

**Università degli Studi di Ferrara**

*Corso di Laurea in Odontoiatria*

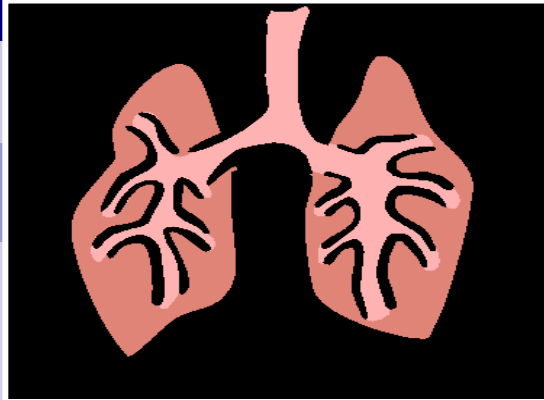
*Anno Accademico 2018-2019*

## **Corso di Anatomia Patologica**

*Dr. Stefano Ferretti*

*Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale*

*Università di Ferrara*



# **apparato respiratorio**



# Neoplasie

# Fumo di tabacco

- Rischio rel. = 8-15 (m), 3-10 (f), fino a 30
- Rischio attribuibile = 85% (m); 50% (f)

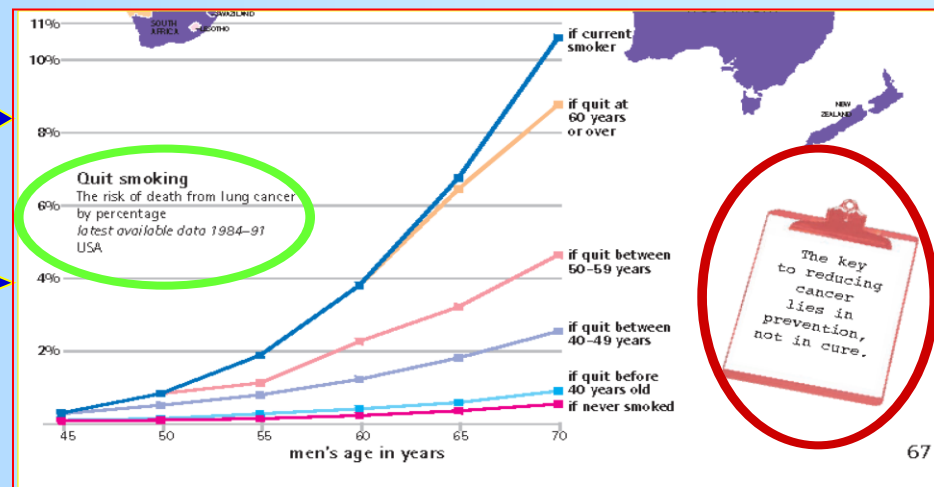
•Effetto per tipo, tendenza, inizio, dose, durata, inalazione

•Effetto protettivo cessazione

- discesa dopo 5 anni,
- simile a non fumat. dopo 20 anni

•Fumo passivo: aumento del rischio 25%

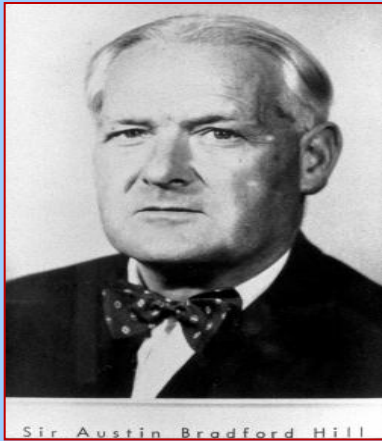
## fattori di rischio



# fattori di rischio



Richard Doll at age 90 (right), at work with Richard Peto



Sir Austin Bradford Hill

Papers

---

## BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY JUNE 26 1954

---

### THE MORTALITY OF DOCTORS IN RELATION TO THEIR SMOKING HABITS

A PRELIMINARY REPORT

BY  
**RICHARD DOLL, M.D., M.R.C.P.**  
*Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council*

AND  
**A. BRADFORD HILL, C.B.E., F.R.S.**  
*Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Honorary Director of the Research Unit of the Medical Research Council*

In the last five years a number of studies have been made of the smoking habits of patients with and without lung cancer (Doll and Hill, 1950, 1952; Levin, Goldstein, and Gerhardt, 1950; Mills and Porter, 1950; Schrek, Baker, Ballard, and Deloff, 1950; Winder, In addition to giving their name, age, the doctors were asked to classify themselves into one of three groups—namely, (a) whether at that time, smoking; (b) whether they had

The cover of the report features a brown background with a gold-colored, intricate floral or leaf pattern. The title "SMOKING and HEALTH" is prominently displayed in a serif font. Below it, the text reads "REPORT OF THE ADVISORY COMMITTEE TO THE SURGEON GENERAL OF THE PUBLIC HEALTH SERVICE" and "U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE Public Health Service".

1964 - U.S. Surgeon General's Report on Smoking and Health

# fattori di rischio



Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	–

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

\*American Association for Cancer Research, 2013.

\*\* Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

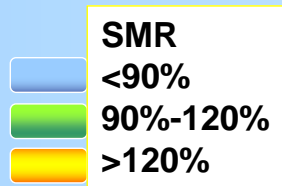
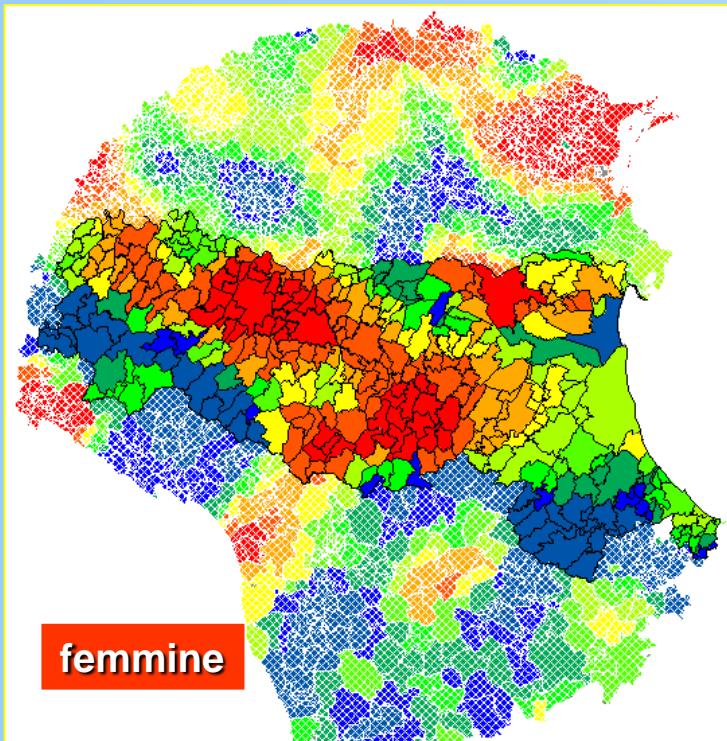
## fattori di rischio

- Esposizioni occupazionali
- Esposizioni ambientali

Agents, mixture, circumstance	Main industry, use
Arsenic and arsenic compounds	Glass, metals, pesticides
Asbestos	Insulation, filters, textiles
Beryllium and beryllium compounds	Aerospace
Bis(chloromethyl)ether and Chloromethyl methyl ether	Chemical intermediate
Cadmium and cadmium compounds	Dye/pigment
Chromium(VI) compounds	Metal plating, dye/pigment
Dioxin (TCDD)	Chemical industry
Nickel compounds	Metallurgy, alloy, catalyst
Plutonium-239	Nuclear
Radon-222 and its decay products	Mining
Silica, crystalline	Stone cutting, mining, glass, paper
Talc containing asbestiform fibers	Paper, paints
X- and gamma-radiation	Medical, nuclear
Coal-tar pitches	Construction, electrodes
Coal-tars	Fuel
Soots	Pigments
<i>Exposure circumstances</i>	
Aluminum production	
Coal gasification	
Coke production	
Haematite mining (underground) with exposure to radon	
Iron and steel founding	
Painter (occupational exposure)	

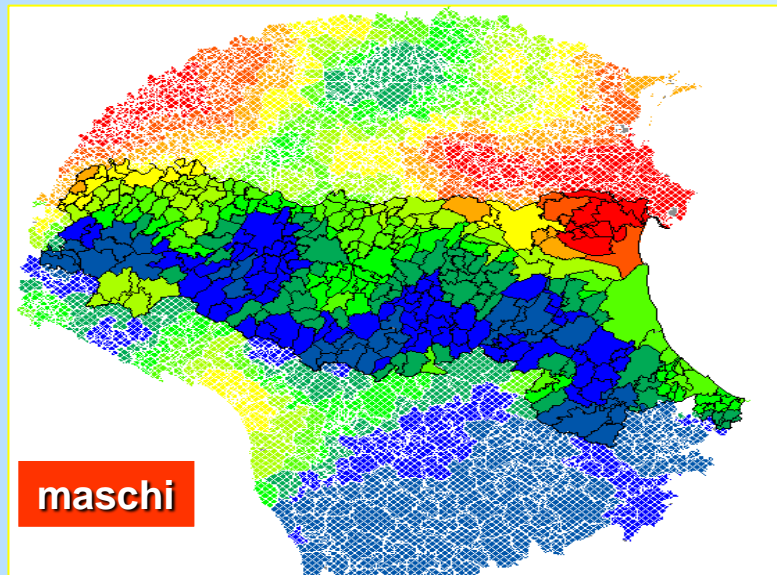
- Processi infiammatori cronici
- Predisposizione genetica

**Mortalità per neoplasie polmonari 1990-94  
(Cislaghi et Al. 1998)**



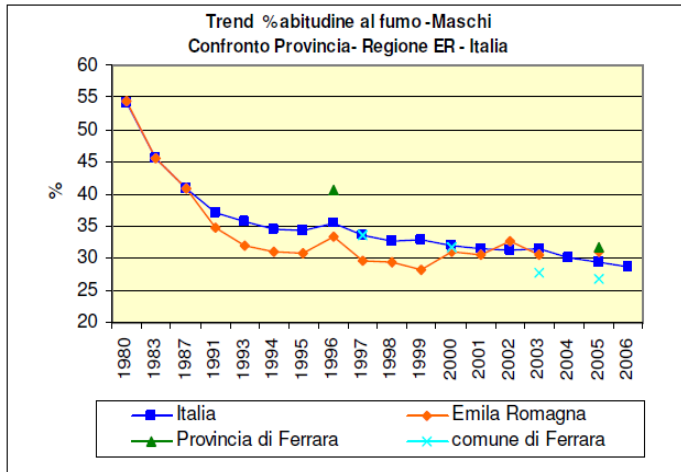
**sigarette e...**

**maschi/femmine**

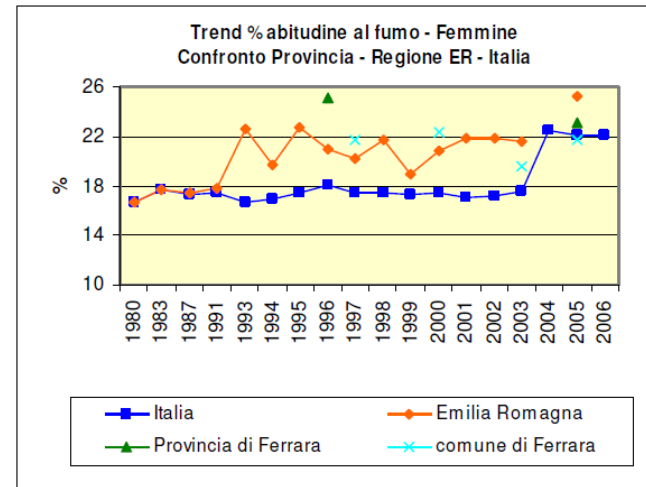


# le sigarette in Italia

## Alcuni trend locali, maschi



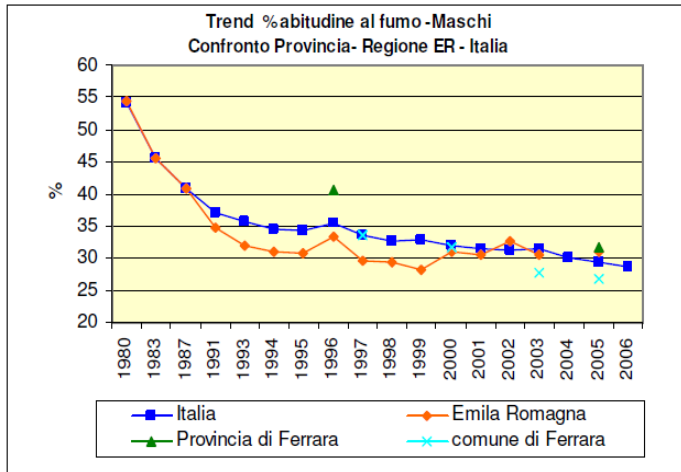
## Alcuni trend locali, femmine



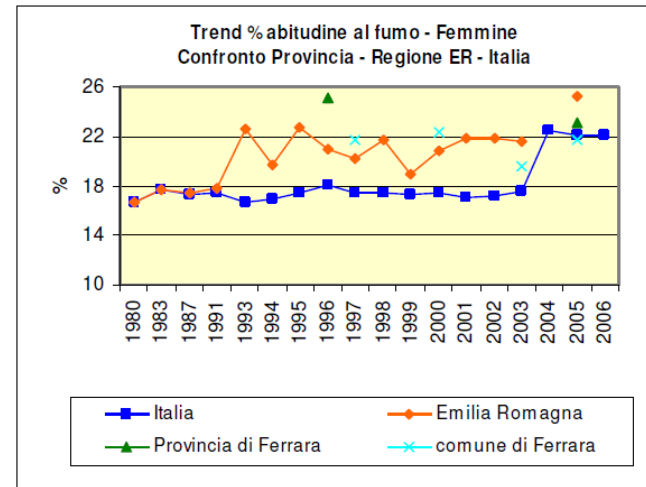


# le sigarette in Italia

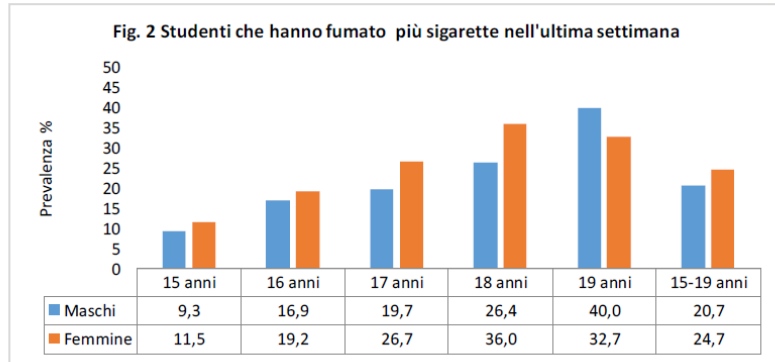
## Alcuni trend locali, maschi



## Alcuni trend locali, femmine



# le sigarette a Ferrara



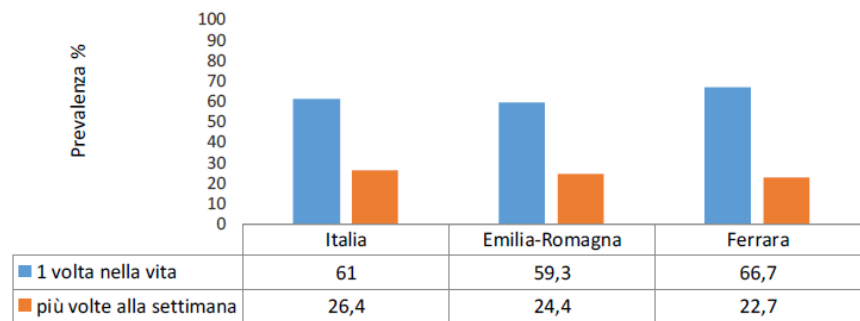
Italia-Emilia Romagna: Elaborazione sui dati ESPAD-Italia©2011

**Tab.1 Fumo di sigarette nella popolazione studentesca nell'ultima settimana**

Eta	Emilia Romagna (%)			Ferrara (%)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
15 anni	10,0	12,0	11,0	9,3	11,5	10,4
16 anni	21,8	18,8	20,3	16,9	19,2	18,0
17 anni	25,5	28,1	26,8	19,7	26,7	23,5
18 anni	31,3	27,5	29,4	26,4	36,0	31,1
19 anni	36,0	35,4	35,7	40,0	32,7	36,1
15-19 anni	24,5	24,2	24,35	20,7	24,7	22,7

Italia-Emilia Romagna: Elaborazione sui dati ESPAD-Italia©2011

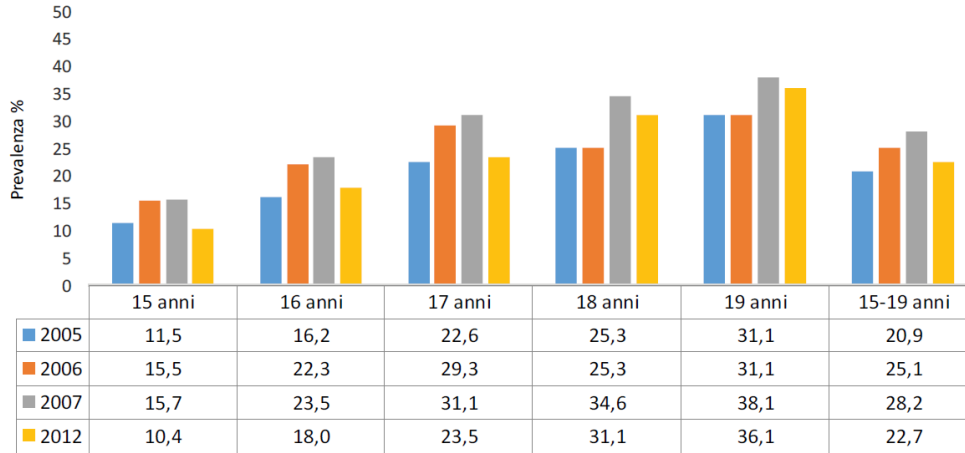
**Fig. 1 Consumo di tabacco nella popolazione studentesca**



Italia-Emilia Romagna: Elaborazione sui dati ESPAD-Italia©2011

# le sigarette a Ferrara

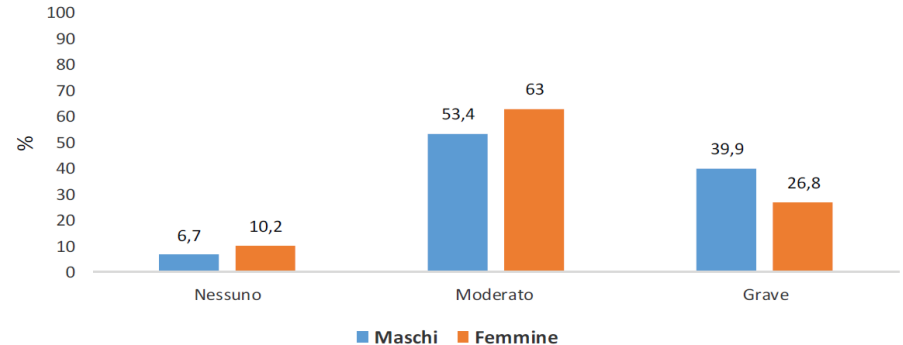
Fig.3 Studenti che hanno fumato più sigarette nell'ultima settimana



Elaborazione sui dati ESPAD-Italia®: rilevazioni dal 2005 al 2007



Fig.4 Quale pericolo si corre a fumare più sigarette al giorno?

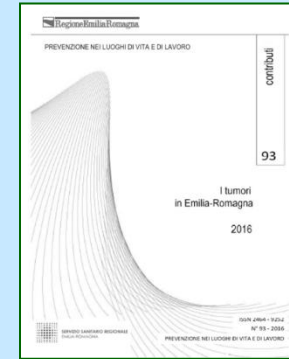


# epidemiologia

## Prime cinque neoplasie più frequentemente diagnosticate e proporzione sul totale dei casi. Stima 2016

	Maschi	%	Femmine	%	Totale	%
1°	Prostata	22%	Mammella	29%	Mammella	14%
2°	Polmone	14%	Colon-retto-ano	12%	Colon-retto-ano	13%
3°	Colon-retto-ano	13%	Polmone	8%	Prostata	11%
4°	Vescica*	11%	Tiroide	7%	Polmone	11%
5°	Rene (parenchima)	5%	Utero corpo	5%	Vescica*	8%

\* comprende neoplasie invasive e non invasive



## Prime cinque cause di morte per neoplasia maligna e proporzione sul totale dei casi. Anno 2015

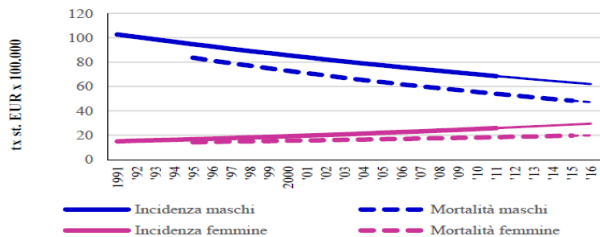
	Maschi	%	Femmine	%	Totale	%
1°	Polmone	27%	Mammella	15%	Polmone	21%
2°	Colon-retto-ano	11%	Polmone	15%	Colon-retto-ano	11%
3°	Prostata	7%	Colon-retto-ano	12%	Pancreas	8%
4°	Pancreas	7%	Pancreas	9%	Mammella femminile	7%
5°	Stomaco	7%	Stomaco	6%	Stomaco	6%

incidenza  
e mortalità  
proporzionali

# epidemiologia

2016

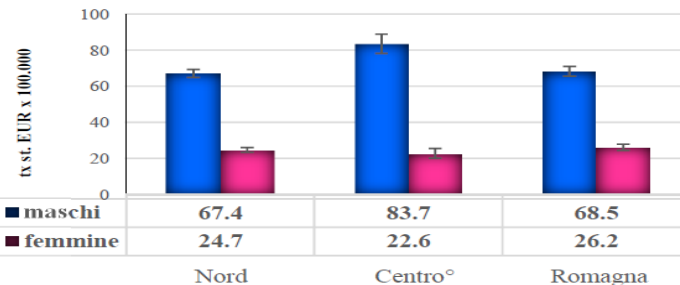
Andamenti temporali



	maschi		femmine	
	incidenza	mortalità	incidenza	mortalità
Anni	1991-2011	1995-2015	1991-2011	1995-2015
APC	-2.00*	-2.70*	+2.74*	+1.60*

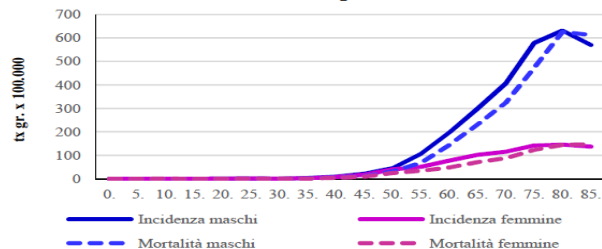
APC: variazione percentuale annua \* p<0,05

Confronti incidenza tra Aree Vaste



<sup>o</sup>Provincia di Ferrara

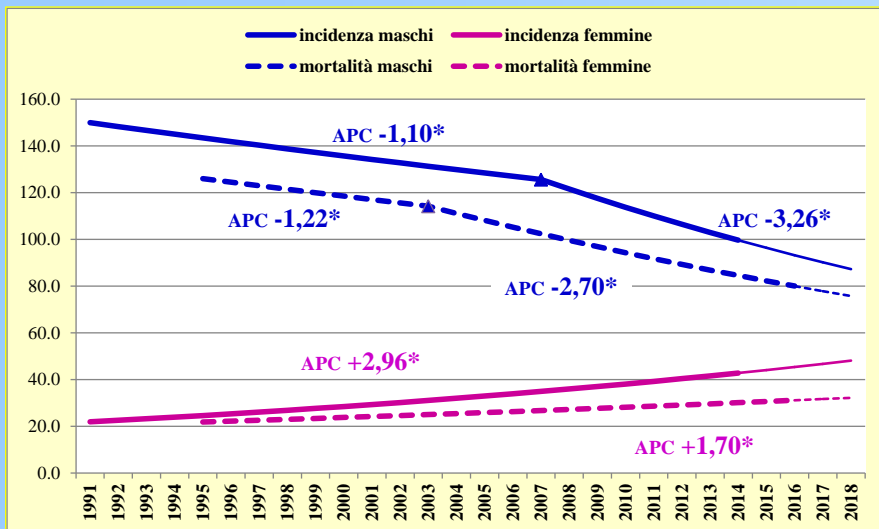
Andamento per età



Emilia Romagna



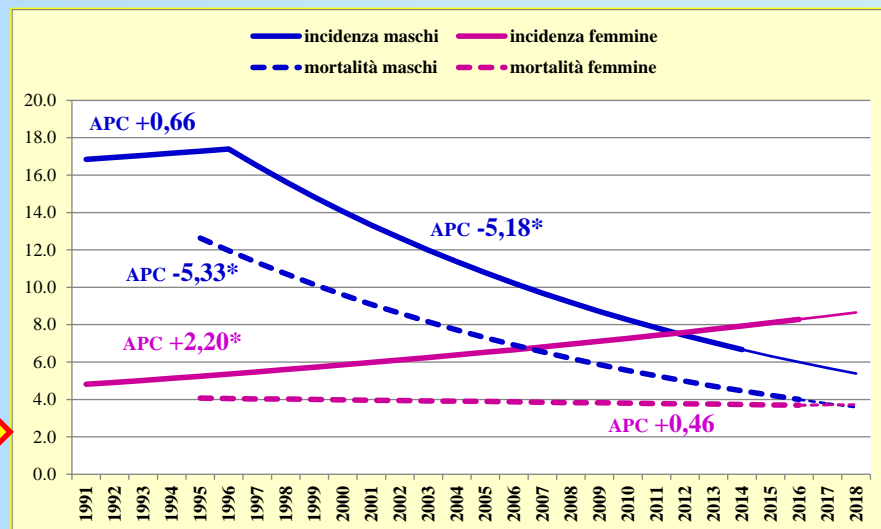
## Tumori del polmone Emilia-Romagna 1991-2018

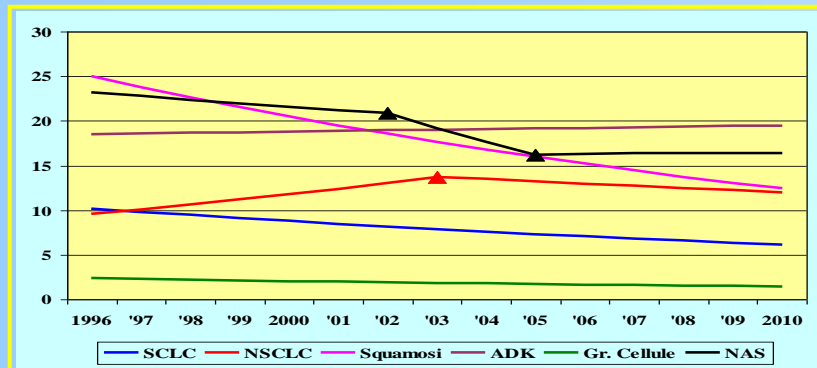


**0-54 anni**

# sigarette e... conseguenze

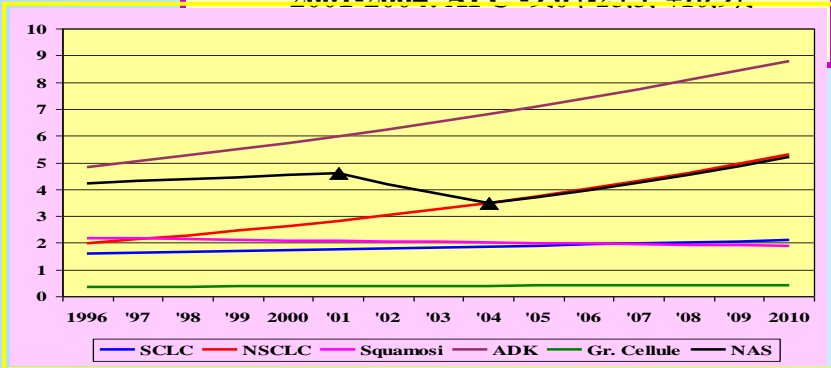
## Tumori del polmone Emilia-Romagna 1991-2018



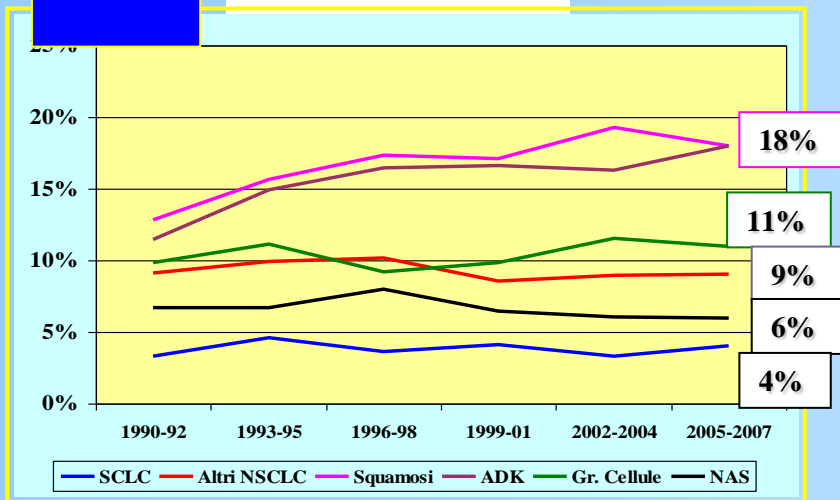


- **SCLC 1996-2010: APC +2,0 (-0,1; +4,0)**
- **NSCLC 1996-2003: APC +7,3 (+5,7; +9,0)**
- **Squamo 1996-2010: APC -1,0 (-4,0; +2,1)**
- **ADK 1996-2010: APC +4,4 (+3,7; +5,0)**
- **Gr. cell. 1996-2010: APC +1,4 (-2,0; +5,0)**
- **NAS 1996-2001: APC +1,8 (-2,8; +6,6);**  
**2001-2004: APC -9,0 (-25,3; +10,9);**

- **SCLC 1996-2010: APC -3,6 (-4,1; -3,1)**
- **NSCLC 1996-2003: APC +5,2 (+2,9; +7,6);**  
**2003-2010 APC -1,9 (-6,3; +2,7)**
- **Squamo 1996-2010: APC -4,9 (-5,5; -4,2)**
- **ADK 1996-2010: APC +0,4 (-0,4; +1,1)**
- **Gr. cell. 1996-2010: APC -3,4 (-5,6; -1,2)**
- **NAS 1996-2002: APC -1,7 (-3,7; +0,3);**  
**2002-2005: APC -8,1 (-19,0; +4,2);**  
**Tassi st. EUR x 100.000 ; +13,2)**



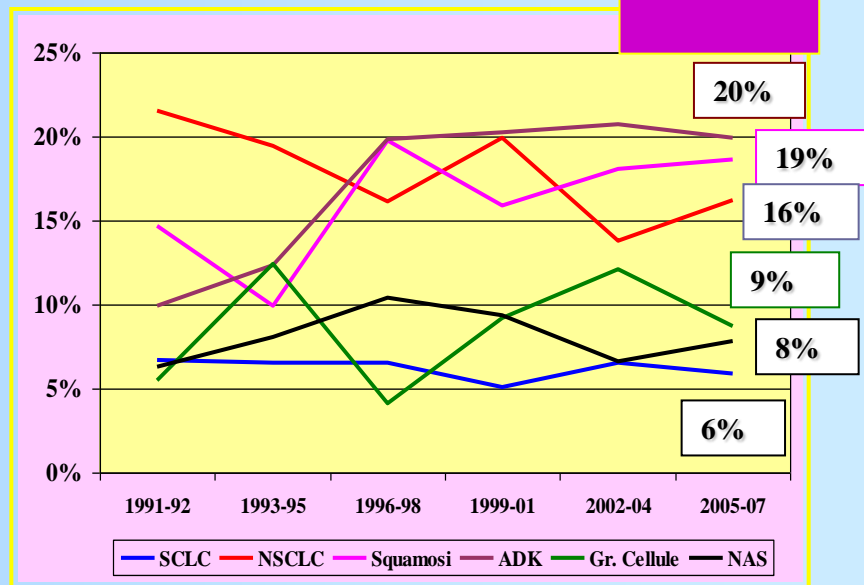
## maschi



**Sopravvivenza  
relativa a 5 anni  
per coorte di  
incidenza**

## epidemiologia

## femmine



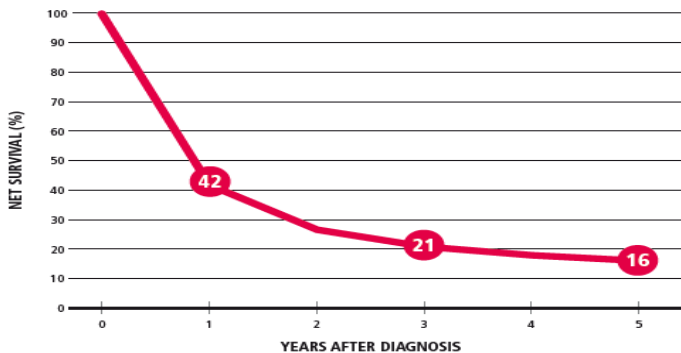


## LUNG CANCER

MALES & FEMALES

### G AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%), 2005-2009

POOL OF 42 CANCER REGISTRIES (93035 OBSERVED CASES)

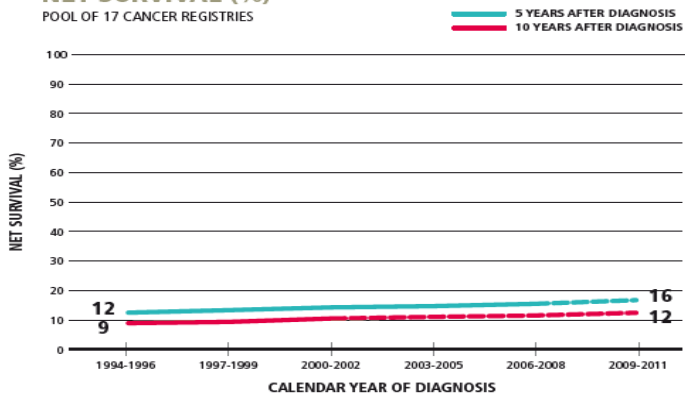


## LUNG CANCER

MALES & FEMALES

### H TIME TREND OF 5-, 10-YEAR AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%)

POOL OF 17 CANCER REGISTRIES



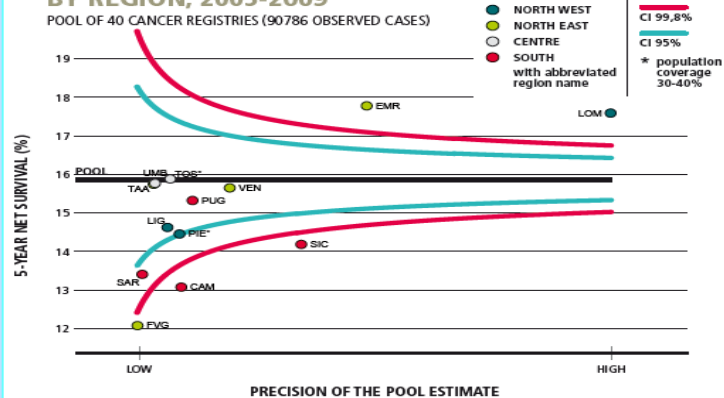
# epidemiologia

## LUNG CANCER

MALES & FEMALES

### E 5-YEAR AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%) BY REGION, 2005-2009

POOL OF 40 CANCER REGISTRIES (90786 OBSERVED CASES)

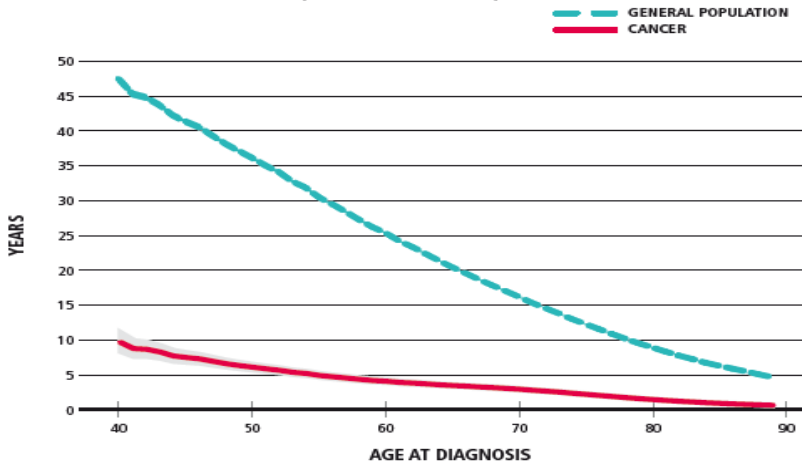


## LUNG CANCER

MALES & FEMALES

### G LIFE EXPECTANCY

POOL OF 18 CANCER REGISTRIES (48269 OBSERVED CASES)

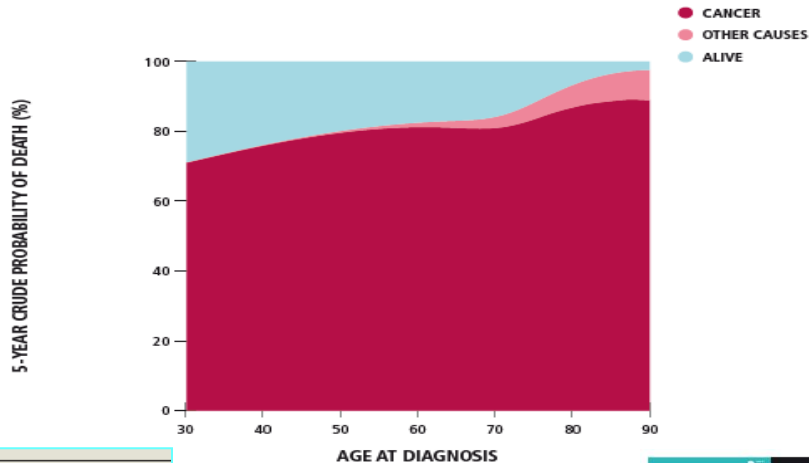


## LUNG CANCER

MALES & FEMALES

### D CRUDE PROBABILITY OF DEATH (%), 2005-2009

POOL OF 42 CANCER REGISTRIES (91743 OBSERVED CASES)



### LIFE EXPECTANCY AT A GIVEN AGE OF DIAGNOSIS

● GENERAL POPULATION  
● CANCER



# classificazione carcinomi

## Carcinomi

### Tumori epiteliali maligni (carcinomi)

- Ca a cellule squamose
- Ca a piccole cellule
  - .Ca a piccole cellule combinato
- Adenocarcinoma
  - .Lesioni preinvasive
  - .ADK minimamente invasivo,  $\leq 3$ cm, lepid., inv.  $< 5$  mm
    - .mucinoso, non mucinoso, misto
  - .ADK invasivo
    - .pred. lepidico, acinare, papillare, m.papill., solido
  - .ADK varianti
    - .mucinoso, colloide, fetale
- Ca a grandi cellule
  - .Ca neuroendocrino a grandi cellule
- Ca adenosquamoso
- Ca con elementi pleomorfi, sarcomatoidi
- Carcinoidi (tipici, atipici)
- Ca salivary gland-type
- Non classificati

### Tumori mesenchimali maligni (sarcomi)

### Tumori linfoproliferativi (linfomi)

### Tumori miscellanei

### Tumori secondari (metastasi)

## Patogenesi

- Oncogeni (c-MYC, KRAS, EGFR, c-MET, c-KIT)
- Antioncogeni (p53, RB1, p16)
- "Familial clustering" (P-450 CYP1A1)
- Polimorfismo gene rec. acetilcolina (15q25)
  
- Lesioni epiteliali precursore:
  - .Displasia squamosa, ca. in situ
  - .Iperplasia adenomatosa atipica
  - .Iperplasia delle cell. neuroendocrine diffusa, idiopatica

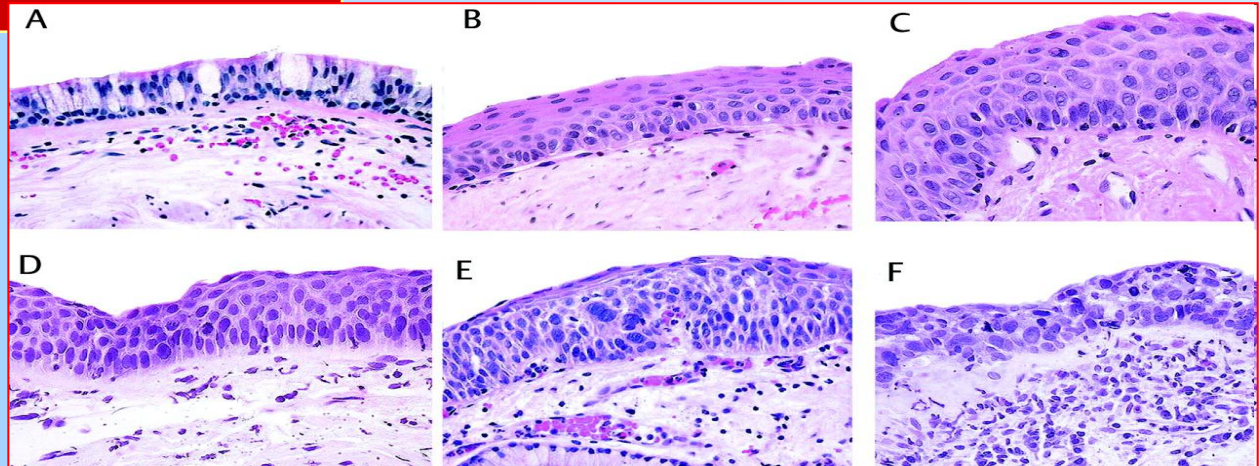
## Morfologia

- Lesioni precursore (SQ, ADK)
- Aree necrotico-emorragiche
- Invasione strutture circostanti
  - .pleura (versamenti), carena, mediastino
- Enfisema secondario (ostruttivo), atelettasia
- Sovrainfezioni, ascessi
- Compressioni ad extra (s. vena cava sup.)
- Metastasi a distanza (via linfatica, ematogena)
  - .gh. surrenali, fegato, SNC, ossa.

### Ca. squamoso

- Local. ilare
- Crescita endobronchiale/infiltrativa
- p53, RB1, p16 (- nel 65%)

## caratterizzazione



**carcinomi  
squamosi**

# precursori

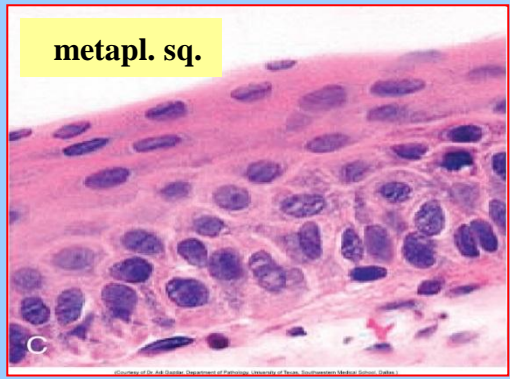
# caratterizzazione



**irritazione**



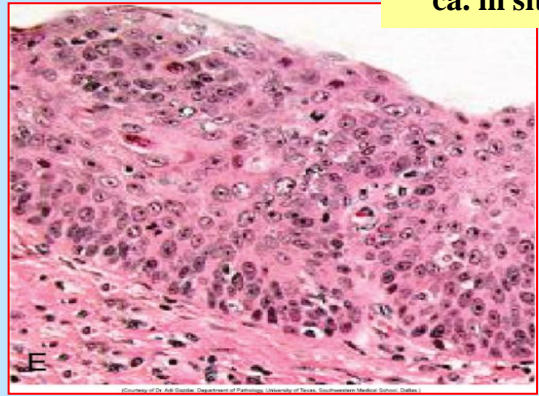
**iperpl. basale**



**metapl. sq.**



**displasia sq.**



**ca. in situ**

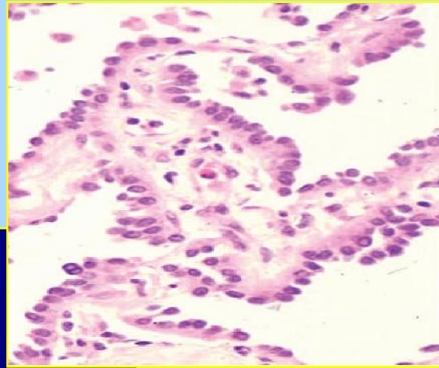
# patogenesi molecolare

alterazioni	
<b>K-ras</b>	<b>25% ADK; 20% LCC; 5% SCC. Associato a fumo di sigaretta Marker prognostico negativo degli ADK</b>
<b>Myc</b>	<b>10%-40% negli SCC</b>
<b>p53</b>	<b>80% SCC; 50% NSCC</b>
<b>Rb</b>	<b>80% SCC; 25% NSCC</b>
<b>delezione 3p</b>	<b>frequenti</b>
<b><i>bcl-2</i></b>	<b>25% SCC; 10% ADK</b>
<b>PTEN</b>	<b>Freq. Negli SCC. Prognosi peggiore, farmaco-resistenza</b>
<b>EGFR</b>	<b>Freq. variabile nei NSCC. Sensibilità farmacologica (ADK)</b>
<b>HPV</b>	<b>Variabile negli NSCC</b>

## precursori

### **Iperplasia adenomatosa atipica (WHO)**

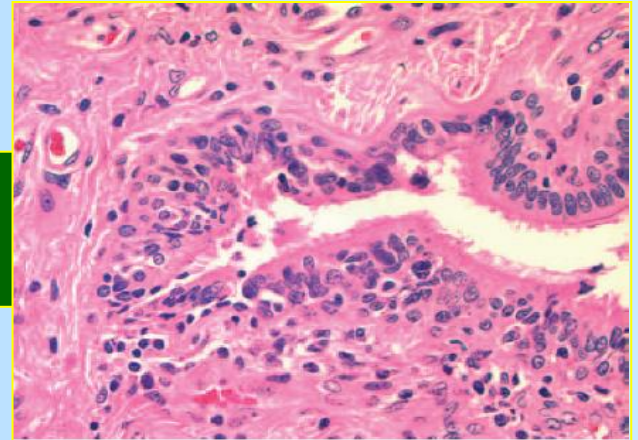
- Lesione focale < 5 mm di diametro
- Proliferazione localizzata di cellule con blanda/moderata atipia che rivestono alveoli e bronchioli respiratori



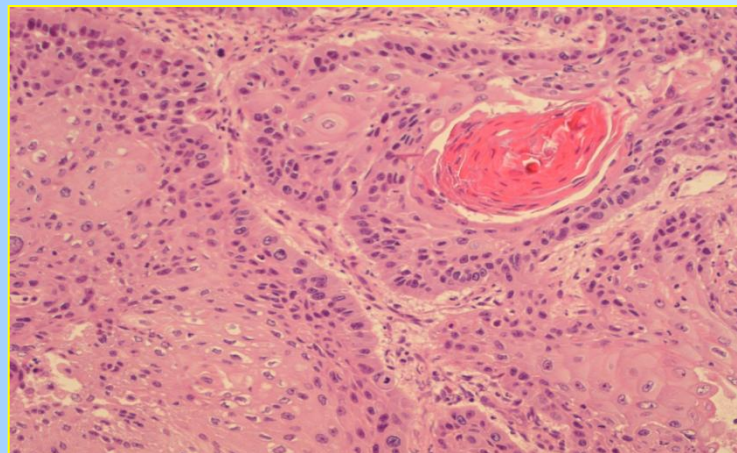
## caratterizzazione

### **Iperplasia diffusa idiopatica a cellule neuroendocrine**

- Proliferazione diffusa di cellule neuroendocrine in piccoli noduli o distribuzione lineare nell'epitelio bronchiale o bronchiolare

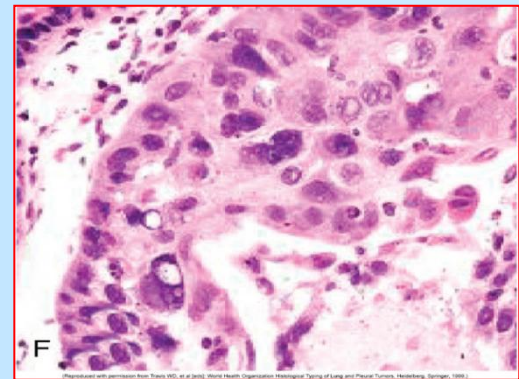


# carcinomi squamosi



## caratterizzazione

**Definizione WHO:**  
*Tumore epiteliale maligno che deriva dall'epitelio bronchiale e che presenta cheratinizzazione, perle cornee e/o ponti intercellulari*



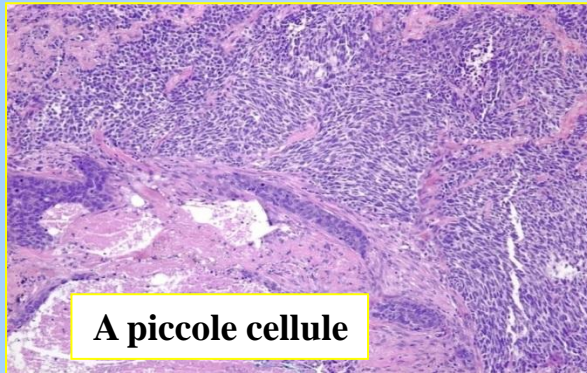
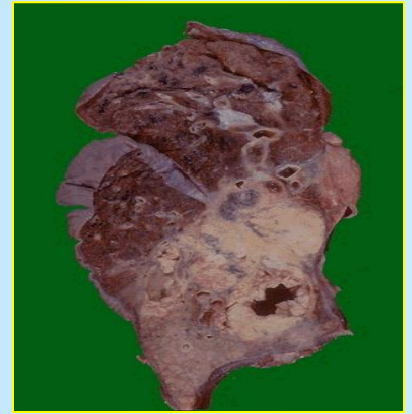
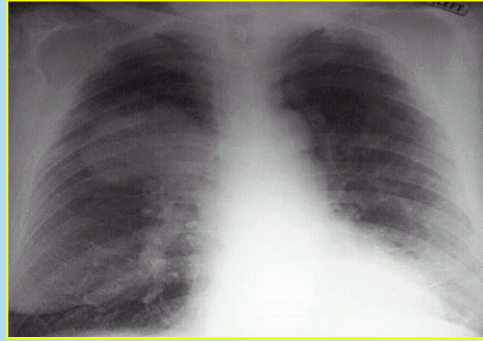


# carcinomi squamosi

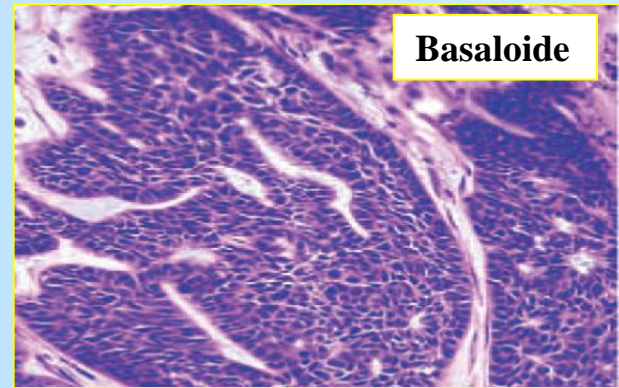
## caratterizzazione



A cellule chiare



A piccole cellule



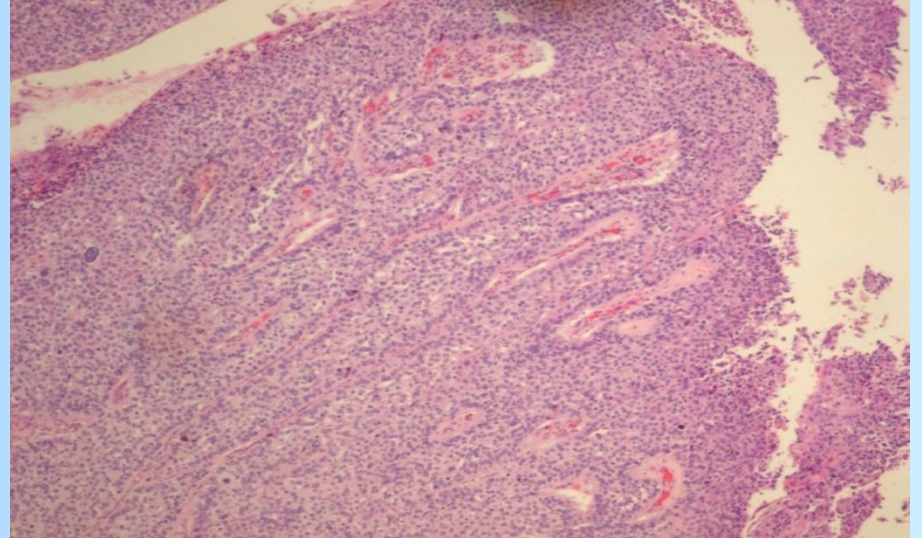
Basaloide

# Carcinomi squamosi (varianti)



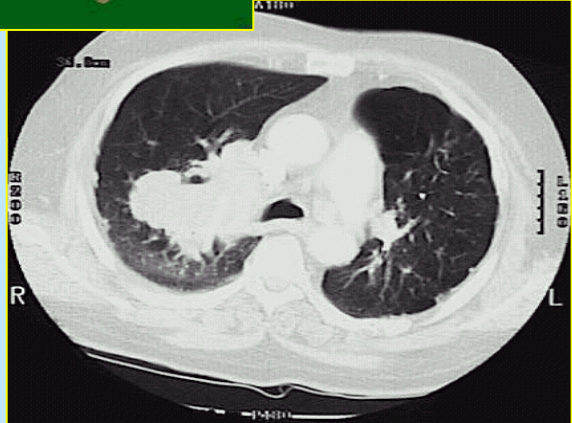
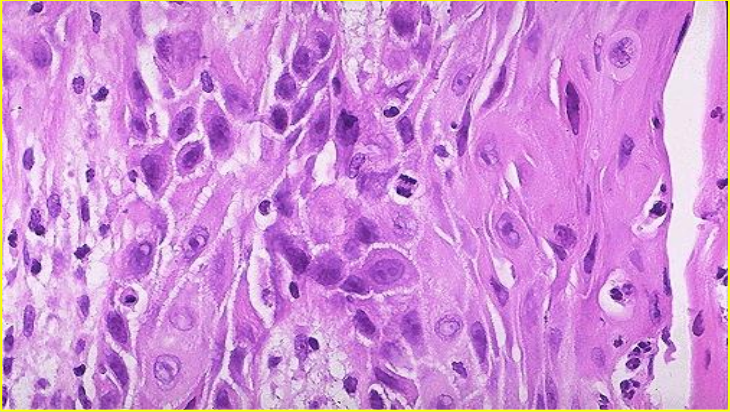
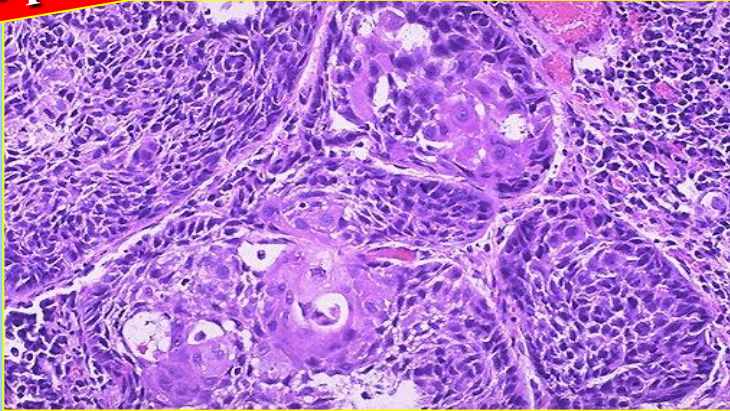
## caratterizzazione

**Papillare:**  
*Crescita esofitica endobronchiale*

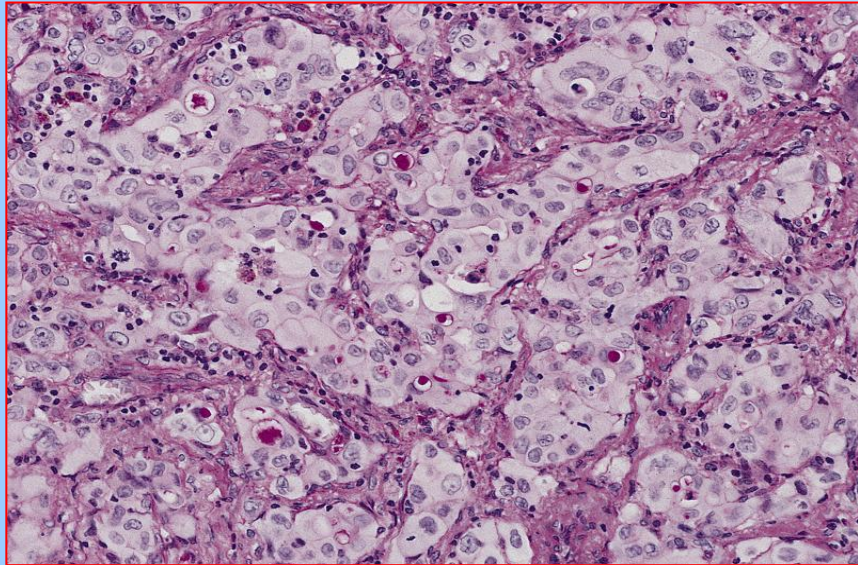


# carcinomi squamosi

# caratterizzazione



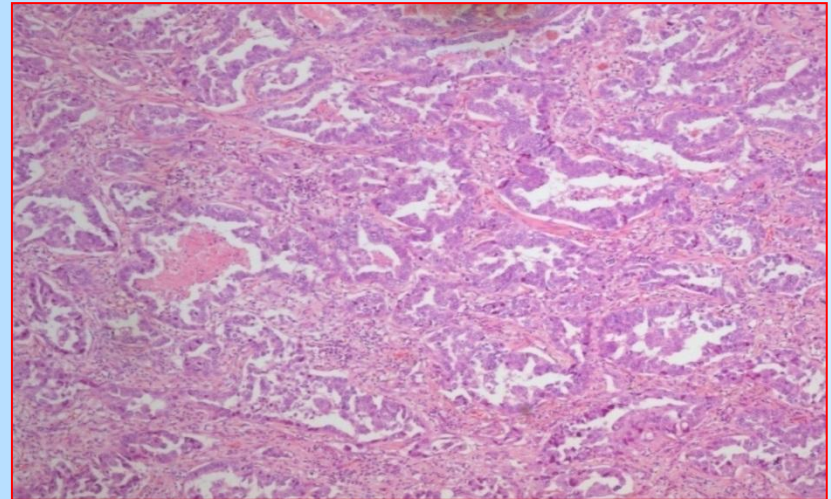
# adenocarcinoma



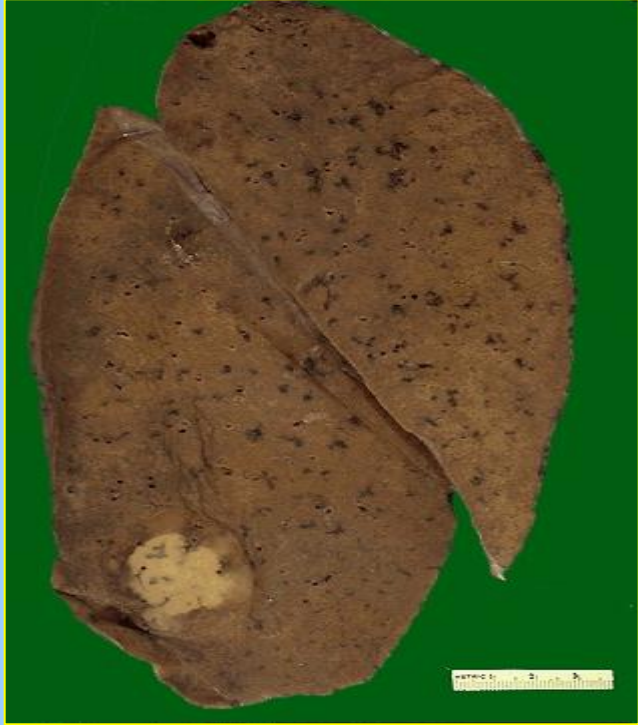
## caratterizzazione

### **Definizione WHO:**

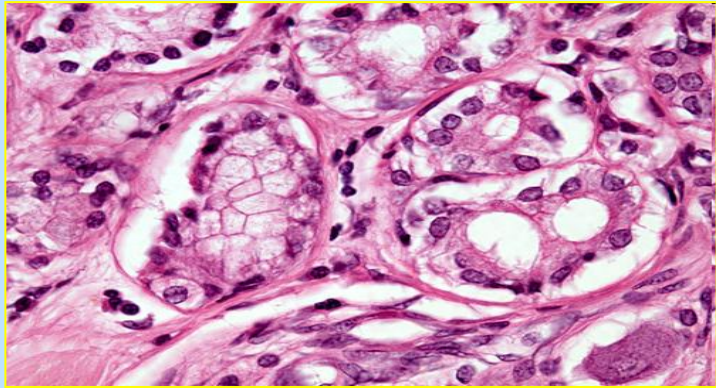
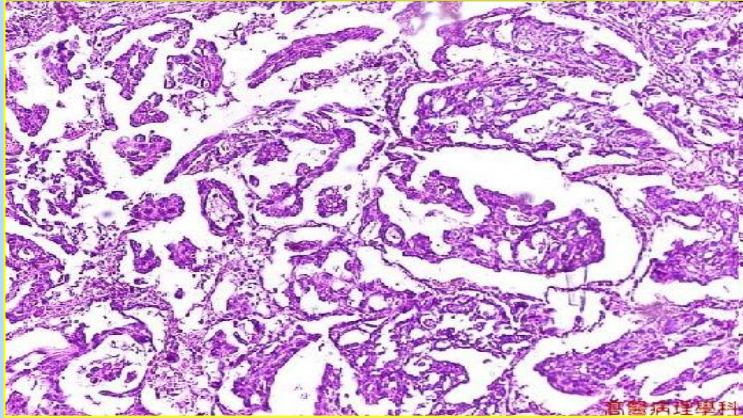
*Tumore epiteliale maligno con differenziazione ghiandolare o produzione di mucina (acinare, papillare, solido con produzione di mucina)*



# adenocarcinomi

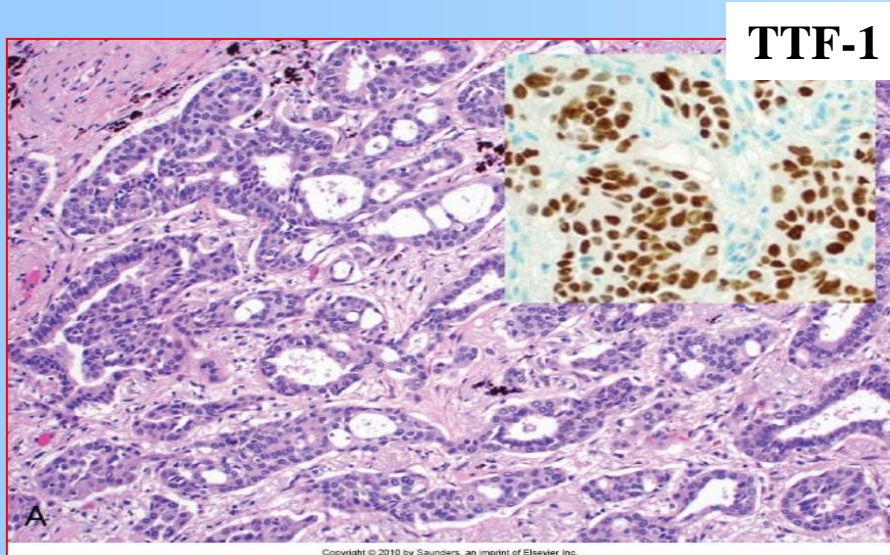


# caratterizzazione



# adenocarcinomi

## caratterizzazione



### ADK

- Local. Periferica
- Pattern acinare, papillare, br.alveolare, solido
- Produzione mucina (80%)
- K-RAS, TTF-1, p53, RB1, p16, EGFR, c-MET
- Pattern bronchioloalveolare

### Bronchiolo-alveolare

- 1-9% di tutte le forme
- Crescita alveolare: vasi, setti e pleura app. indenni
- Forme mucinose e non-mucinose
- Presenza di noduli satelliti
- EGFR

### SCLC

- Local. Centrale
- Pattern cellulare caratteristico
- Mutazioni RB1, p53, BCL2+

# adenocarcinomi

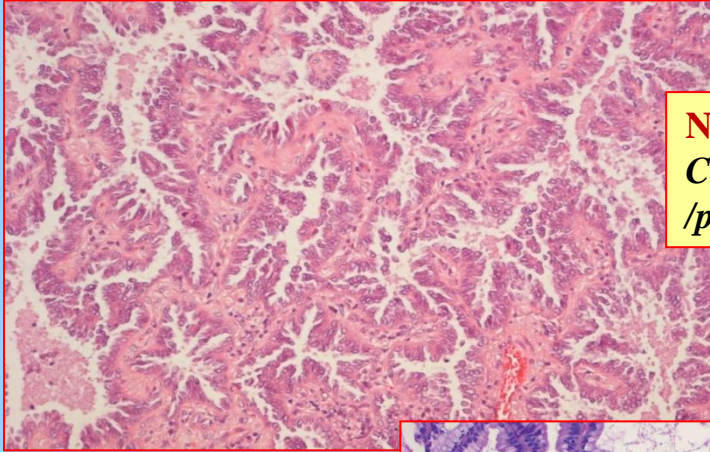
## caratterizzazione

- Periferico >> centrale
- 25-40% casi incidenti
- Femmine >> maschi

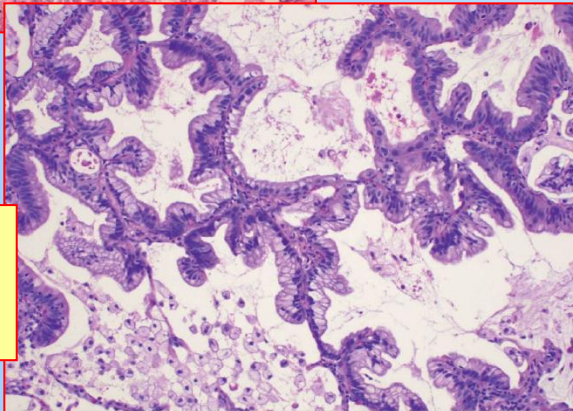


# adenocarcinoma

## caratterizzazione



**Non mucinoso:**  
*Cellule di Clara*  
*/pneumociti II tipo*



**Mucinoso:**  
*Cellule colonnari,*  
*nuclei basali, mucina*

**Istologicamente: 2 tipi:**

**1. Mucinoso:** piu' spesso multifocale. Prognosi peggiore.

**2. Non mucinoso (lepidico):**

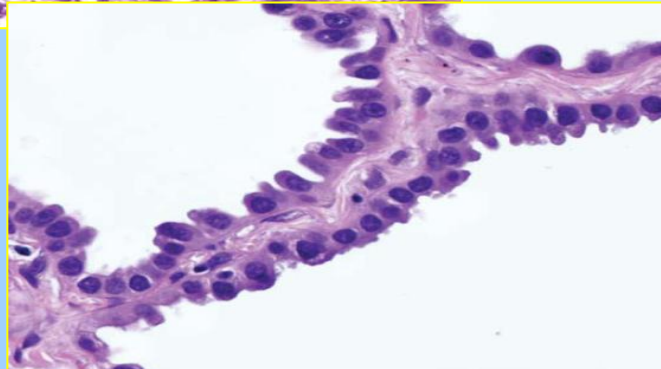
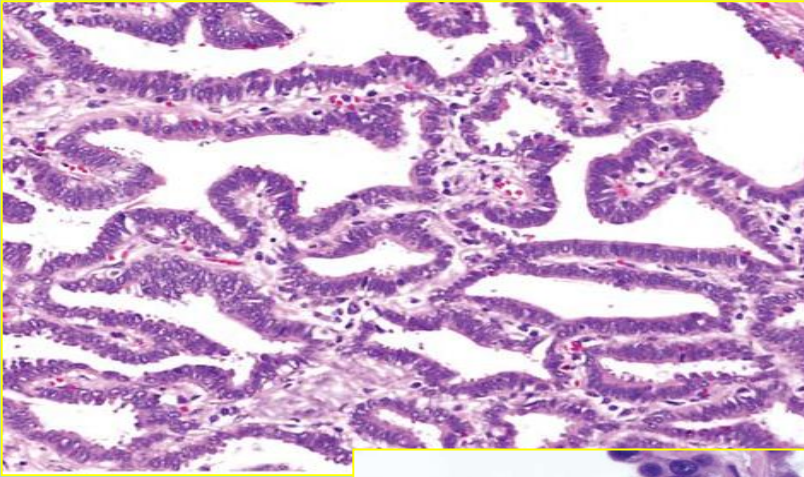
lesione solitaria, prognosi favorevole  
cellule bronchiolari mucosecernenti, cellule di Clara,  
pneumociti II tipo.

Queste cellule epiteliali alte, cilindriche o cubiche, si dispongono a rivestire i setti alveolari  
conformazioneormazione di papille (“crescita lepidica”)



# Adenocarcinoma in situ

## caratterizzazione

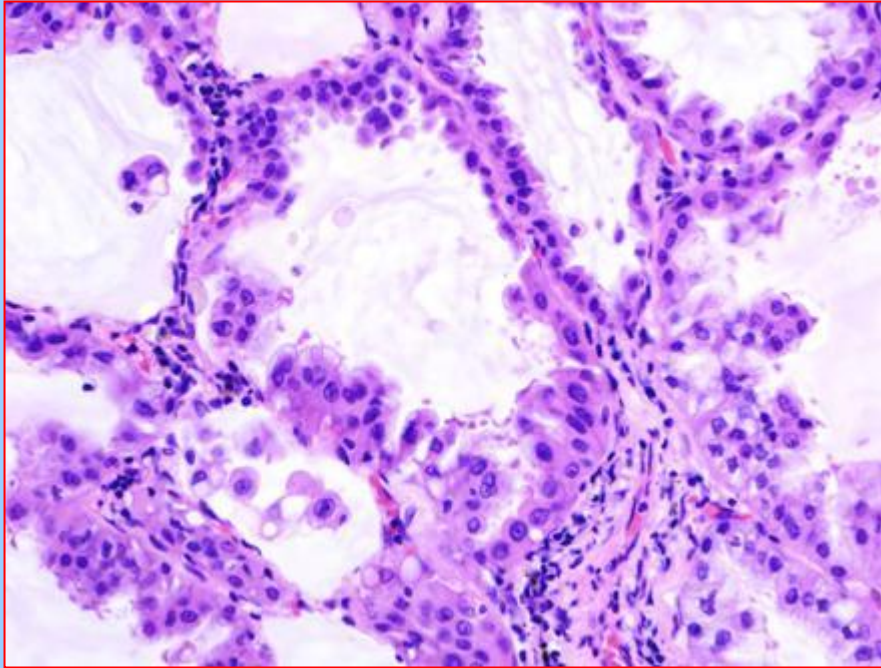


### Criteri diagnostici:

- *Dimensione*  $\leq 3$  cm
- *Nodulo solitario*
- *Crescita lepidica «pura»*
- *Non invasione stromale, vascolare o pleurica*
- *Non cellule tumorali intra-alveolari*
- *Pneumociti II tipo o cell. Clara*
- *Prevalentemente non mucinoso*

# Adenocarcinoma minimamente invasivo

## caratterizzazione

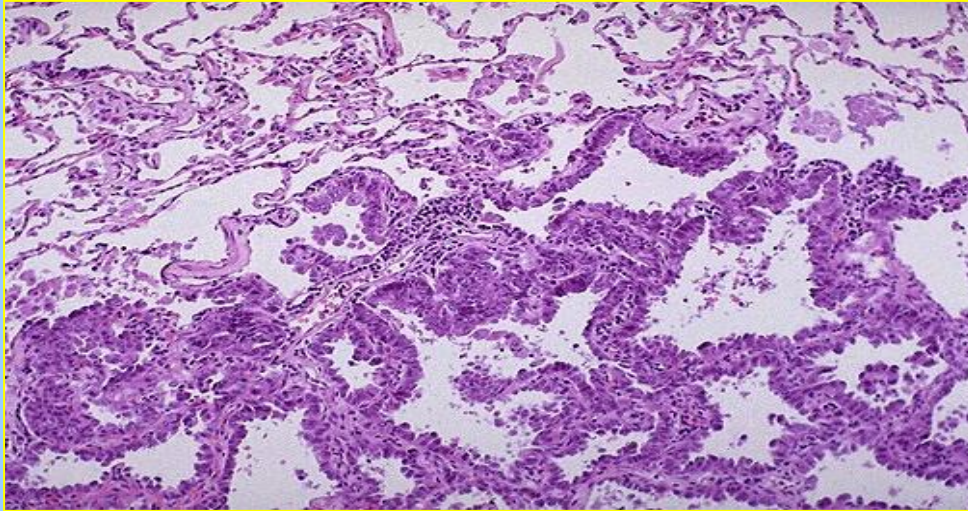


### Criteri diagnostici:

- *Dimensione  $\leq 3$  cm*
- *Nodulo solitario*
- *Prevalente crescita lepidica*
- *Componente invasiva  $\leq 0,5$  cm*
- *Non invasione linfatica, vascolare o pleurica*
- *Pneumociti II tipo o cell. Clara*
- *Prevalentemente non mucinoso*

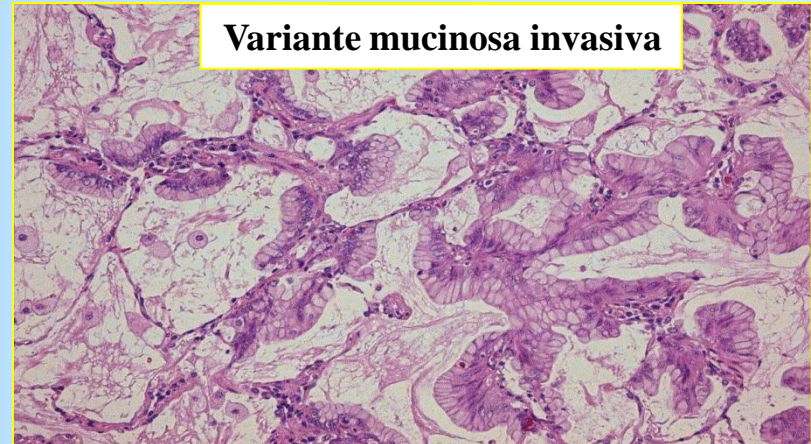
# Adenocarcinoma invasivo

## caratterizzazione



### Criteria diagnostici:

- *A predominante crescita lepidica (>5mm invasione)*



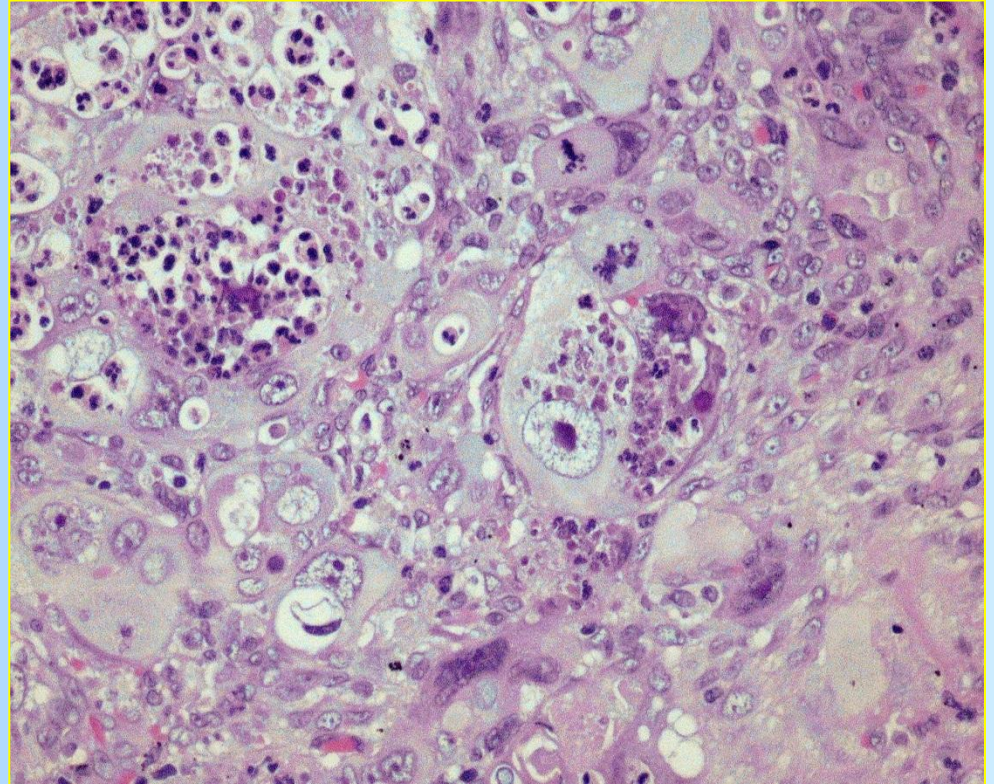
Variante mucinosa invasiva

## carcinoma a grandi cellule

### **Definizione WHO:**

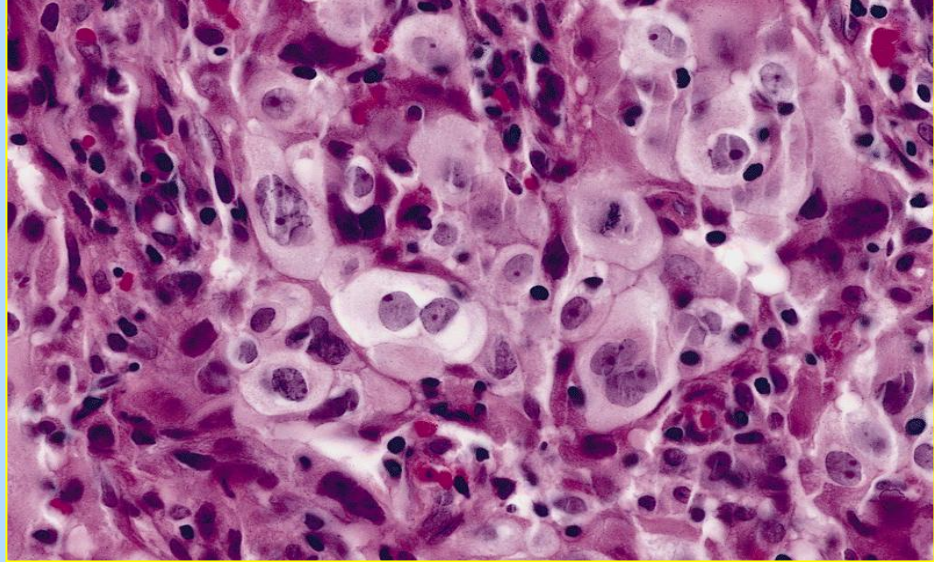
*Scarsamente differenziato, senza aspetti citologici e architetturali di differenziazione a piccole cellule, ghiandolare o squamosa*

## caratterizzazione



**carcinoma  
a grandi cellule**

**caratterizzazione**



**Carcinoma a grandi cellule:** cellule grandi, poligonali, nuclei vescicolosi, cellule multinucleate, scarsamente differenziato, emorragia, necrosi, marcata infiammazione cronica, aggressivo

# carcinoma sarcomatoide

## caratterizzazione

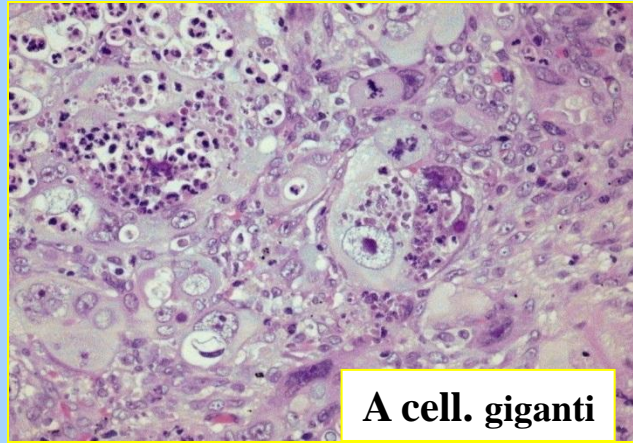
**Definizione WHO:**  
*NSCLC con differenziazione  
sarcomatosa o simil-sarcomatosa*

- *Rari (0,3-1%)*
- *M>F*
- *Centrale e periferico*
- *Fumodi sigaretta*

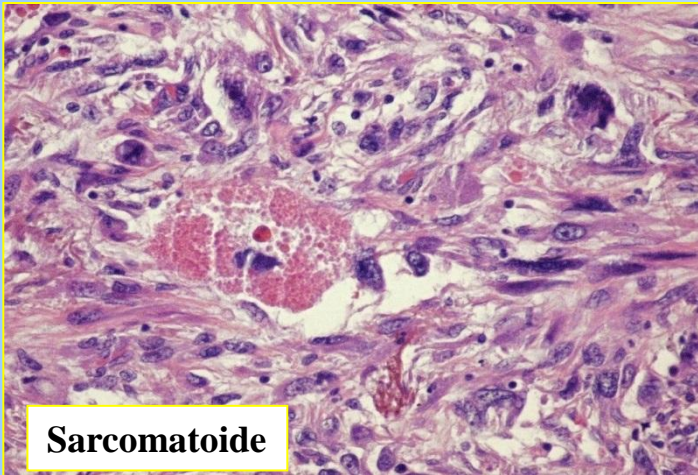


**carcinoma  
sarcomatoide**

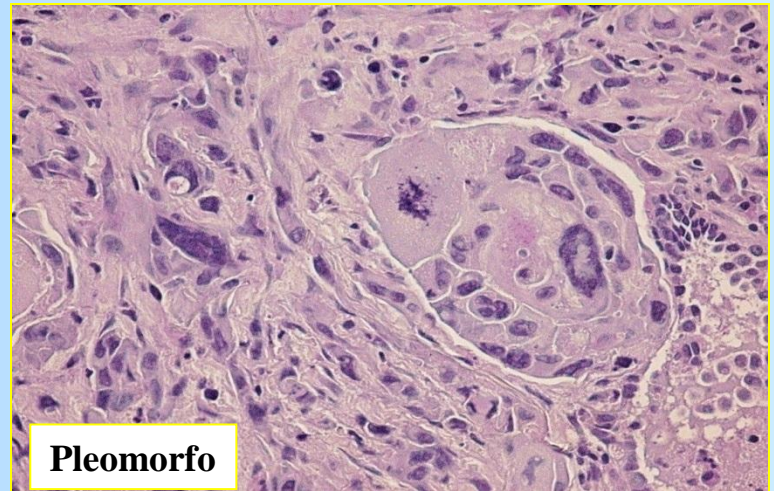
**caratterizzazione**



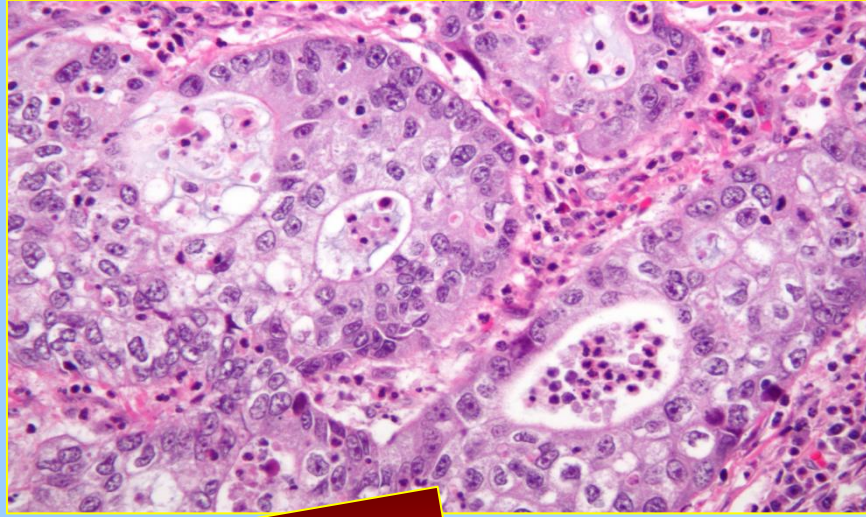
**A cell. giganti**



**Sarcomatoide**



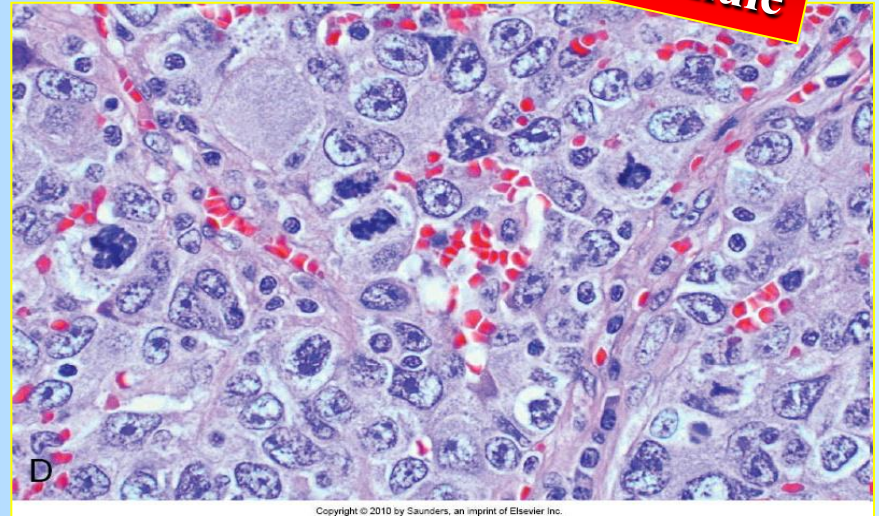
**Pleomorfo**



**carcinoma  
adenosquamoso**

**caratterizzazione**

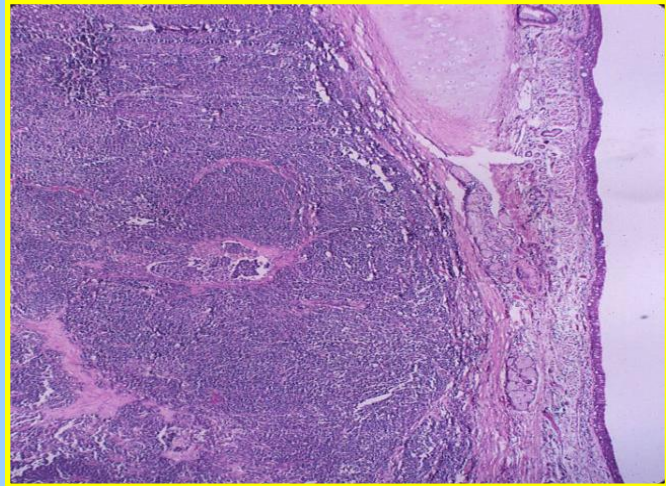
**carcinoma a  
grandi cellule**



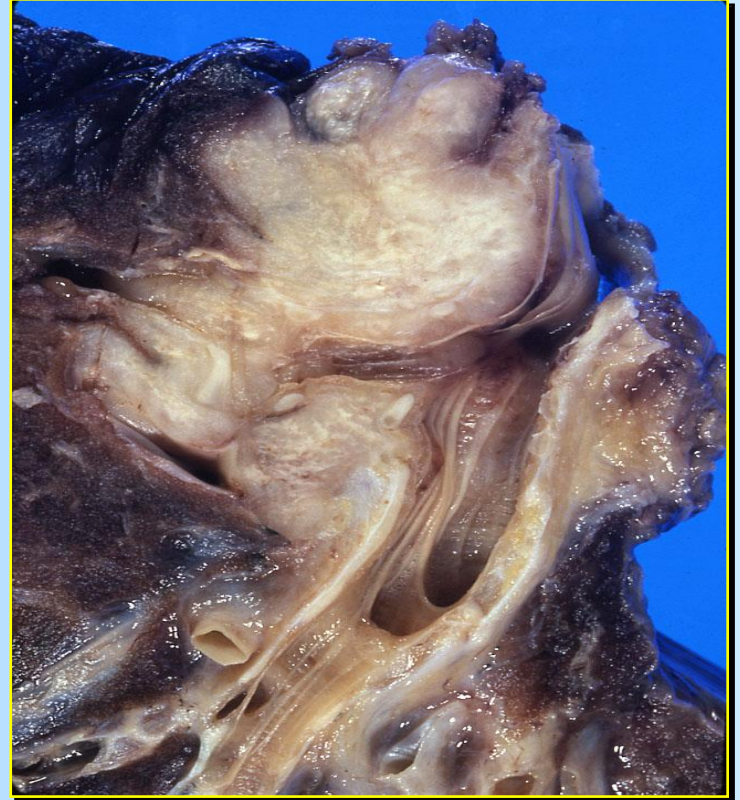


## carcinoma a piccole cellule

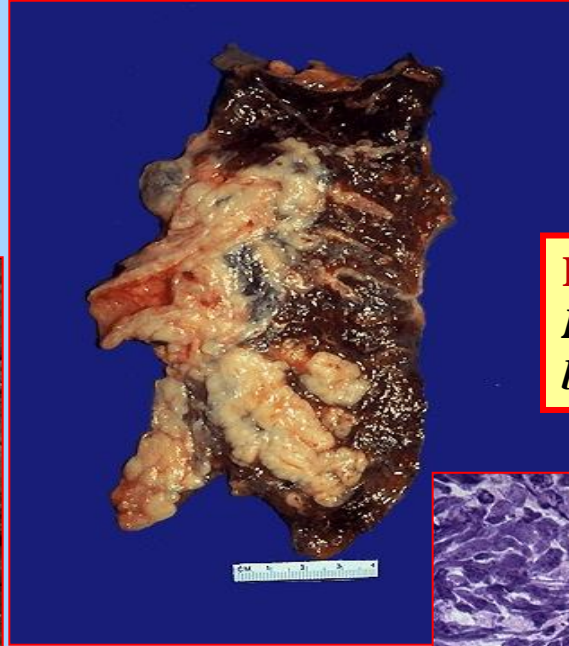
- Fumo di sigaretta
- 15% – 20% dei casi incidenti
- maschi > femmine (~ 2:1)
- centrale >>periferico



## caratterizzazione

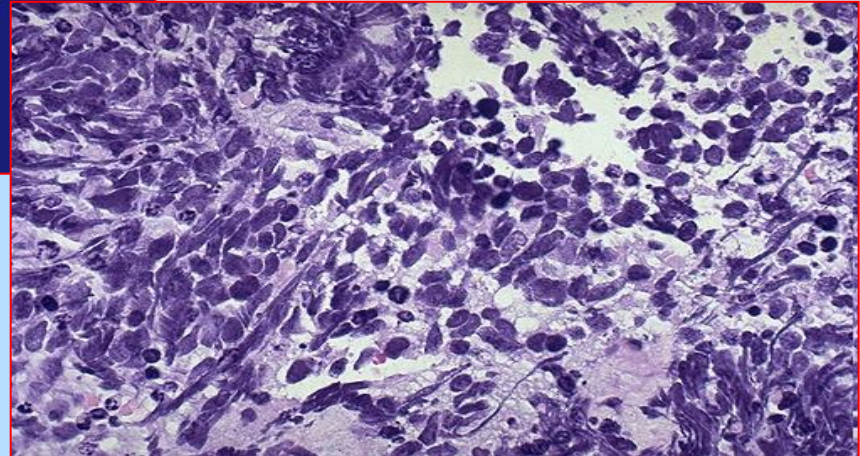


# carcinoma a piccole cellule



## caratterizzazione

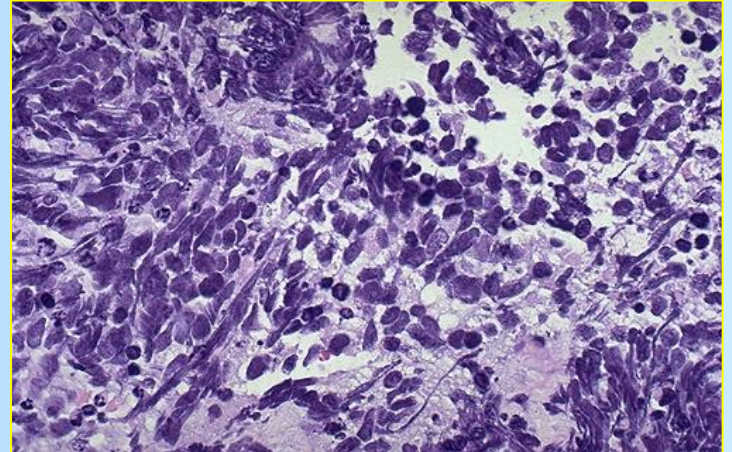
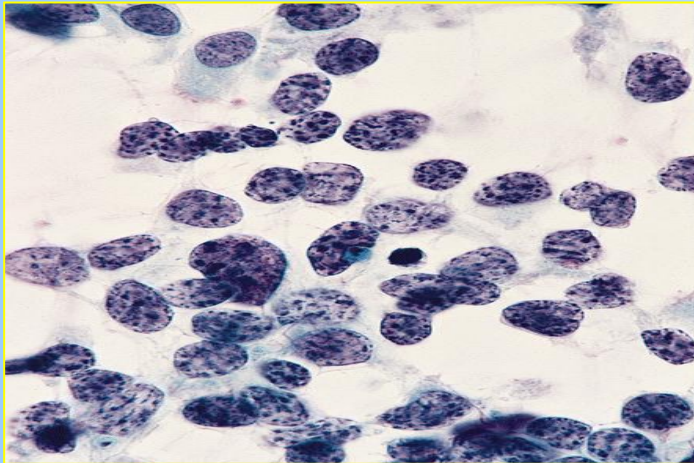
**Definizione WHO:**  
*Piccole cellule, scarso citoplasma,  
bordi ben definiti, nucleoli assenti*



## carcinoma a piccole cellule

## caratterizzazione

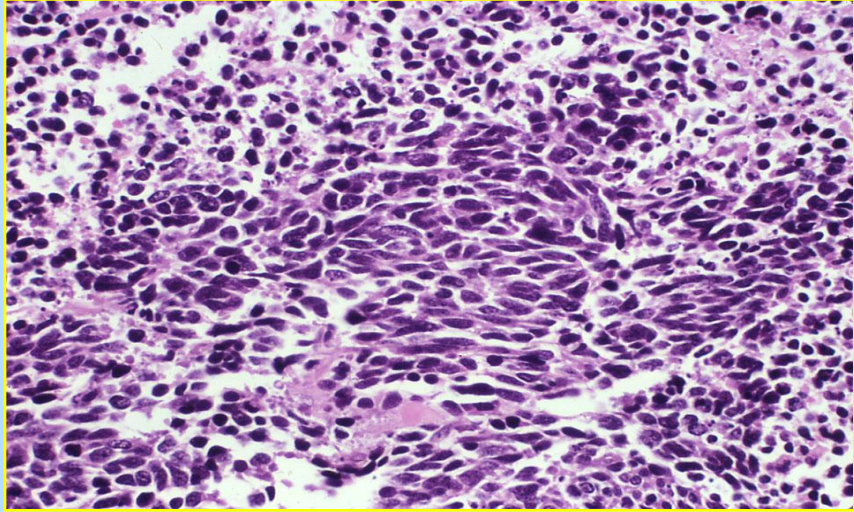
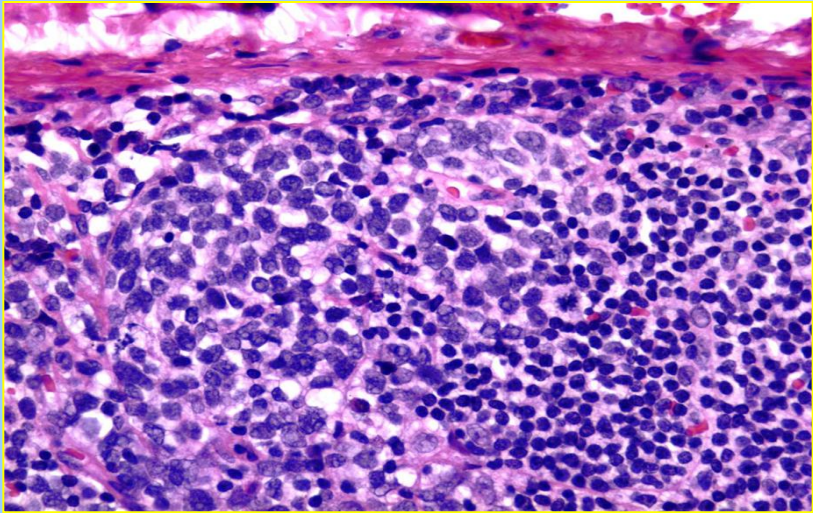
**Carcinoma a piccole cellule:** neoplasia altamente maligna, cellule di piccole dimensioni, scarso citoplasma, forma rotonda, ovale, aggregate in nidi solidi; presenza di granuli neurosecretori (capacita' di secernere una gran quantita' di ormoni polipeptidici, ACTH (ormone adrenocorticotropo), ADH (ormone antidiuretico) neoplasia correlata al fumo di sigaretta, sede centrale, ilare, aggressiva



# carcinoma a piccole cellule

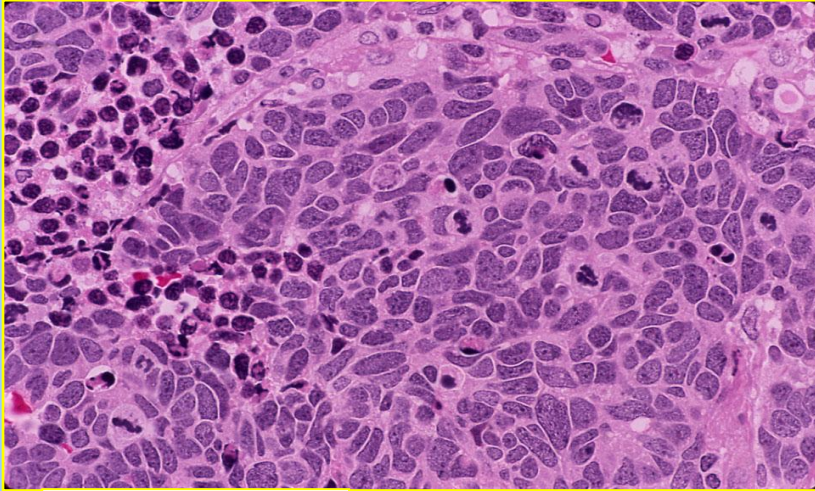
- Nucleoli assenti o inconspicui
- Cellule rotonde, ovali, fusate
- Alto indice mitotico

## caratterizzazione



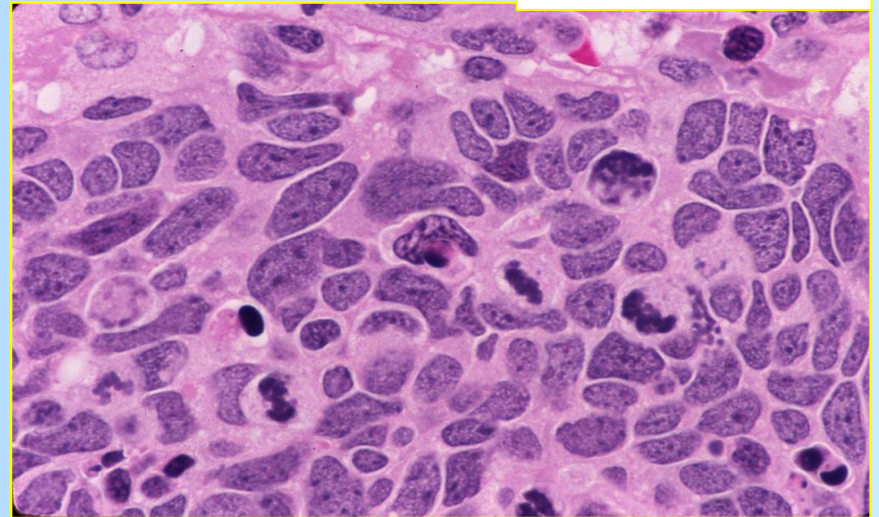
**carcinoma a  
piccole cellule**

**caratterizzazione**



**Nuclear molding**

**Alto indice mitotico  
( $>10/2\text{mm}^2$ )**

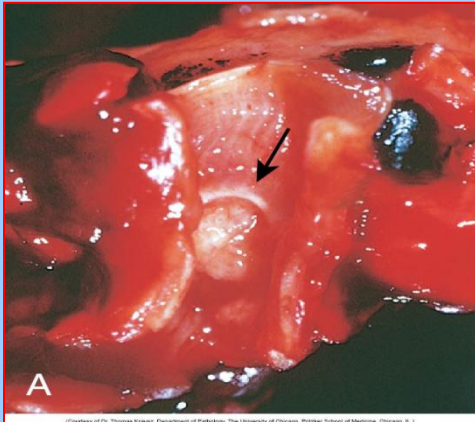
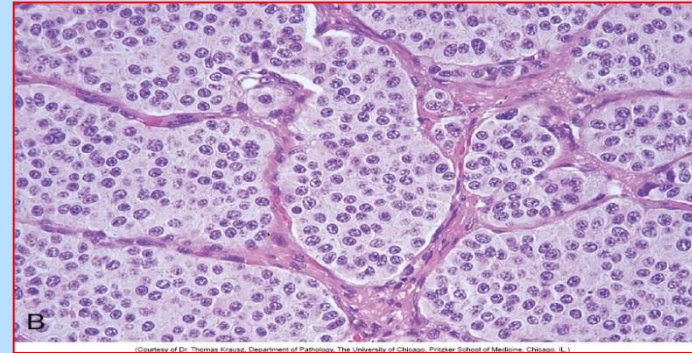


# tumori neuroendocrini

## caratterizzazione

### Clinica

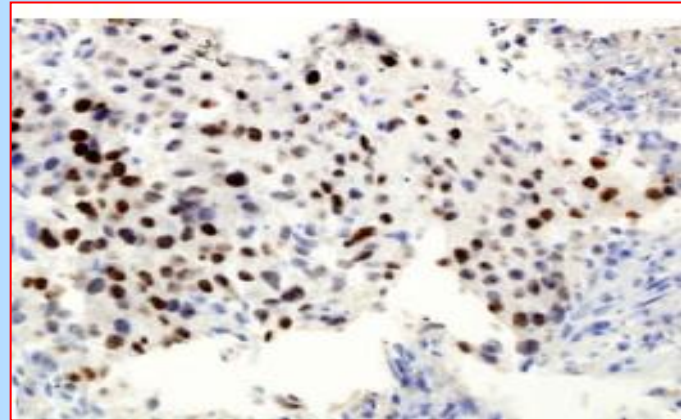
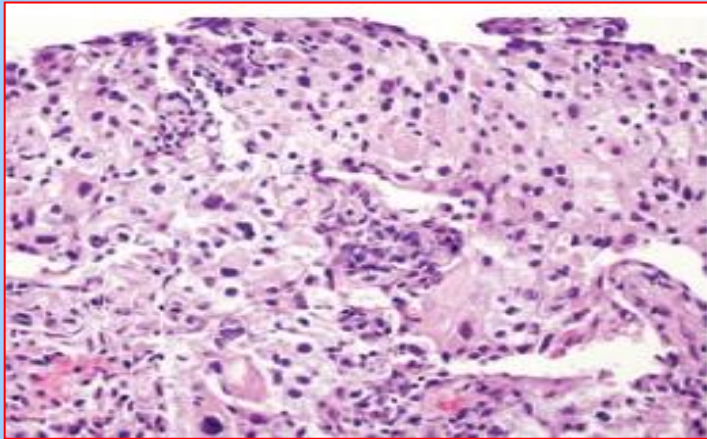
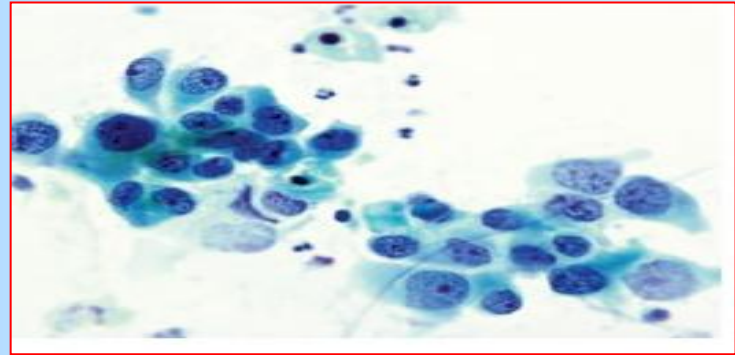
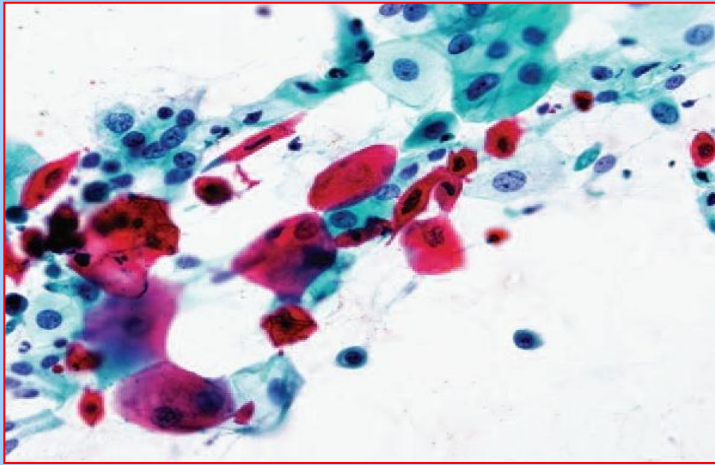
- 1-5% di tutti i tumori polmonari
- Insorgenza in età giovanile (< 40aa)
- Comportamento biologico variabile
  - .Tumorlets
  - ."Carcinoidi"



### Morfologia

- Localizzazione centrale o periferica
- Crescita spesso polipoide (3-4 cm)
- Pattern organoide (trabecole, palizzate, pseudorosette)
- Delicato stroma fibrovascolare
- Basso indice mitotico (<2 x 10HPF)
- Forme atipiche polimorfe
- Granuli di secrezione
  - .Serotonina, NSE, bombesina, calcitonina...)

**diagnosi**



## profilo immunoistochimico

	Ca Squamoso	Adenocarcinoma	Carcinoma piccole cellule
CK 5-6	+	-	-
CK 7	-	+	+
CK 20	-	-	-
CDX2	-	-	-
TTF-1	-	+	±
p63	+	-	-
Cromogranina	-	-	+
Napsina A	-	+	-



# classificazione WHO 2015

**TABLE 1.** 2015 WHO Classification of Lung Tumors<sup>a,b,c</sup>

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
<b>Epithelial tumors</b>	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma <sup>e</sup>	8250/3 <sup>d</sup>
Acinar adenocarcinoma	8551/3 <sup>d</sup>
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma <sup>e</sup>	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma <sup>e</sup>	8253/3 <sup>d</sup>
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 <sup>d</sup>
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma <sup>e</sup>	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma <sup>e</sup>	
Nonmucinous	8256/3 <sup>d</sup>
Mucinous	8257/3 <sup>d</sup>
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 <sup>d</sup>
Adenocarcinoma in situ <sup>e</sup>	
Nonmucinous	8250/2 <sup>d</sup>
Mucinous	8253/2 <sup>d</sup>
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma <sup>e</sup>	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma <sup>e</sup>	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma <sup>e</sup>	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2

<b>Neuroendocrine tumors</b>	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
<b>Carcinoid tumors</b>	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
<b>Preinvasive lesion</b>	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 <sup>d</sup>
<b>Large cell carcinoma</b>	
Adenosquamous carcinoma	8560/3
<b>Sarcomatoid carcinomas</b>	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
<b>Other and Unclassified carcinomas</b>	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma <sup>e</sup>	8023/3 <sup>d</sup>
<b>Salivary gland-type tumors</b>	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW

## The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification

William D. Travis, MD,\* Elisabeth Brambilla, MD,† Andrew G. Nicholson, MD,‡ Yasushi Yatabe, MD,§ John H. M. Austin, MD,|| Mary Beth Beasley, MD,¶ Lucian R. Chirieac, MD,§§ Sanja Dacic, MD,\*\* Edvina Duhig, MD,†† Douglas B. Flieder, MD,‡‡ Kim Gotsinger, MD,§§ Fred R. Hirsch, MD,||| Yuichi Ishikawa, MD,¶¶ Keith M. Kerr, MD,¶¶ Masayuki Noguchi, MD,\*\*\* Giuseppe Pelosi, MD,††† Charles A. Powell, MD,‡‡‡ Ming-Sound Tsao, MD,§§§ and Ignacio Wistuba, MD,|||

(J Thorac Oncol. 2015;10: 1243–1260)

### WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Alan F. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson



WHO

## Criteri-guida della nuova classificazione per i principali tumori invasivi

1. Ruolo dell'immunoistochimica nella classificazione
2. Ruolo della biologia molecolare per individuare terapie personalizzate nei pazienti con malattia avanzata
3. Nuova classificazione per microbiopsie e citologia\*
4. Approccio completamente diverso nei confronti dell'*adenocarcinoma*\*
5. Restrizione della diagnosi di *large cell carcinoma* solo in resezioni con assenza di diversa caratterizzazione biologica e riclassificazione dei precedenti sottotipi di LCC
6. Riclassificazione del *carcinoma squamoso* nei sottotipi *cheratinizzante, non cheratinizzante* (IIC-) e *basaloide*
7. Riclassificazione dei carcinomi neuroendocrini in un unico gruppo
8. Introduzione del *carcinoma MNC* (*riarr. NUT - trasloc. geni BRD4 e NUT* (t(15;19)(q13;p13.1)).

\*in accordo con classificazione IASLC/ATS/ERS 2011

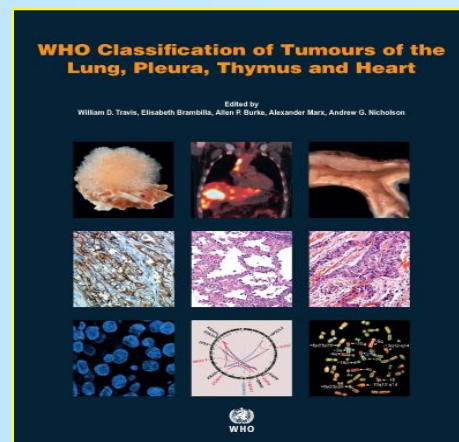
## classificazione WHO 2015

STATE OF THE ART, CONCISE REVIEW

### The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification

William D. Travis, MD,\* Elisabeth Brambilla, MD,† Andrew G. Nicholson, MD,‡ Yasushi Satoh, MD,§  
John H. M. Austin, MD,|| Murray Roth Bleasley, MD,¶ Luciano R. Chiariello, MD,§ Sergio Dacic, MD,\*\*  
Edwina Duhig, MD,†† Douglas B. Fisher, MD,‡‡ Kim Geisinger, MD,§§ Fred R. Hirsch, MD,|||  
Yuchi Ishikawa, MD,¶¶ Keith M. Kerr, MD,§§§ Masayuki Noguchi, MD,\*\*\* Giuseppe Palosi, MD,†††  
Charles A. Powell, MD,‡‡‡ Ming-Sound Tsao, MD,§§§ and Ignacio Wistuba, MD,|||  
On Behalf of the WHO Panel

(*J Thorac Oncol.* 2015;10: 1243–1260)



# classificazione WHO 2015

International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma

Journal of Thoracic Oncology • Volume 6, Number 2, February 2011



**Specific Terminology and Criteria for Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Non-Small Cell Carcinoma, Not Otherwise Specified (NSCLC-NOS), in Small Biopsies and Cytology<sup>a</sup>**

2004 WHO Classification, Including Updated IASLC/ATS/ERS Terminology	Morphology/Stains	IASLC/ATS/ERS Terminology
<b>Adenocarcinoma</b> Mixed subtype		Adenocarcinoma (describe identifiable patterns present)
Papillary (nonmucinous)		Acinar pattern (if pure, component cannot be)
Mucinous		Adenocarcinoma (describe mucinous and papillary components; lepidic pattern if pure)
No 2004 WHO counterpart; most will be solid adenocarcinomas		Adenocarcinoma (describe mucinous and papillary components; lepidic pattern if pure)
<b>Squamous cell carcinoma</b>		Squamous carcinoma
Solid		Squamous carcinoma
Papillary		Squamous carcinoma
Micropapillary		Squamous carcinoma
Solid predominant with mucin production		Squamous carcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)		Squamous carcinoma
Colloid		Squamous carcinoma
Fetal (low and high grade)		Squamous carcinoma
Enteric		Squamous carcinoma

**TABLE 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens**

Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	
Adenocarcinoma in situ ( $\leq 3$ cm formerly BAC)	
Nonmucinous	
Mucinous	
Mixed mucinous/nonmucinous	
Minimally invasive adenocarcinoma ( $\leq 3$ cm lepidic predominant tumor with $\leq 5$ mm invasion)	
Nonmucinous	
Mucinous	
Mixed mucinous/nonmucinous	
Invasive adenocarcinoma	
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with $> 5$ mm invasion)	
Acinar predominant	
Papillary predominant	
Micropapillary predominant	
Solid predominant with mucin production	
Variants of invasive adenocarcinoma	
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)	
Colloid	
Fetal (low and high grade)	
Enteric	

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.


## Terapie ieri...

1. Lesione primitiva/metastatica
2. NSCLC vs SCLC
3. NSCLC vs mesotelioma
4. Sottoclassificazione NSCLC

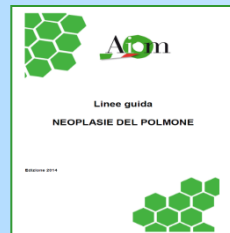
**Non determinanti per la terapia**

# classificazione WHO 2015

LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE

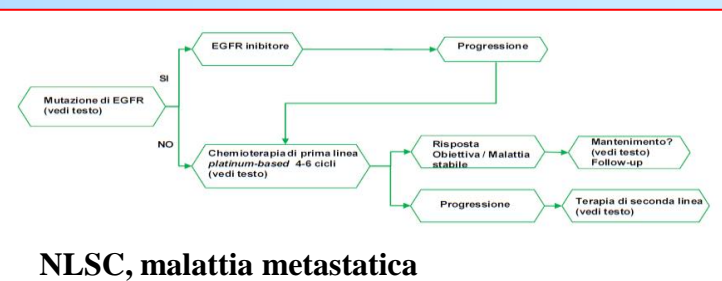


Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Per i pazienti in stadio IV vanno prese in considerazione la chemioterapia e la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia ad intento palliativo. Il trattamento chemioterapico di prima linea va riservato a pazienti ambulatoriali, senza considerevole calo ponderale ed in buone condizioni generali [133].	Positiva forte
A	In assenza di mutazioni attivanti dell'EGFR, i regimi a due farmaci contenenti platino rappresentano il trattamento standard di prima linea del NSCLC avanzato. Il cisplatino deve essere considerato il farmaco di prima scelta, e il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino [133, 216].	Positiva forte
A	Nelle istologie non squamose, sulla base dell'analisi per sottogruppi di un solo studio randomizzato, il regime cisplatino + pemetrexed rappresenta una scelta preferenziale come trattamento di prima linea rispetto al regime cisplatino-gemcitabina, per il suo migliore rapporto rischio/beneficio [215].	Positiva debole
A	Il bevacizumab può essere impiegato in associazione a carboplatino + paclitaxel, unico regime con il quale ha documentato un vantaggio di sopravvivenza, pur essendo in indicazione con qualunque regime a 2 farmaci contenente platino [217,218].	Positiva debole
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochemioterapia deve essere considerata il trattamento standard [236,237].	Positiva forte
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino [238] o cisplatino (a dosi ridotte) possono rappresentare un'opzione terapeutica.	Positiva debole
A	Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea sono candidati a ricevere un trattamento di seconda linea. Farmaci di possibile impiego sono il docetaxel (per i pazienti che non abbiano ricevuto il farmaco in prima linea) [242,243], il pemetrexed (per i soli tumori ad istologia non-squamosa, che non abbiano ricevuto il farmaco in prima linea) [244], l'erlotinib [245].	Positiva forte
D	Pazienti con NSCLC con mutazione attivante di EGFR, che abbiano ricevuto un inibitore di EGFR come trattamento di prima linea, alla progressione di malattia devono ricevere un trattamento chemioterapico "tipo prima linea" (doppietta contenente platino).	Positiva forte
A	Pazienti con NSCLC con traslocazione di ALK, in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea, devono ricevere un trattamento di seconda linea con crizotinib [37].	Positiva forte
A	Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di seconda linea dovrebbero essere valutati per ricevere un trattamento di terza linea con erlotinib (se non hanno ricevuto precedentemente il farmaco) [245].	Positiva debole



## Linee-guida terapeutiche AIOM 2014

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La determinazione dello stato mutazionale di EGFR deve essere eseguita per scegliere la migliore strategia terapeutica in pazienti con NSCLC in stadio avanzato, con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, e NSCLC N.A.S. che presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni.	Positiva forte
C	L'esame di ALK deve essere eseguito nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato, con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, o NSCLC N.A.S. che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene.	Positiva forte



Neoplasia aggressiva,

**disturbi principali:** tosse (75%), perdita di peso (40%), dolore toracico (40%), dispnea (20%).

**Patologie secondarie:**

polmonite/ascesso/atelectasia

versamento pleurico,

disfagia (infiltrazione esofago);

paralisi del diaframma (infiltrazione nervo frenico),

erosione coste,

sindrome della vena cava superiore

sindrome di Horner (infiltrazione gangli simpatici) -enoftalmo, ptosi, miosi

anidrosi

pericardite/tamponamento

**sindromi paraneoplastiche**

# caratterizzazione

## Clinica

- Marcata aggressività
- Insorgenza in età medio-avanzata
- Sintomi aspecifici, diagnosi tardiva
  - .Tosse, perdita peso, dolore, dispnea
  - .Metastasi
- Terapia chirurgica, radio e chemioterapia
- Prognosi infausta (mediana OS 9 mesi)
- Stabilità prognostica nel tempo

## S. Paraneoplastiche (1-10%):

- ADH (iponatremia)
- ACTH (Cushing)
- Paratormone, prostagl. Citochine (ipercalcemia)
- Calcitonina (ipocalcemia)
- Gonadotropine (ginecomastia)
- Serotonina, bradichinina (carcinoide)
- Miastenia (Eaton-Lambert) Auto Ab
- Clubbing
- S. Horner, S. Pancoast

# procedure diagnostiche

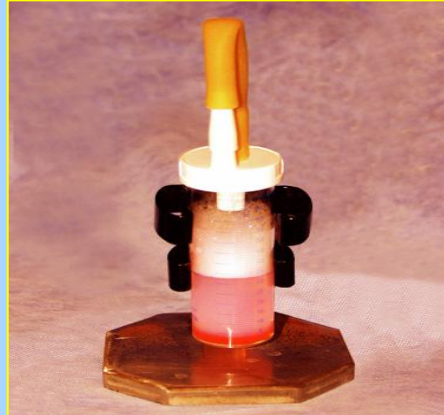
Biopsia bronchiale : con broncoscopio a fibre ottiche flessibile

Agobiopsia polmonare transparietale : aghi sottili (18 gauge), nelle lesioni Periferiche, TC guidata

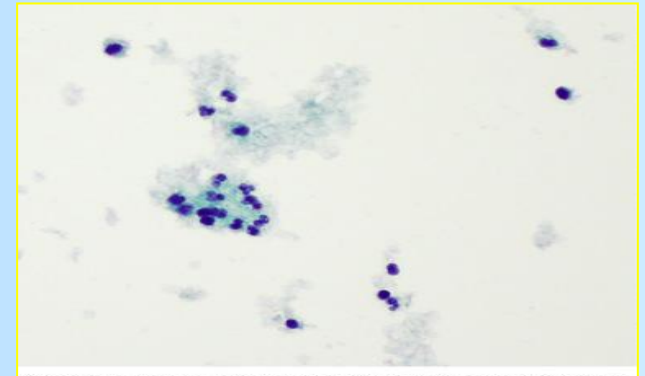
Citologia: escreato, brushing bronchiale, broncolavaggio



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

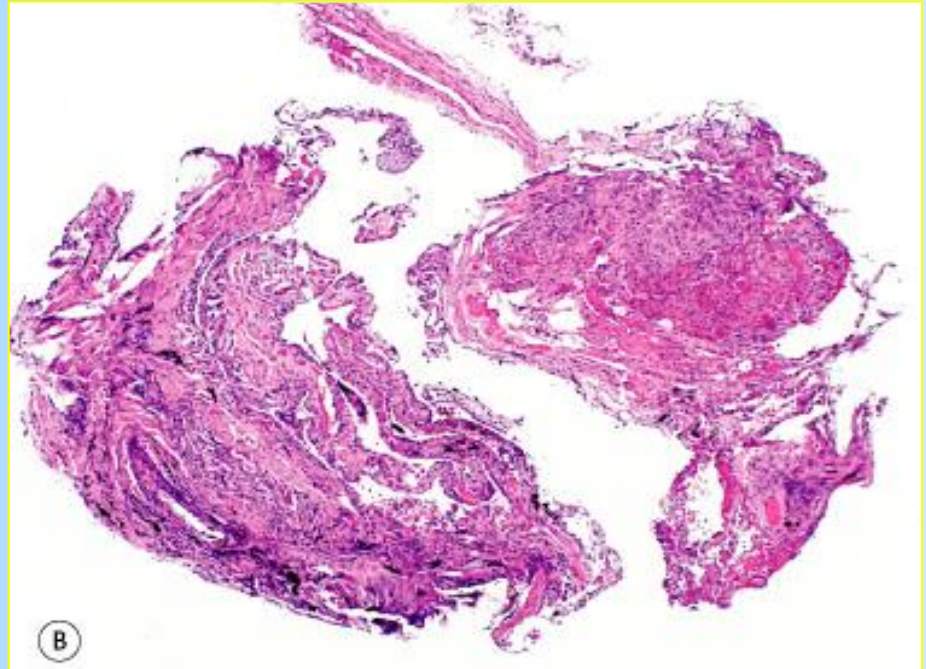


© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

## procedure diagnostiche



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



## fattori prognostici

Il carcinoma del polmone comporta una sopravvivenza globale del 5% a 5 anni, perché metastatizza precocemente ed è poco sensibile alle chemioterapie

La chirurgia, in soggetti ben selezionati può garantire una sopravvivenza a 5 aa del 70%

È quindi di fondamentale importanza una accurata stadiazione clinico-patologica (TNM)

Quindi fattori prognostici principali:

**Stadiazione clinico-patologica**

**Istotipo e grado di differenziazione**

prognosi peggiore per il Ca a piccole cellule

**Fattori molecolari**

espressione di RAS e EGFR

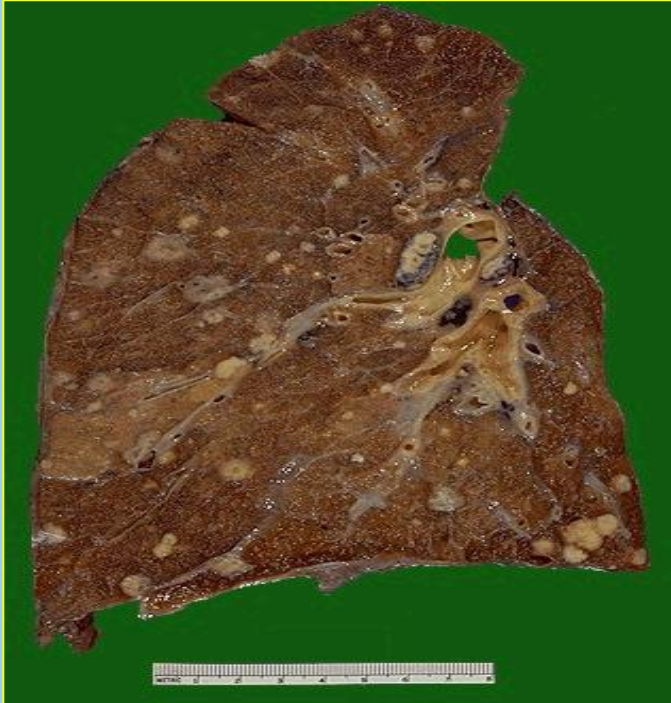
## Stadiazione TNM (carcinomi)

<b>TX</b>	Solo citologia positiva
<b>T1</b>	$\leq 3$ cm (T1a $\leq 1$ cm, T1b $>1\leq 2$ cm, T1c $>2\leq 3$ cm)
<b>T2</b>	$>3 \leq 5$ cm (T2a $>3, \leq 4$ cm, T2b $>4, \leq 5$ cm.)
<b>T3</b>	$>5 \leq 7$ cm
<b>T4</b>	$>7$ cm
<b>NX</b>	Non accertate
<b>N0</b>	No metastasi LGH
<b>N1</b>	<b>Peribronch. omolaterali, ilari omolat.</b>
<b>N2</b>	Mediastinici omolat., sottocarenali omolat.
<b>N3</b>	<b>Mediastinici/ilari controlat., scalenici, sovraclaveari</b>
<b>M0</b>	Non metastasi a distanza
<b>M1</b>	<b>Metastasi a distanza: M1a 1 o + noduli controlat., noduli pleurici, versamenti mal. pleuropericardico, M1b metastasi singola extratoracica, M1c metastasi multiple multiorganiche</b>

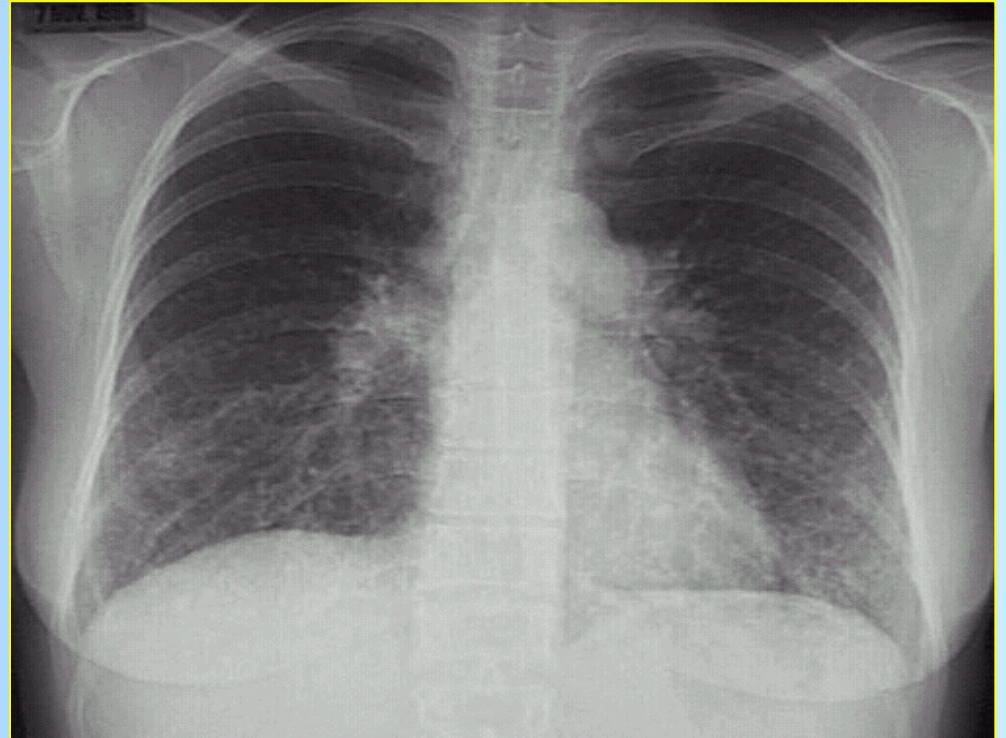
## Stadiazione TNM VIII ed.



**Metastasi vascolari**  
**Metastasi linfogene**  
**Diffusione diretta**



**tumori metastatici**



## tumori metastatici



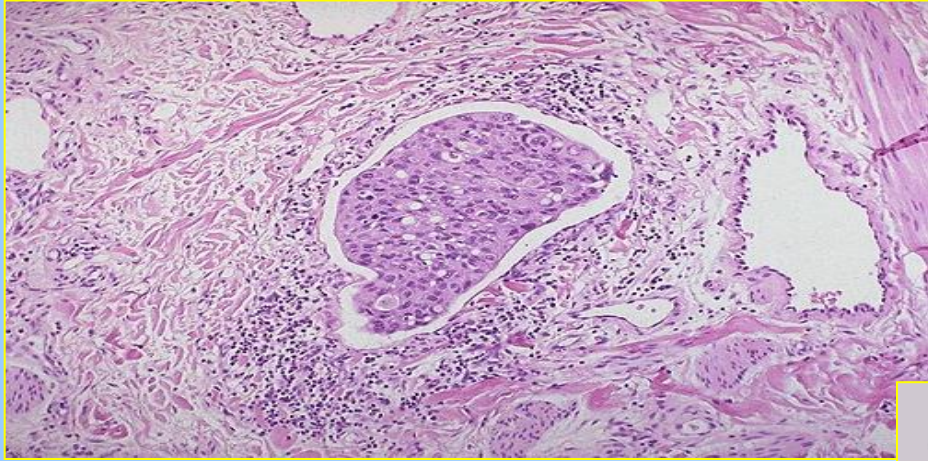
© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



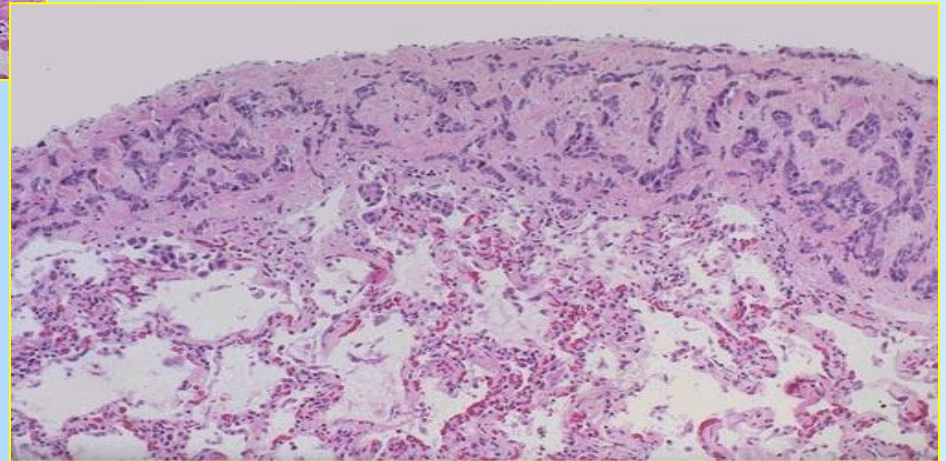
(Courtesy of Dr. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

**Tumori che piu' frequentemente danno metastasi polmonari:  
Mammella, colon-retto, tiroide, ovaio, rene, stomaco, pancreas, prostata**

## tumori metastatici



**Metastasi polmonare  
di carcinoma  
della mammella**



## Eziopatogenesi

- Fattore causale: asbesto (*amiantos*)
  - .Crocidolite (amianto blu)
  - .Amosite (amianto bruno)
  - .Crisotilo (amianto bianco)
- Inalazione, fagocitosi, liber. Citochine
- Effetto cumulativo
- Delezione 1p, 3p, 6q, 9p, 22q
- Mutaz. p53



## mesotelioma (maligno)



# esposizione ambientale ad asbesto

# mesotelioma

## Studio caso controllo 1987-1993

	OR <sub>c</sub>	95% CI
Occupazione nel cemento amianto	52.5	12.5 - 220.0
Residenza a Casale, a distanza da stabilimento Eternit (in metri):		
< 500	27.7	3.1 - 247.7
500 - 1499	22.0	6.3 - 76.5
1500 - 2499	21.0	4.9 - 91.8
> 2500	11.1	1.8 - 67.2
Comuni limitrofi	8.3	2.1 - 32.6
Nessuna delle precedenti	1 (rif.)	

Magnani C. et al. Environ Health Persp 2001



Mortalità per cause asbesto-correlate e incidenza del mesotelioma fra i lavoratori del cemento-amianto di San Filippo del Mela (Messina)

(Epidemiol Prev 2010; 34(3): 87-92)

Causa	ICD-IX	Osservati	Attesi	SPMR (IC 95%)
tumore maligno della pleura	163.0-163.9	2	0,10	19,4 (2,35-70,2)
tumore maligno del polmone	162.0-162.9	10	3,56	2,81 (1,35-5,16)
pneumoconiosi	500.0-505.9	5	0,06	80,1 (26-187)

Tabella 3. La mortalità per cause, uomini. Periodo 1.1.1986-31.3.2009.  
Table 3. Mortality by causes, men. Period 1.1.1986-31.3.2009.

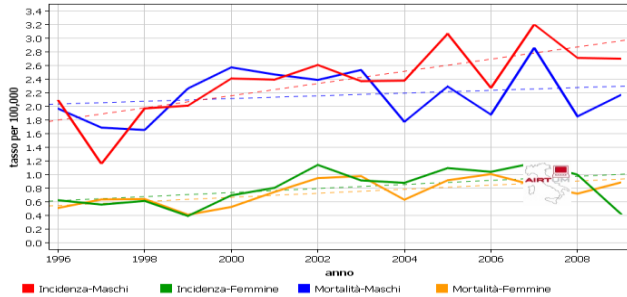
Genere	Osservati	Attesi	SIR	IC 95%
uomini	3	0,02	193	39,8-565
donne	1	0	-	-
totale	4	0,02	251	68,4-643

Tabella 1. Incidenza del mesotelioma, per genere. Periodo 1.1.1998-26.9.2008.  
Table 1. Incidence of mesothelioma, by sex. Period 1.1.1998-26.9.2008.

# epidemiologia

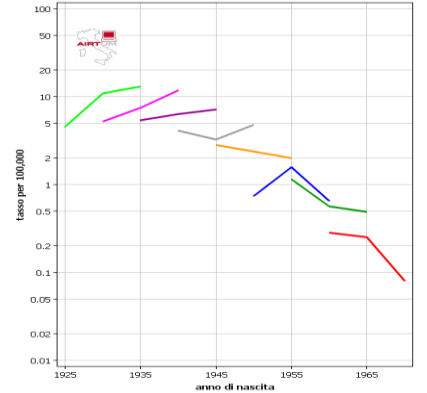
# mesotelioma

AIRTUM (Pool 9 Registri)  
Mesotelioma  
TSE (Italiana) età (0-85+)



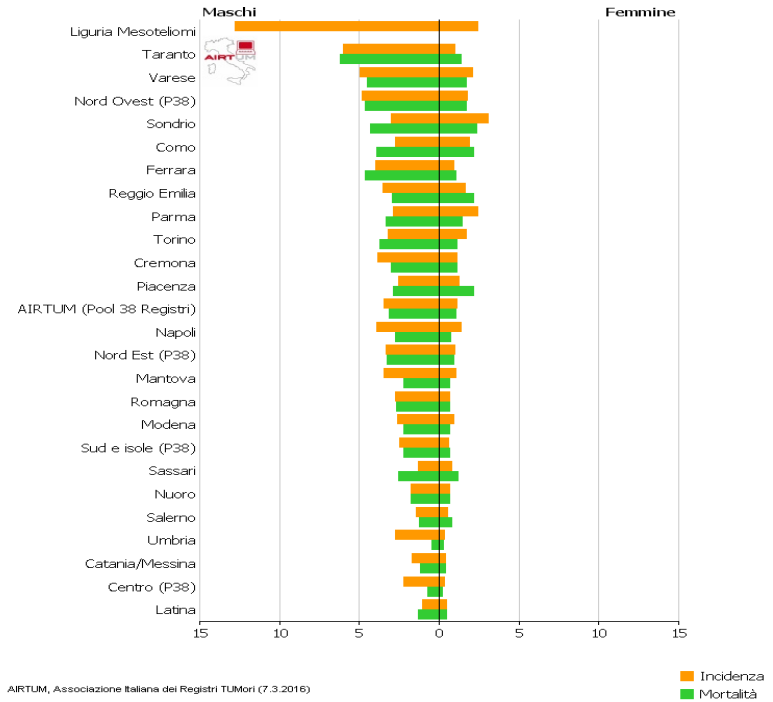
AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (7.3.2016)

AIRTUM (Pool 9 Registri)-Incidenza  
Mesotelioma, Maschi



AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (7.3.2016)

Mesotelioma (2006-2008)  
TSE (Italiana) età (0-85+)



AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (7.3.2016)



## Altre cause di mesotelioma:

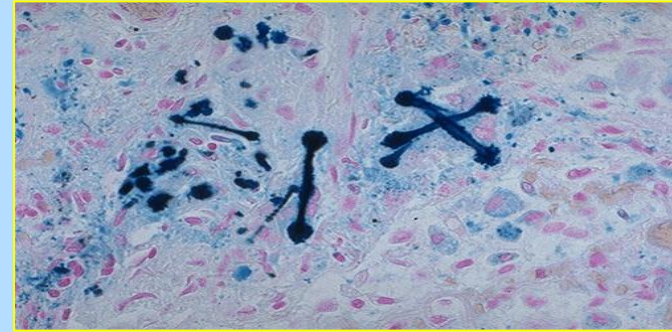
- Irradiazione terapeutica
- Infiammazione cronica
- Fibrosi della pleura
- Ruolo del virus SV-40 (non del tutto dimostrato)

## Patogenesi

Complessa e in buona parte enigmatica. Tre eventi cruciali ipotizzati:

1. Trasporto delle fibre inalate sino alla pleura
2. Accumulo nel tessuto subpleurico dove provocano infiammazione
3. Produzione di radicali liberi di ossigeno con effetti citotossici e genotossici sulle cellule mesoteliali con conseguente modulazione degli oncogeni e antioncogeni

# mesotelioma



## Clinica

- Lunga incubazione (anche 30-40 anni)
- Insorgenza con versamento, dolore, dispnea
- Asbestosi più raramente presente
- Invasione polmonare diretta
- Metastasi LGH ilari
- Prognosi infausta (OS mediana 12 mesi)
- Altre sedi: peritoneo, vaginale testicolo

## Morfologia

- Lesioni diffuse
- Estensione pleurica
- Versamenti pleurici,
- Infiltrazione toracica
- Aspetto gelatinoso/fibroso
- Colore biancastro (grigio-roseo)
- Pattern
  - .Epitelioide (60%)
  - .Sarcomatoide (20%)
  - Misto (20%)
- Calretinina+, WT-1, CK5/6

## Aberrazioni cromosomiche piu' comuni nel mesotelioma:

- Delezioni nei cromosomi 1q,3p,9p
- Riarrangiamento dei cromosomi 11 e 22
- Trisomia del cromosoma 17
- Mutazione puntiforme o delezione di Tp53
- Alterazione del gene Rb
- Espressione di fattori di crescita: IGF-1, TGF-beta, PDGF-B.

**Rimane da chiarire se questi eventi riflettono solo una situazione di caos del genoma o se hanno un ruolo primario nella genesi del mesotelioma.**

## Perche' un cosi lungo periodo di latenza?

**Ipotesi recente: la trasformazione maligna richiede almeno 3 distinti danni genetici indotti dall'accumularsi dell'asbesto nel tempo.**

**Una volta che la cellula mesoteliale ha assunto il fenotipo maligno, essa cresce rapidamente portando allo sviluppo di un tumore (mesotelioma) clinicamente evidente**

# mesotelioma

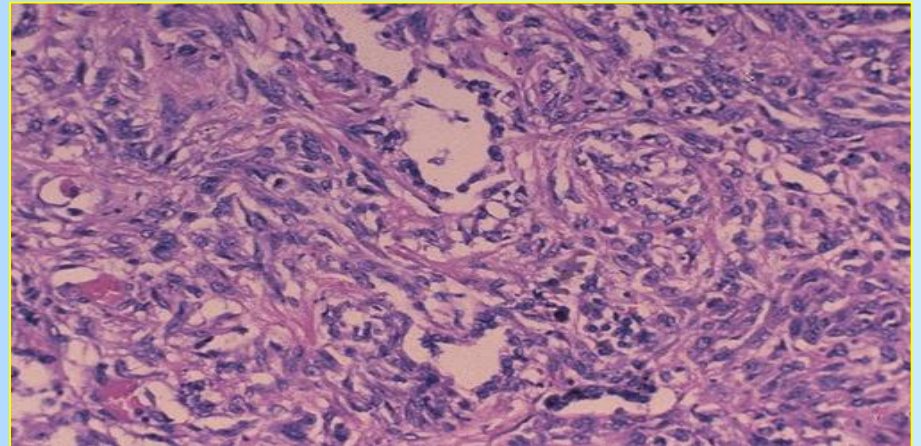
## caratterizzazione



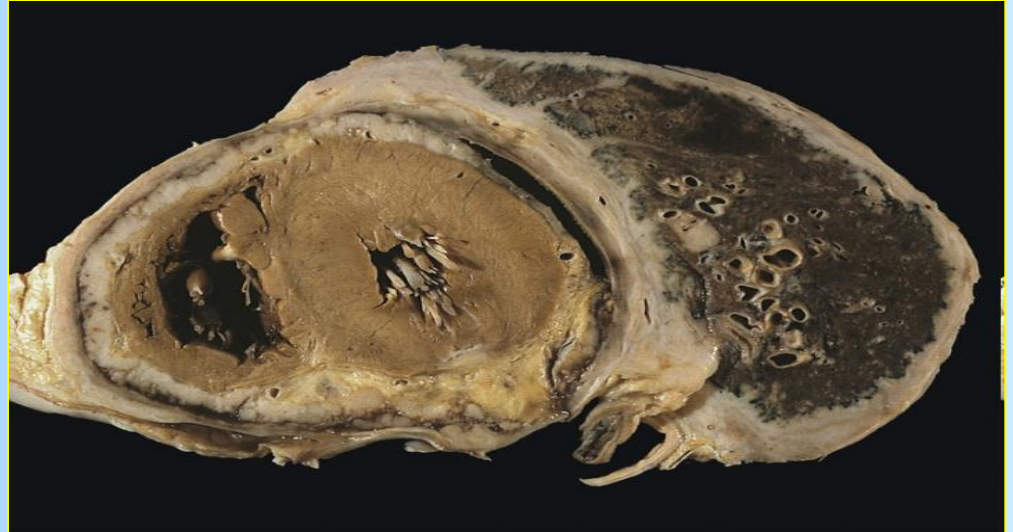
**Macroscopicamente:** ispessimento pleurico diffuso per la presenza di una massa dura bianca che oblitera la cavita' sierosa e incarcera il polmone

**Istologicamente:** tre varianti:

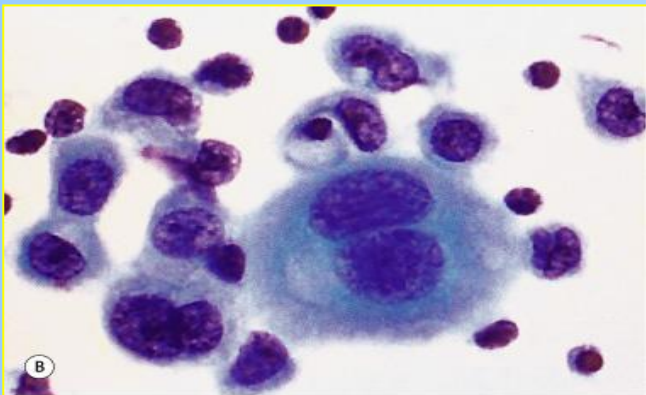
1. Epiteliode
2. Sarcomatoide
3. Bifasico



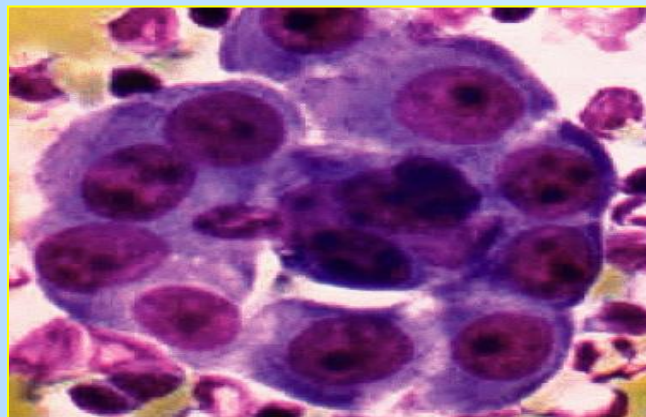
# caratterizzazione



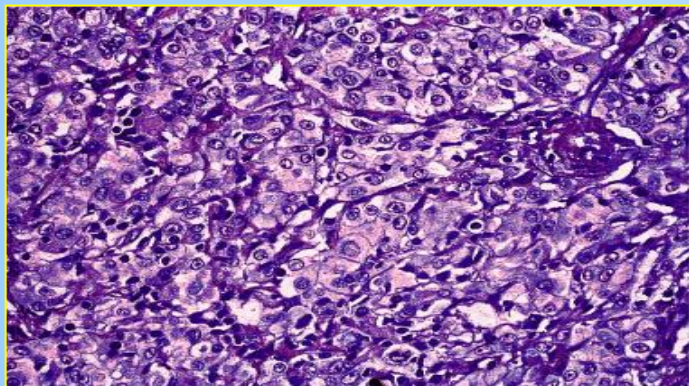
# mesotelioma



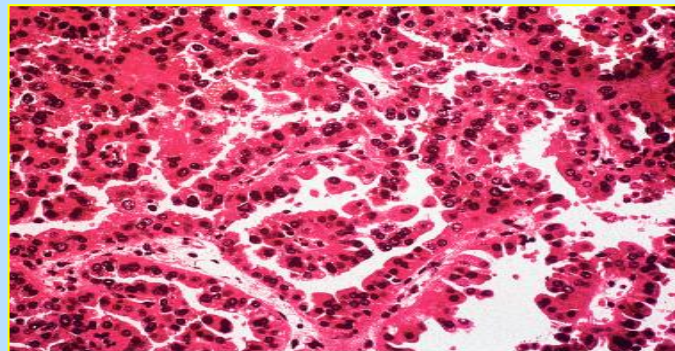
© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



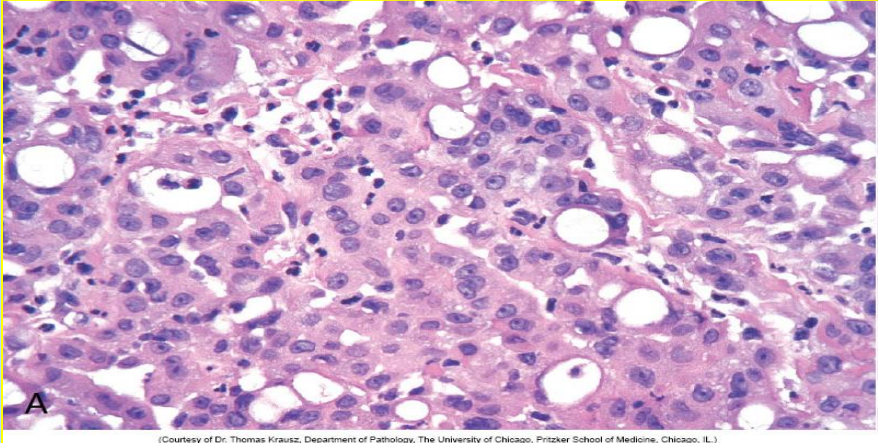
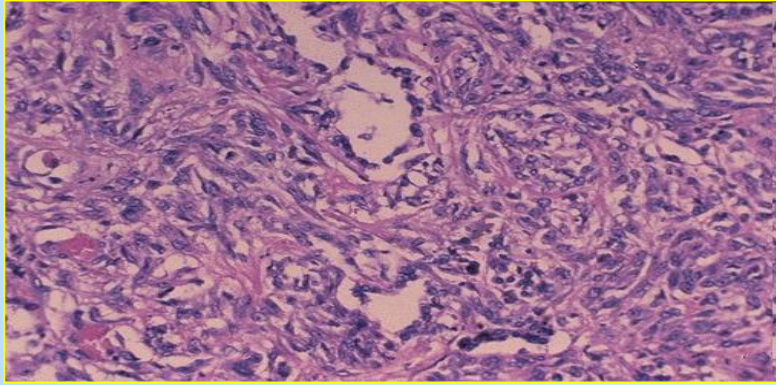
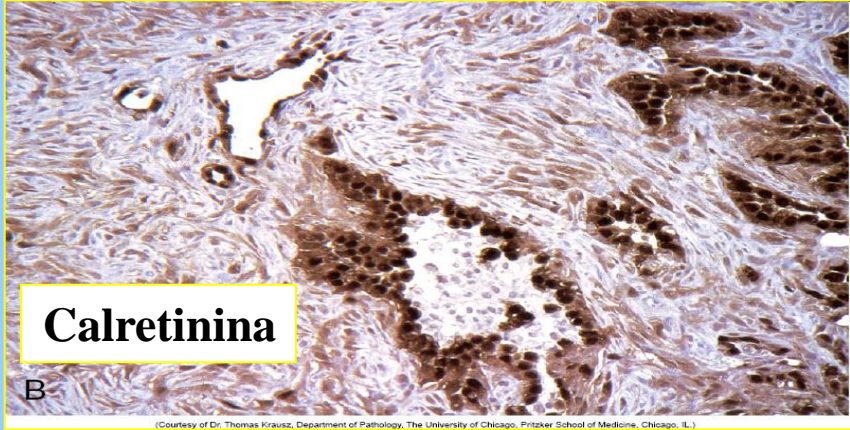
© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology



© 2005 Elsevier Inc. Leslie & Wick: Practical Pulmonary Pathology

# mesotelioma

# caratterizzazione





**Continua...**

