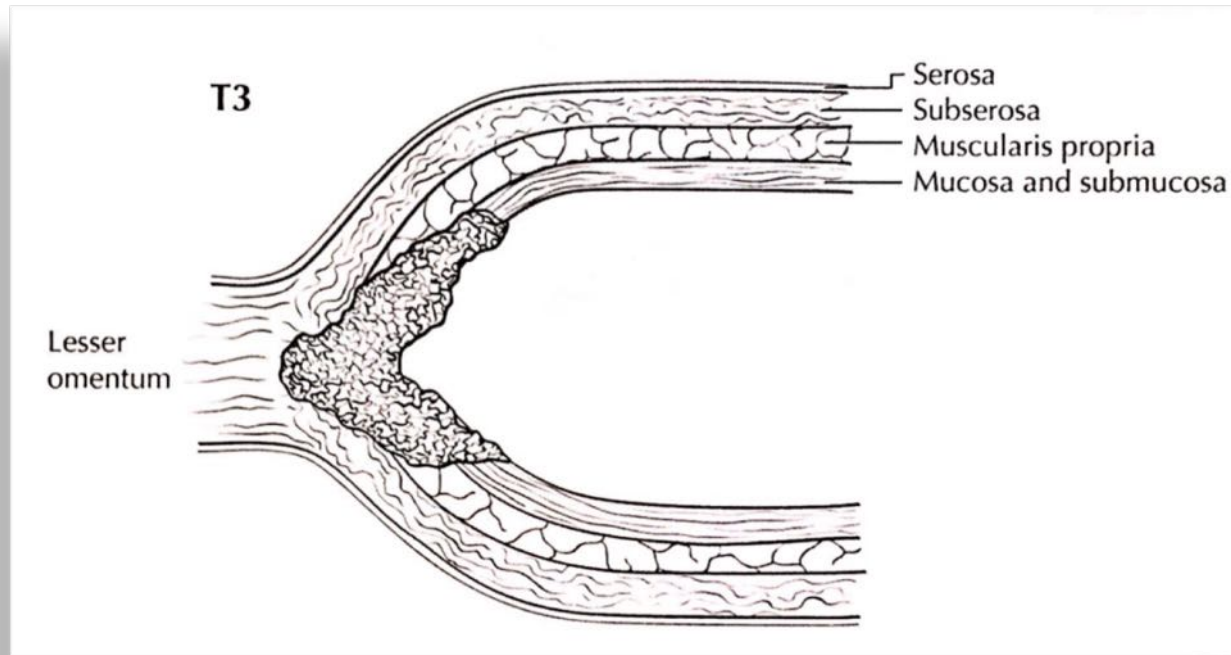
M – Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

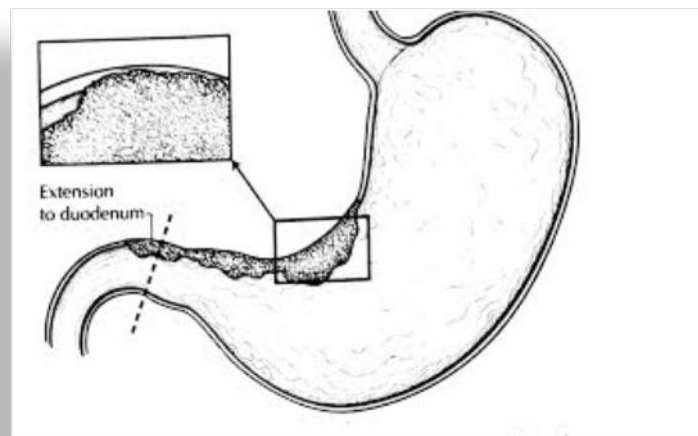
DEFINITIONS OF AJCC TNM

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria*
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures**.*
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures **.*
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs

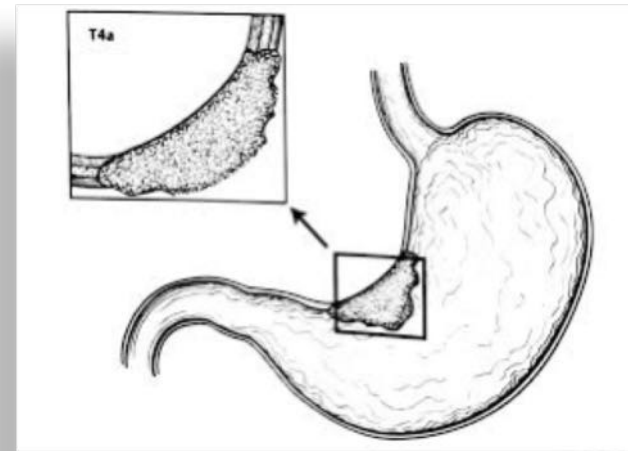
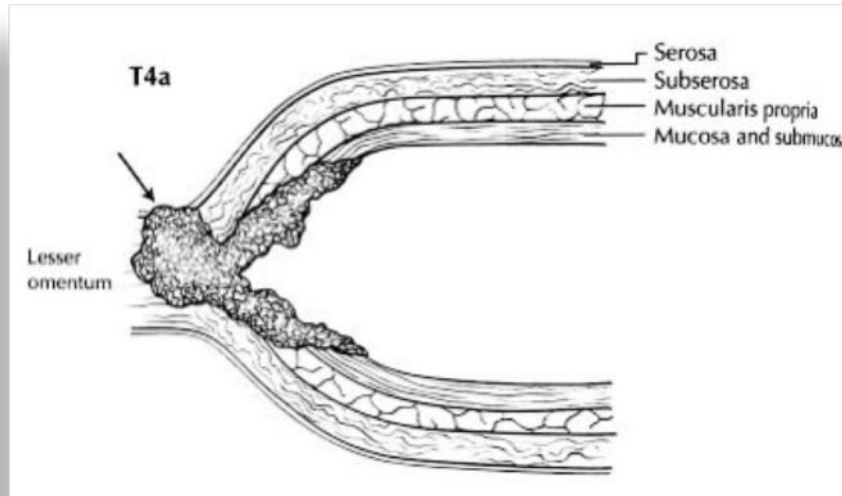


pT3: estensione al tessuto sottosieroso senza coinvolgimento della sierosa (peritoneo viscerale)



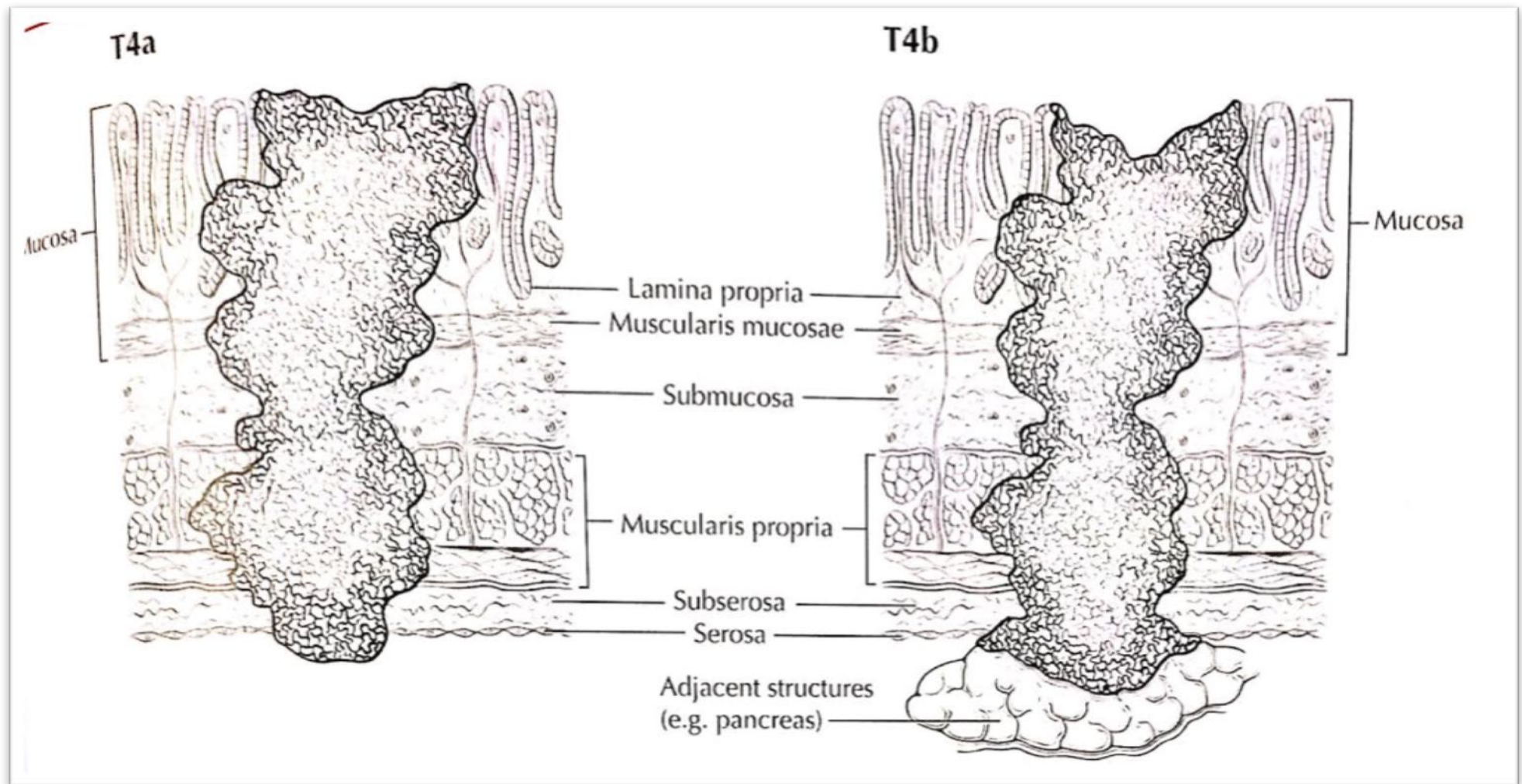
l'estensione in senso distale al duodeno non impatta la categoria pT3

pT stage



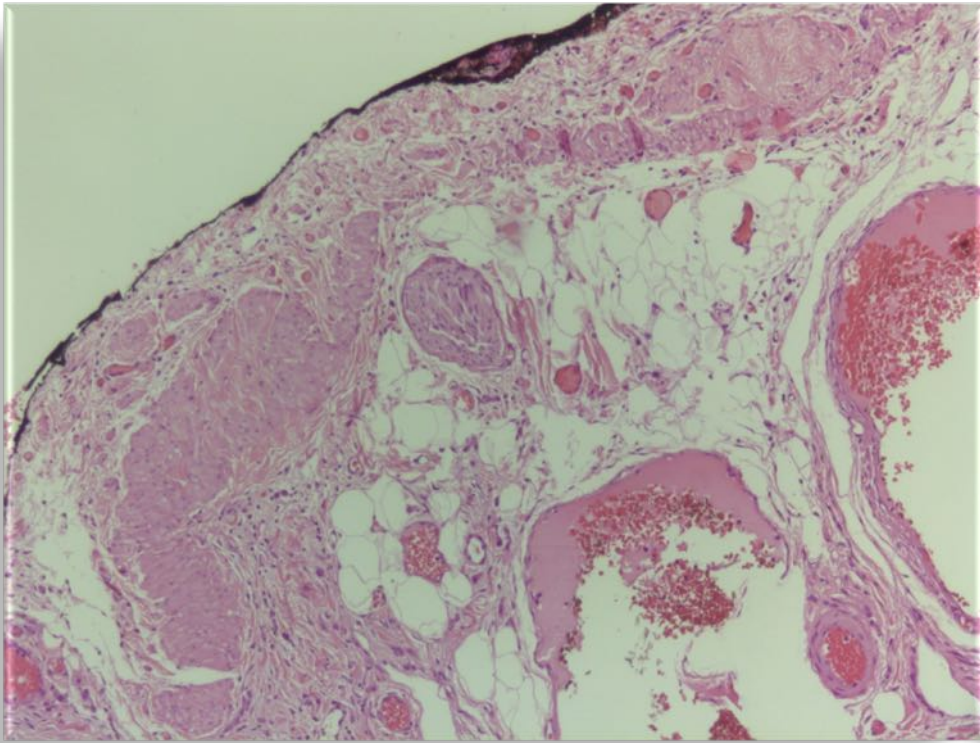
pT4a: penetra la sierosa (peritoneo viscerale) senza invadere strutture adiacenti

pT stage



pT4a: penetra la sierosa
senza invadere strutture adiacenti

pT4b: invade strutture adiacenti (es. pancreas)

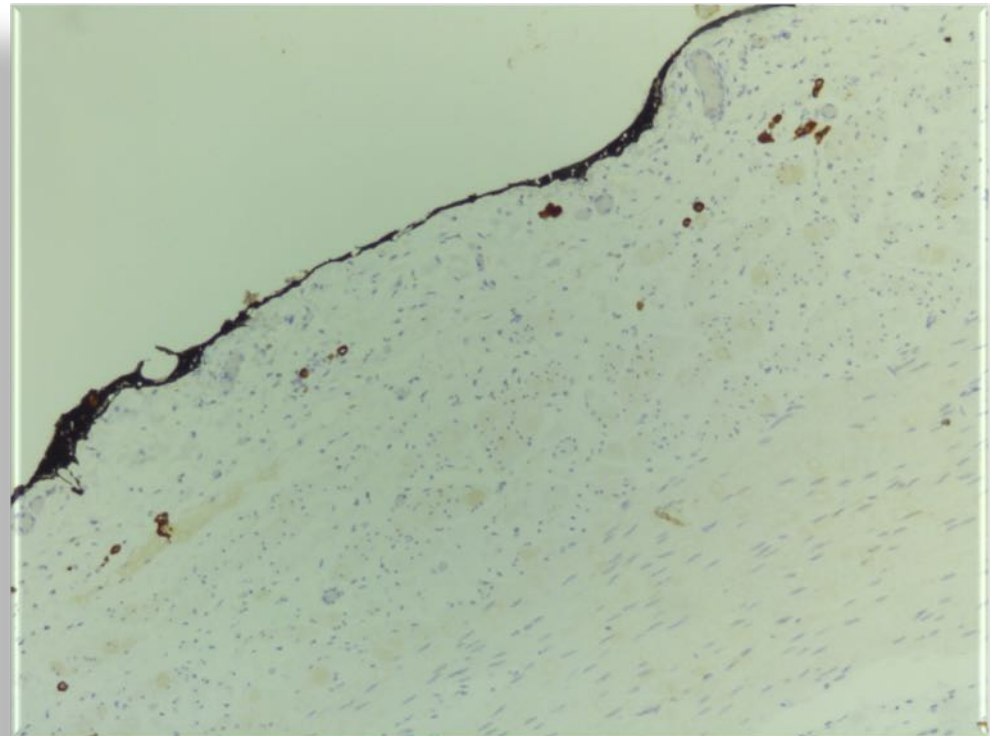


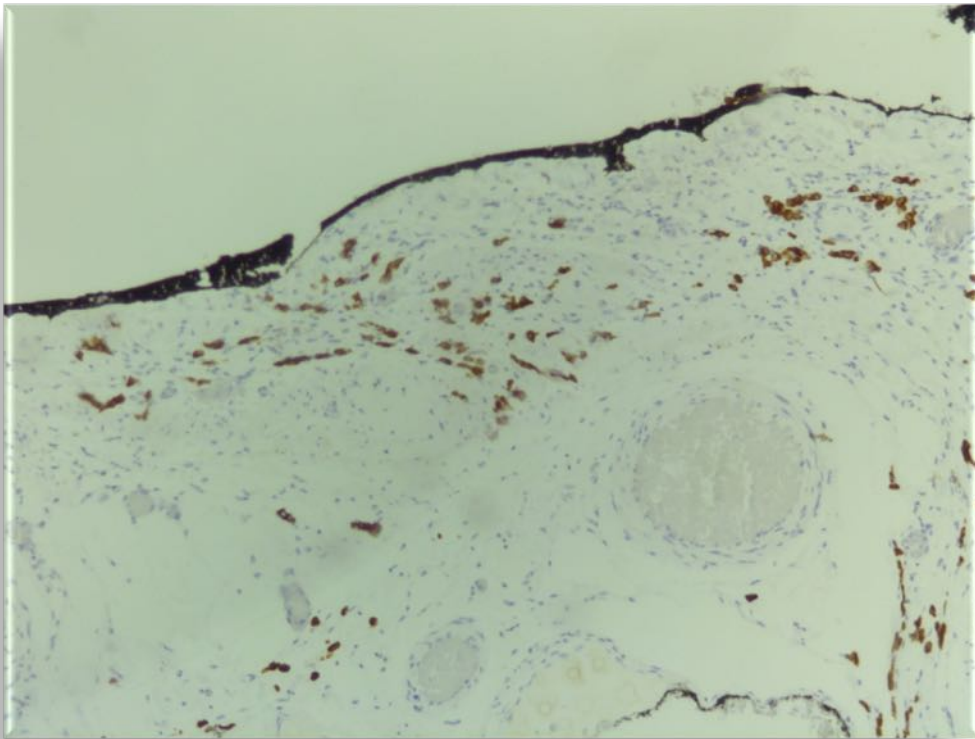
pT ?



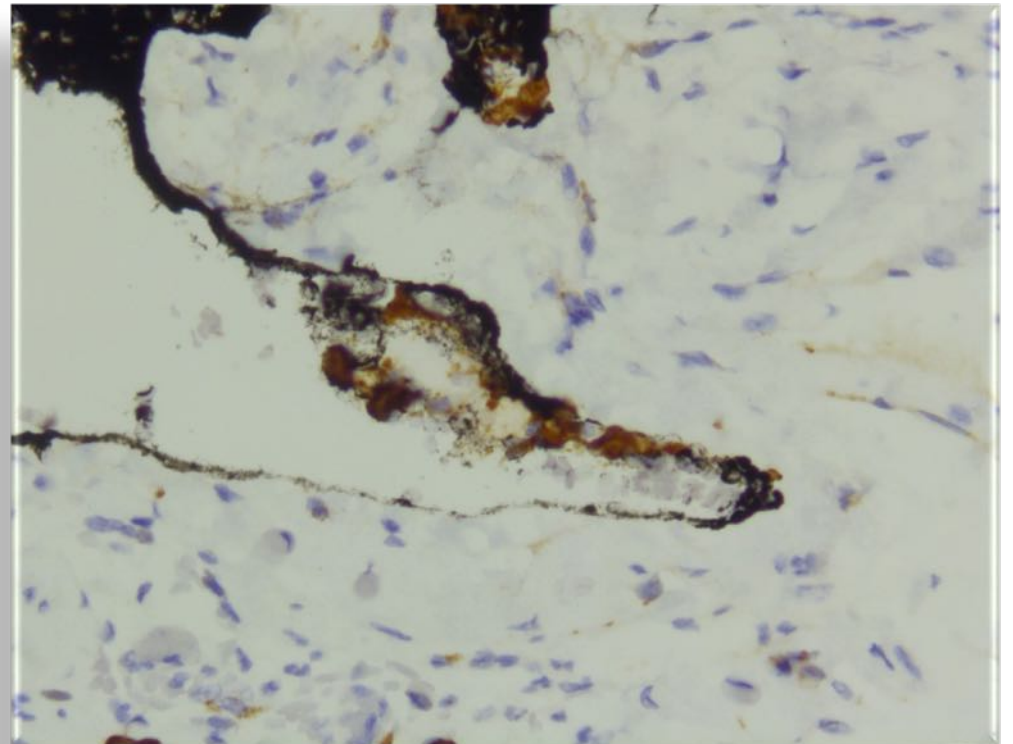
CKAE1/AE3

pT3





pT3

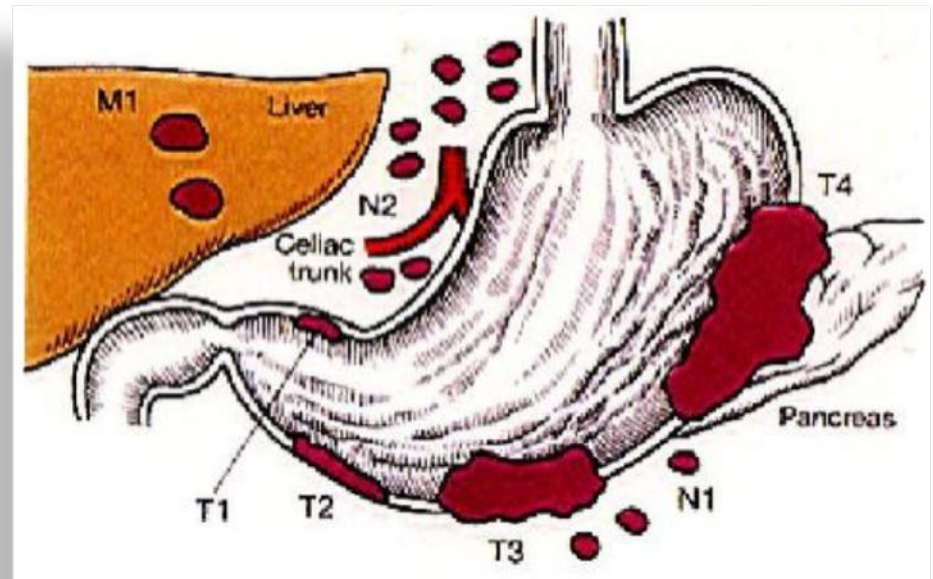


pT4a

pT stage

Il tumore **M1** è caratterizzato dalle metastasi epatiche, peritoneali e nei linfonodi non regionali o, meno frequentemente, polmonari o cerebrali.

La diretta estensione di tumori “bulky” al fegato, al colon trasverso, al pancreas e/o alla faccia inferiore del diaframma è considerata come un tumore che invade strutture o organi adiacenti (pT4b)



Campionamento linfonodi loco-regionali

- Sebbene sia suggerito che, per una corretta stadiazione, siano asportati e valutati istologicamente almeno **16 linfonodi**, è raccomandato l'esame **di >30 linfonodi**.
- *La CHT può rendere difficoltoso il reperimento dei linfonodi*

World J Surg. 2003 Mar;27(3):330-3. Epub 2003 Feb 27.

Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma.

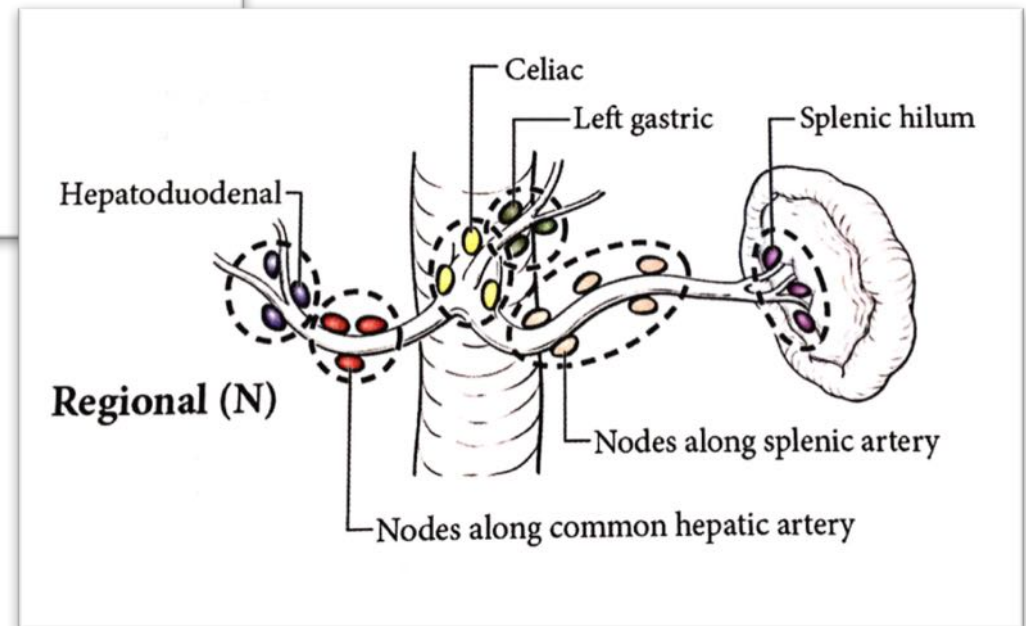
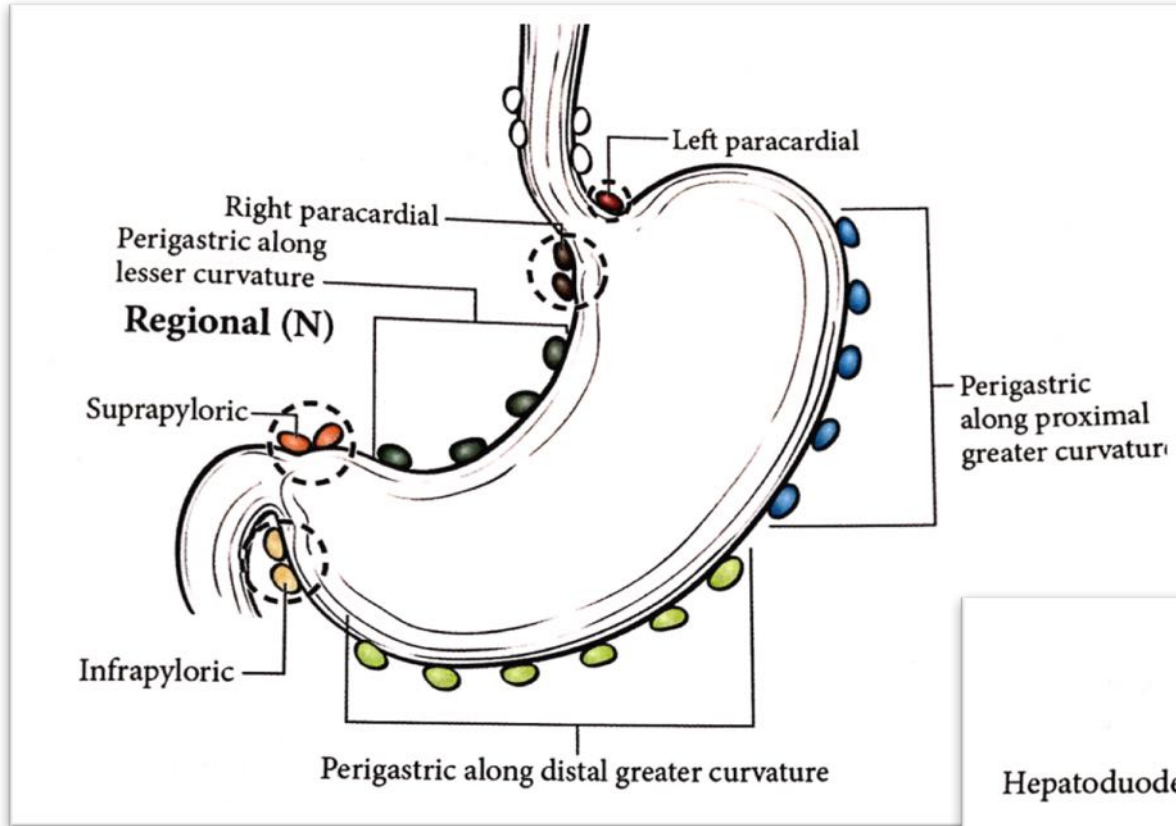
Ichikura T¹, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugasawa H, Mochizuki H.

J Natl Compr Canc Netw. 2013 May 1;11(5):531-46.

Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines.

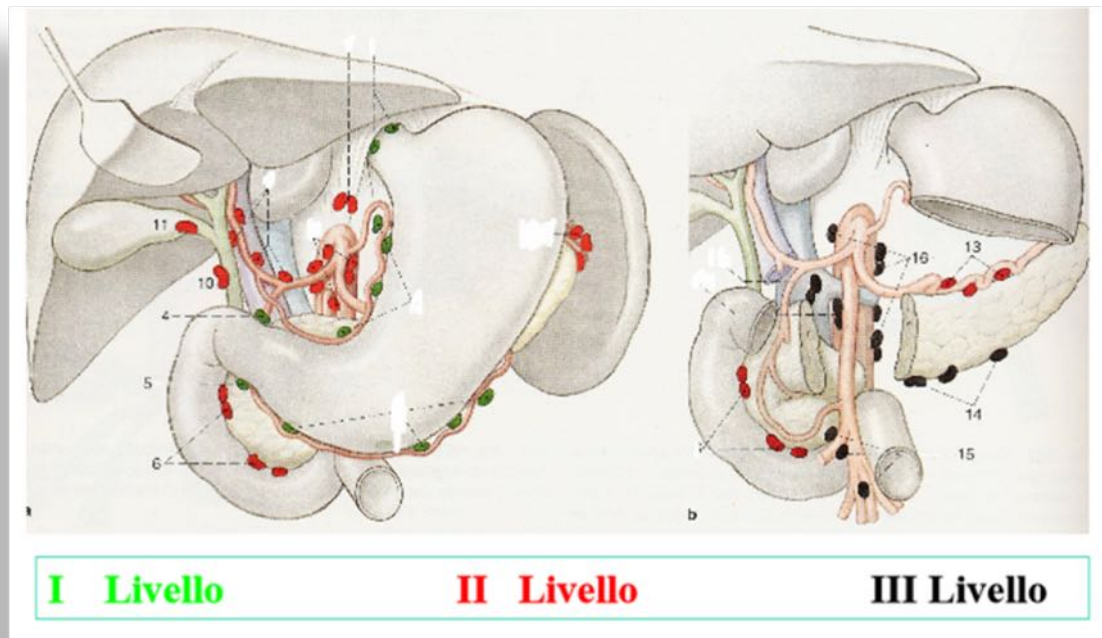
Ajani JA¹, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakhri MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK Jr, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H; National Comprehensive Cancer Network.

Campionamento linfonodi loco-regionali



Campionamento linfonodi NON loco-regionali

Il coinvolgimento di linfonodi intra-addominali non regionali quali i **retropancreatici**, i **pancreatici dudodenali**, i **peripancreatici**, i **mesenterici superiori**, i **medio-colici**, i **para-aortici** o i **retroperitoneali**, connota una malattia M1

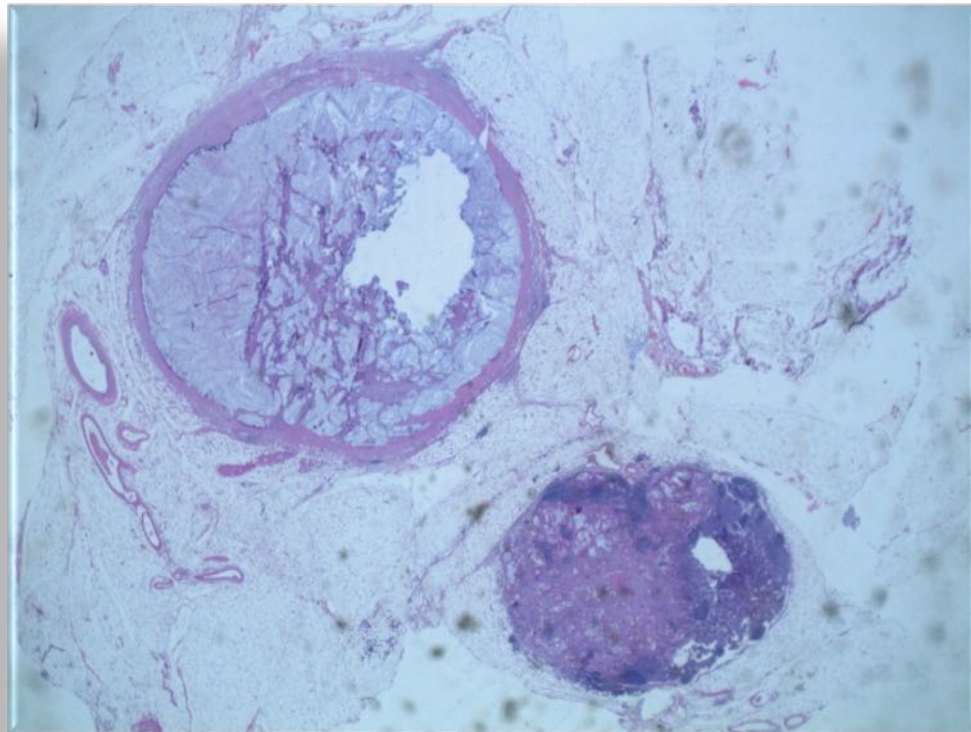


Campionamento linfonodi

- E' possibile suddividere i linfonodi regionali per sede, ma questo non è strettamente necessario poiché il TNM definisce la categoria N sulla base del solo numero di linfonodi metastatici
- Quando il chirurgo reperisce linfonodi extra-gastrici questi devono essere inviati al patologo in contenitori separati e accuratamente identificati

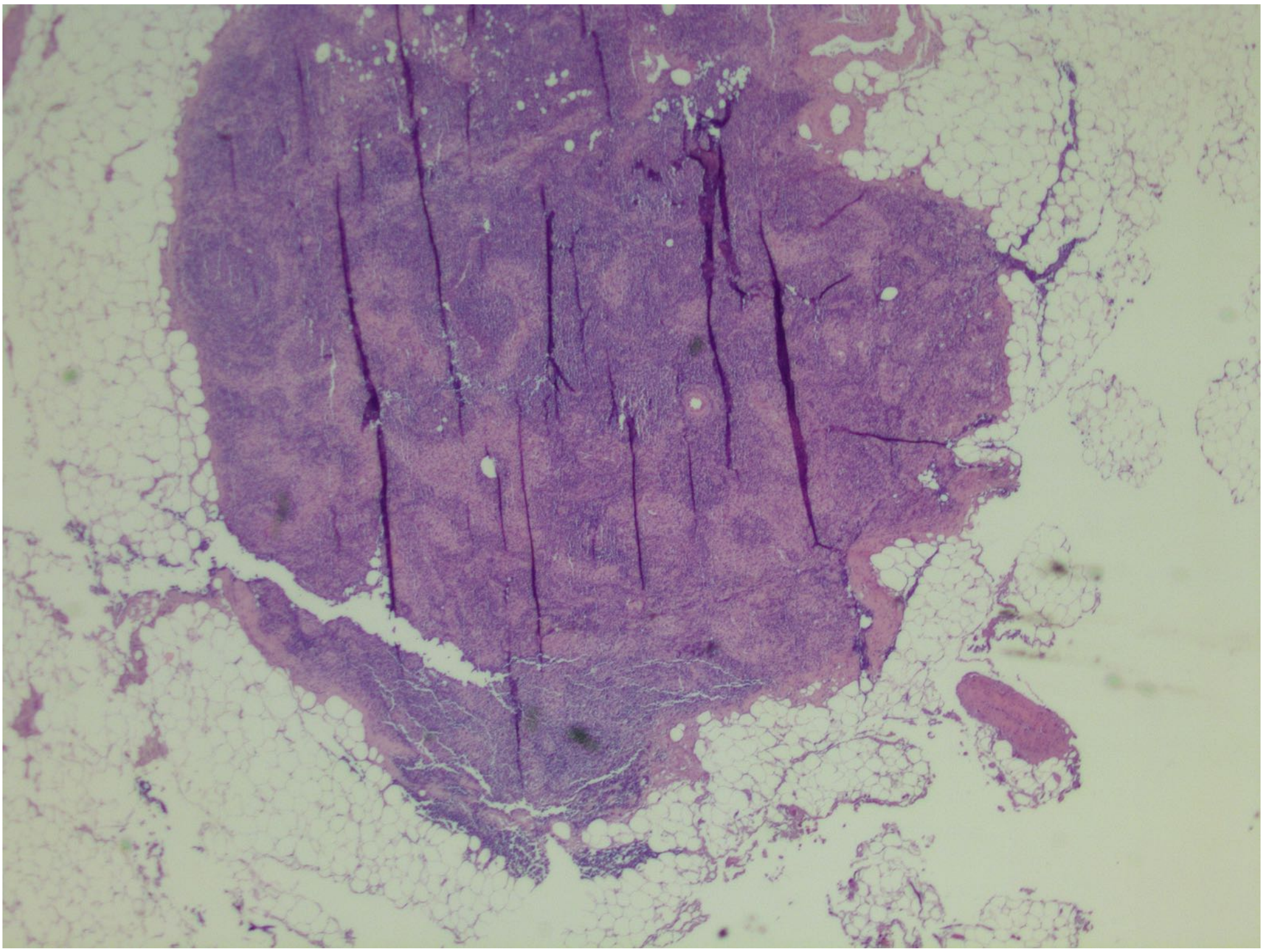
pN stage

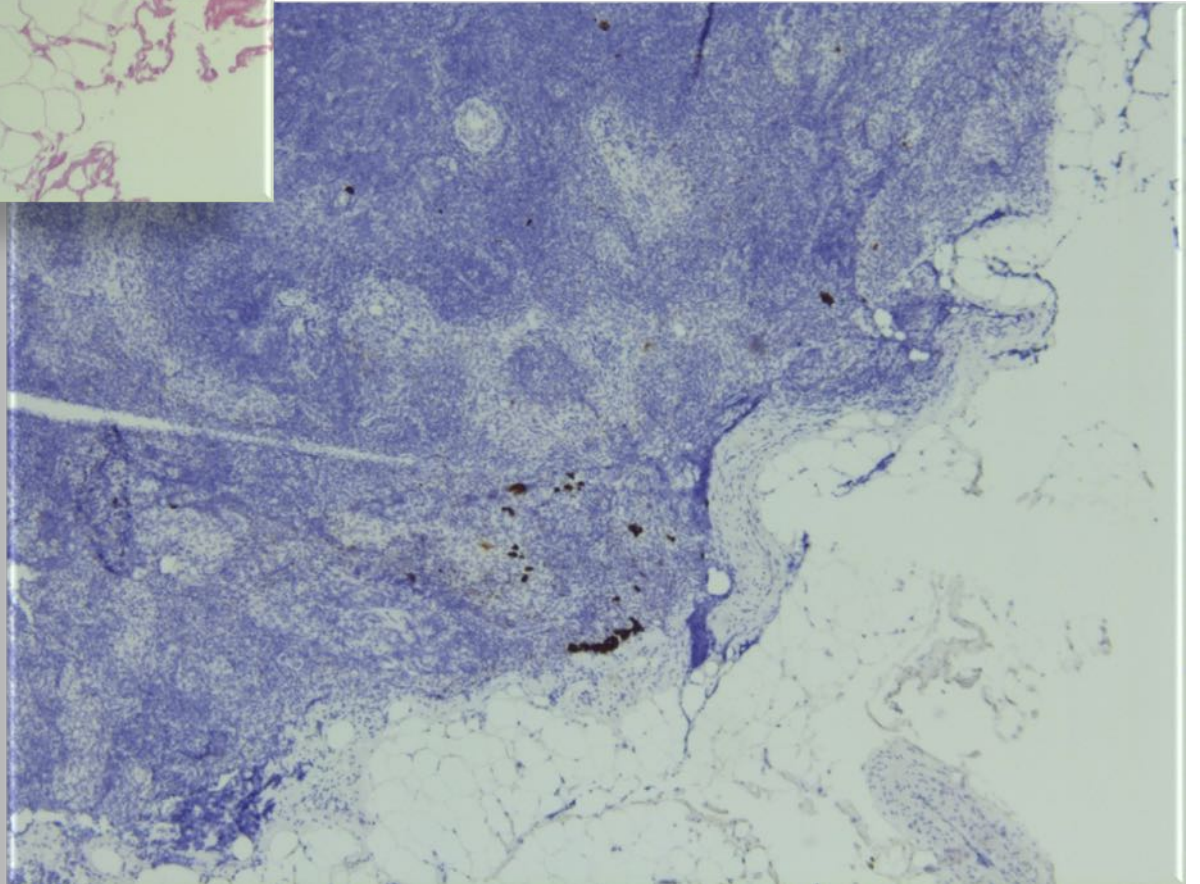
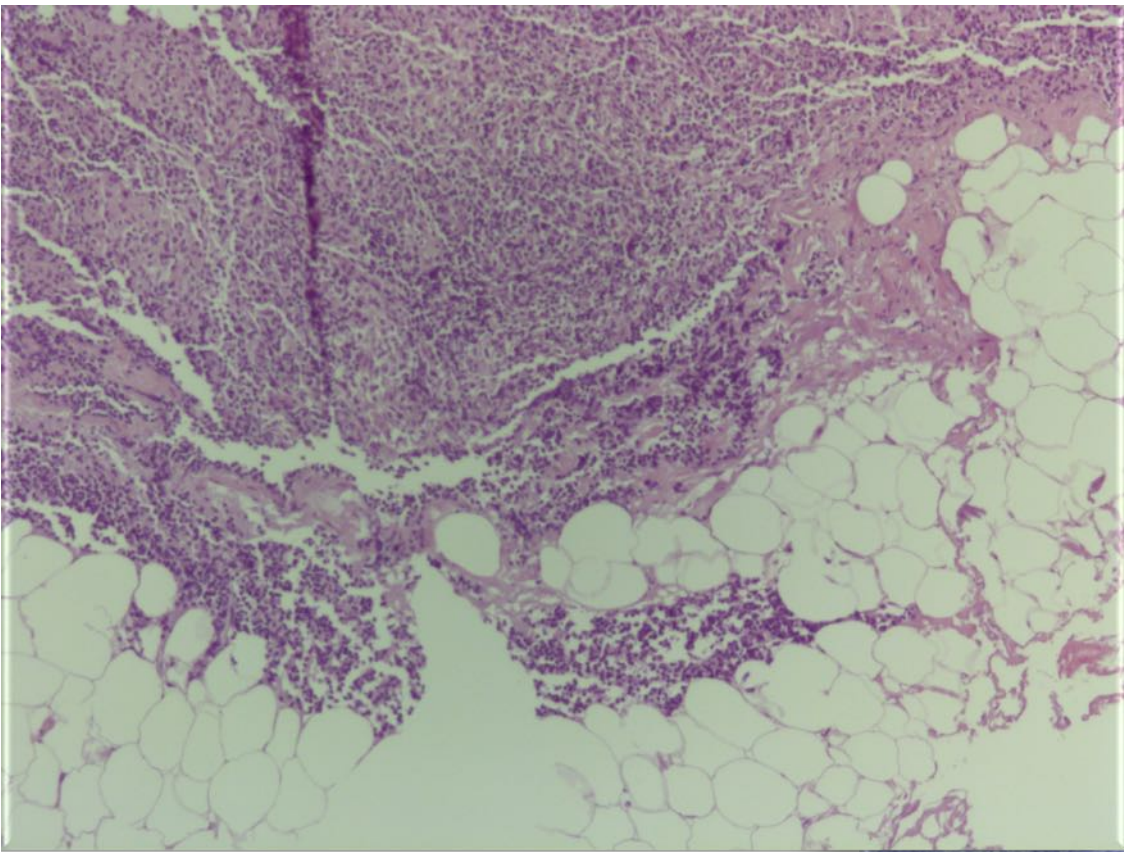
Depositi metastatici tumorali nel tessuto adiposo sottosieroso adiacente al carcinoma gastrico, senza evidenza di tessuto linfoghiandolare residuo, sono considerati metastasi linfoghiandolari per la stadiazione tumorale

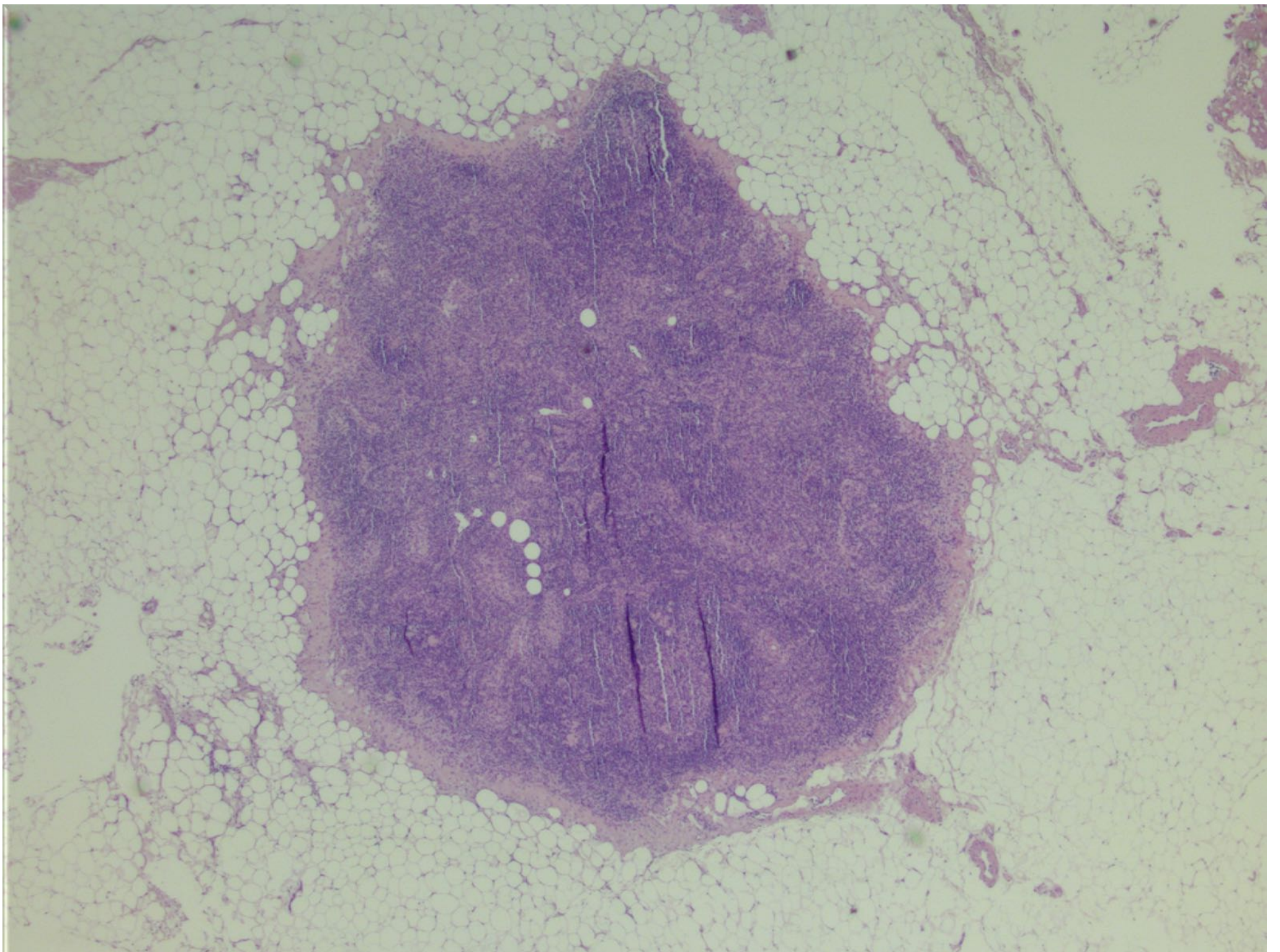


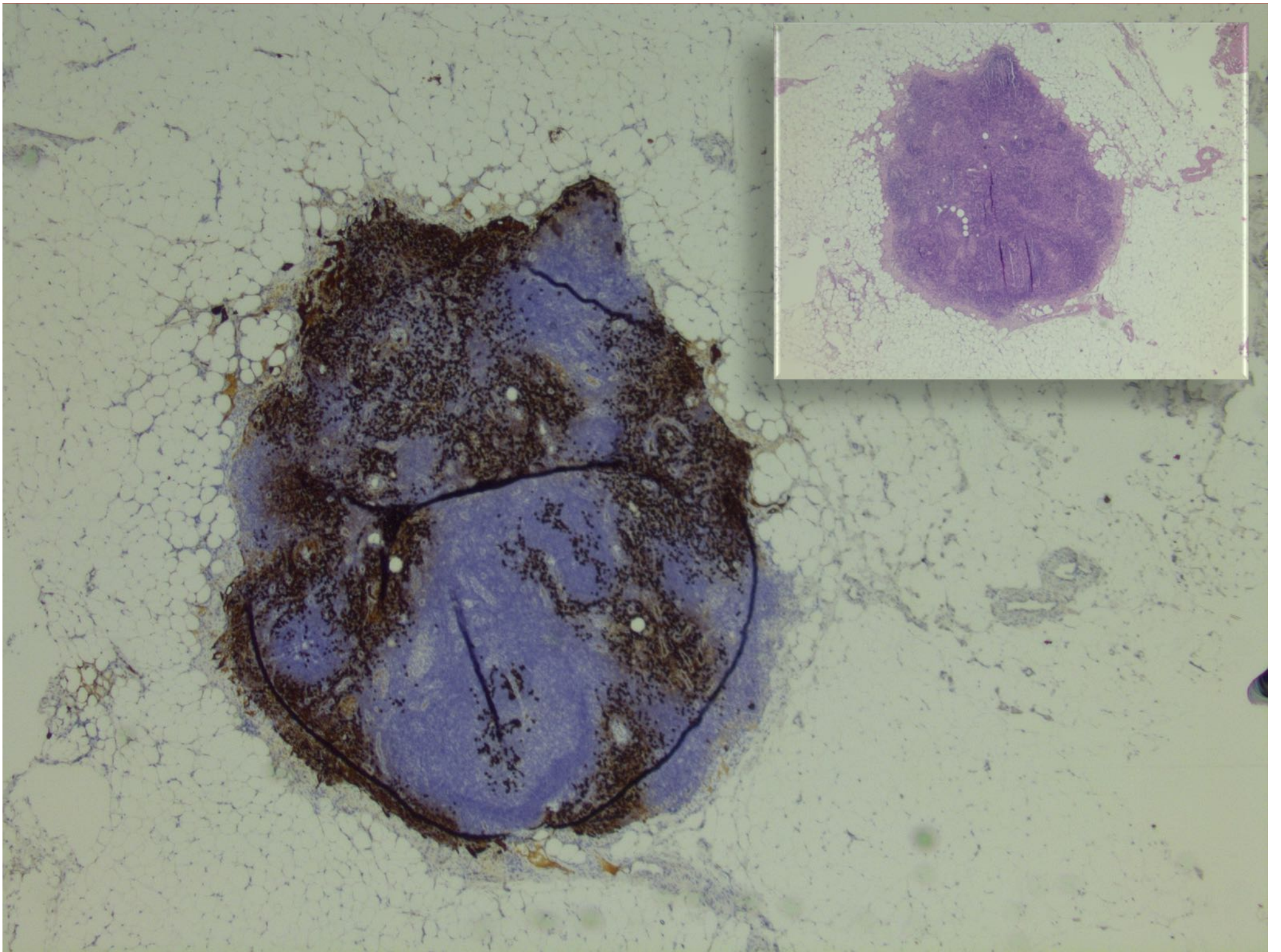
pN stage

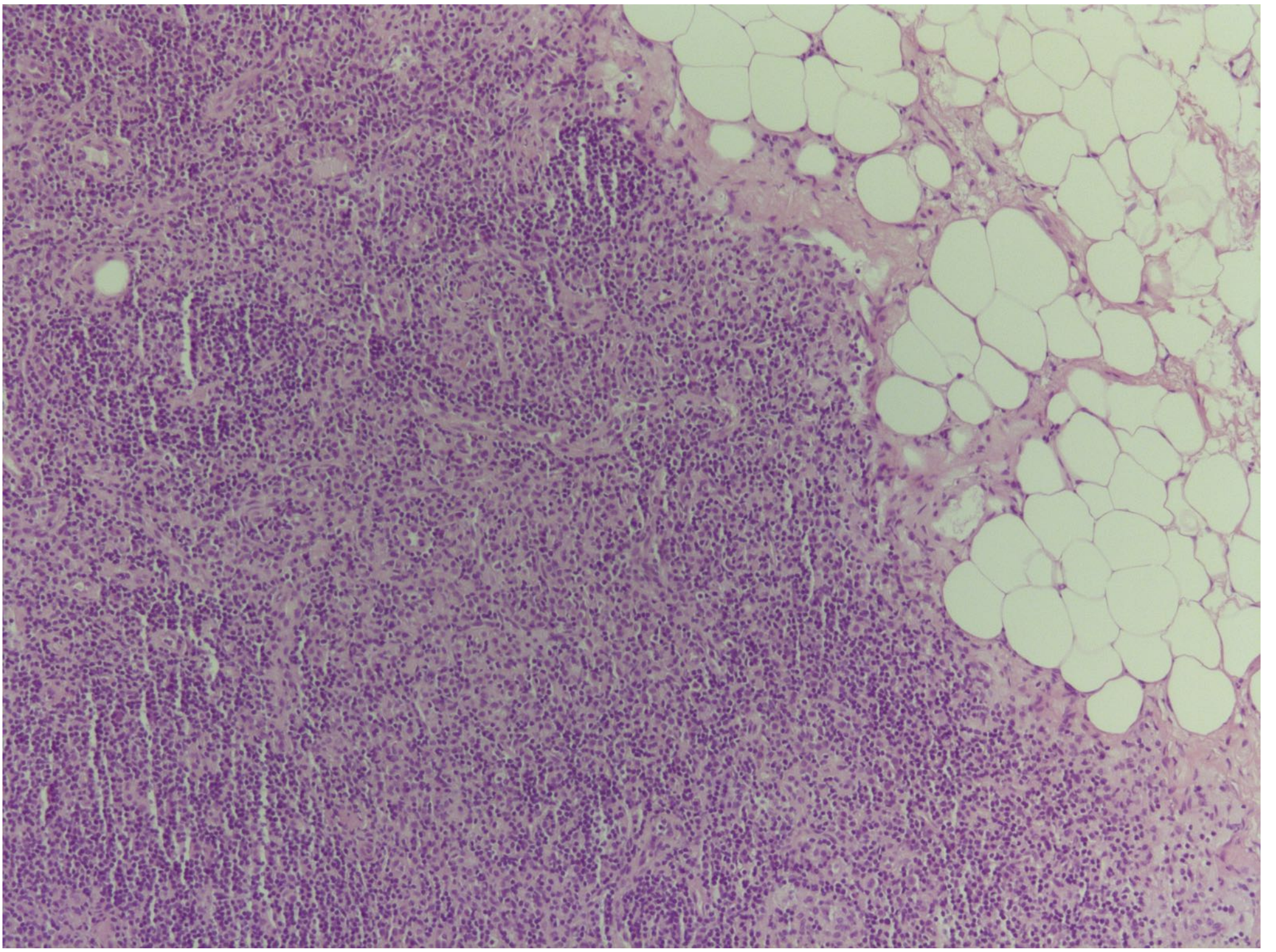
- Secondo gli statement del Royal Collage of Pathologists **tutti i depositi tumorali identificati in linfonodi regionali mediante esame microscopico routinario (Ematossilina-Eosina)**, devono essere considerati metastasi, indipendentemente dalle dimensioni
- L'Incremento di micrometastasi è compreso tra il **32-36%** con immunohistochimica.

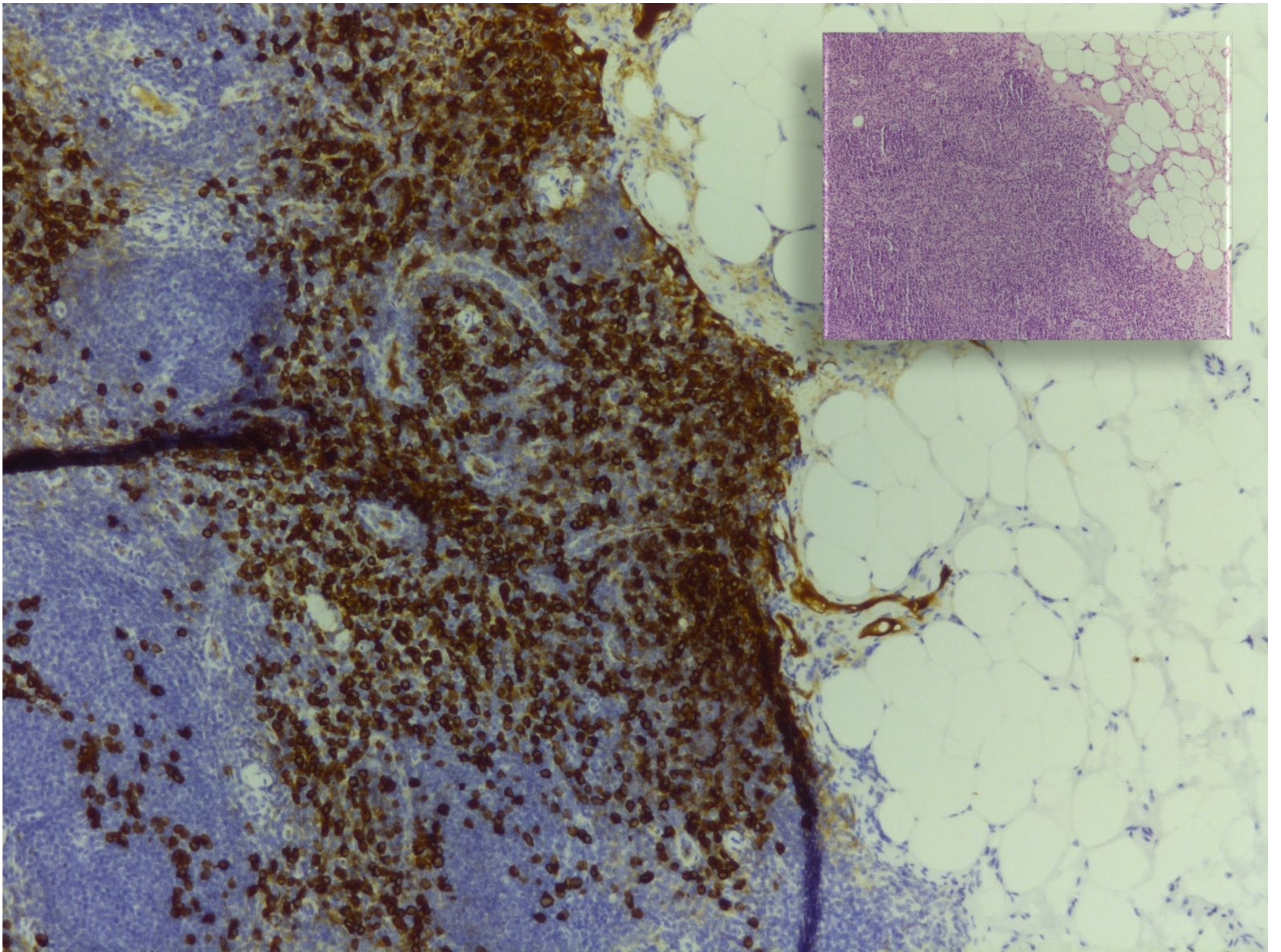












Stadiazione: TNM vs AJCC

TNM Clinical Classification-Stomach

T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoid in situ/dysplasia (tumour less than 0.5mm, confined to mucosa)
T1	Tumour confined to mucosa and 0.5mm or more but no greater than 1cm in size; or invades submucosa and is no greater than 1cm in greatest dimension
T2	Tumour invades muscularis propria or is more than 1cm in greatest dimension
T3	Tumour invades subserosa
T4	Tumour perforates visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

Note: For any T, add (m) for multiple tumours.

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

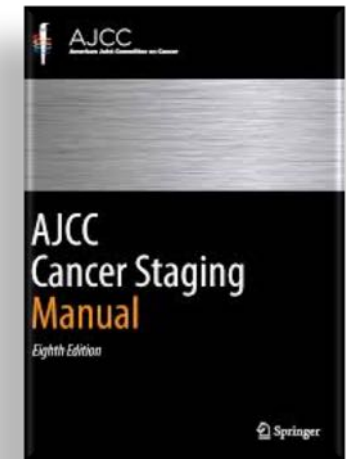
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

DEFINITIONS OF AJCC TNM

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria*
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures**.*
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures **.*
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs

Gruppi prognostici



AJCC PROGNOSTIC STAGE GROUPS

Clinical (cTNM)

When T is...	And N is...	And M is...	Then group
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1, N2, or N3	M0	IIA
T2	N1, N2, or N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, or N3	M0	III
T4a	N1, N2, or N3	M0	III
T4b	Any N	M0	IVA
Any T	Any N	M1	IVB

Pathological (pTNM)

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB

Post-Neoadjuvant Therapy (ypTNM)

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Fattori Prognostici

- Per la definizione dei gruppi prognostici non sono richiesti ulteriori fattori
- Per l'approccio clinico-terapeutico sono raccomandate le determinazioni di:
 - CEA (IIC)
 - CA 19.9 (IIC)
 - HER2/neu (IIC, SISH)
 - MSI (*MLH1, MSH2, MSH6 – MUTS6, PSM2*) –IIC-

Grazie