



RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA ISTO-PATOLOGICA DEL CARCINOMA GASTRICO

Comitato estensore:

Mirella Fortunato, Flavio Fraire, Daniele Ricci
Aggiornamento novembre 2018: Mirella Fortunato, Paola Riella

Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori dello Stomaco

Partecipanti:

Elena Agnello, Marco Allaix, Marco Francesco Amisano, Vincenzo Arena, Paolo Bellora, Simone Birolo, Ljevin Boglione, Michele Camandona, Giorgia Catalano, Sebastiano Cavalli, Viviana Contu, Franco Coppola, Pietro Cumbo, Giordana D'Aloisio, Fabio De Cesare, Lucia Evangelisti, Ivan Facilissimo, Elena Fea, Renato Ferraris, Concetta Finocchiaro, Laura Giovanna Forti, Mirella Fortunato, Flavio Fraire, Mauro Garino, Antonietta Garripoli, Sergio Gentili, Paolo Geretto, Francesco Giraldi, Angelica Hotca, Alessandro Lavagna, Daniela Marengo, Luca Mazza, Antonella Melano, Fernanda Migliaccio, Michela Mineccia, Sabrina Paonessa, Luca Panier Suffat, Luca Pellegrino, Ferruccio Ravazzoni, Fabrizio Rebecchi, Paola Riella, Renato Romagnoli, Maria Antonietta Satolli, Donatella Scaglione, Anna Lucia Segreto, Stefano Silvestri, Oscar Soresini, Pietro Sozzi, Elisa Sperti, Paolo Strignano, Maria Tessa, Lucia Turri, Giorgio Verros

I carcinomi dello stomaco che originano nello stomaco distale (antro e corpo) presentano caratteristiche differenti rispetto alle neoplasie che insorgono nella regione cardiaca (stomaco prossimale) e alla giunzione gastro-esofagea.

La classificazione TNM AJCC/UICC (VIII edizione) attualmente in uso recepisce questa distinzione, differenziando in modo netto i criteri di stadiazione per i carcinomi gastrici prossimali (considerati insieme a quelli dell'esofago) da quelli dello stomaco distale.

Obiettivo della nostra revisione è fornire indicazioni e raccomandazioni funzionali alla strutturazione di modelli per la refertazione diagnostica istopatologica del carcinoma gastrico dello stomaco distale.

Non vengono considerate né le neoplasie neuroendocrine né i tumori gastrici non-epiteliali (GIST, Sarcomi, Linfomi).

Le informazioni ricavate dai referti diagnostici istopatologici possono essere utili a:

- definizione diagnostica
- fornire informazioni prognostiche
- fornire elementi guida per la scelta del tipo di trattamento (medico, chirurgico) più appropriato.

NOTIZIE CLINICHE

La comunicazione al patologo di elementi clinici è essenziale per un efficace “report” diagnostico.

La maggior parte dei campioni chirurgici di resezione contengono neoplasie palpabili, facilmente identificabili. Tuttavia in una minor parte di casi si può dover esaminare un campione dove la neoplasia non è macroscopicamente evidente, specie se il paziente è stato sottoposto a chemioterapia neo-adiuvante.

In tutti i casi al patologo devono essere comunicati:

- la sede del tumore
- tipo del tumore (se noto)
- precedenti esami istologici sul tumore (se eseguiti)
- eventuale chemioterapia neo-adiuvante
- eventuale valutazione immunoistochimica e/o molecolare (HER-2, altro)
- tipo di gastrectomia (parziale, totale, D2 o altro).

ASPETTI MACROSCOPICI DEL CARCINOMA GASTRICO

Nella descrizione macroscopica è raccomandabile registrare:

- il tipo chirurgico di resezione (gastrectomia parziale/totale, prossimale/distale), fornire la misura delle dimensioni del campione chirurgico (lunghezza piccola e grande curva, lunghezza eventuale segmento esofageo e/o duodenale)
- il diametro massimo della neoplasia: alcuni studi (Adachi Y, Saito H,) lo considerano un fattore prognostico indipendente, altri osservano una più semplice correlazione con lo stadio T ed N (Yokota T).

In ogni caso le dimensioni della neoplasia rilevate macroscopicamente dovrebbe essere confermate o modificate dopo la valutazione microscopica

- la distanza dai margini di exeresi prossimale e distale: la distanza di mm 1 o meno della neoplasia da un margine definisce il coinvolgimento del margine stesso
- sede della neoplasia: è importante non solo per documentare la eventuale appropriatezza dell'approccio chirurgico, ma anche per una stima della sopravvivenza; è noto che la localizzazione prossimale è associata (come fattore indipendente) ad una peggiore sopravvivenza
- descrizione degli aspetti macroscopici (caratteristiche morfologiche): differiscono per il carcinoma gastrico in fase iniziale (Early Gastric Cancer- EGC) e per il carcinoma in fase avanzata, esse fanno riferimento a 2 classificazioni distinte.

EGC: viene definito come carcinoma confinato alla mucosa o che infiltra la sottomucosa, indipendentemente dalla presenza di metastasi linfonodali.

La classificazione si riferisce all'aspetto superficiale come definito da una classificazione macroscopica endoscopica proposta dalla *Japanese Gastroenterological Endoscopic Society (J.G.E.S.)*.

Tipo	Definizione	Aspetto macroscopico
I	Protrudente	Lesione polipoide, vegetante
IIa	Superficiale rilevato	Lesione piatta con spessore della mucosa <0,5 cm.
IIb	Superficiale piatto	Lesione senza rilievo della mucosa
IIc	Superficiale depresso	Lesione ulcera-like la cui base è neoplasia
III	Ulcerato	Lesione ulcerata, neoplasia limitata dai bordi dell'ulcerazione

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

Esiste inoltre una classificazione proposta da Kodama che considera sia gli aspetti microscopici sia quelli macroscopici.

L'EGC è caratterizzato da un tasso di sopravvivenza migliore rispetto al carcinoma avanzato (80-90%). Tuttavia gli EGC che interessano in profondità la tonaca sottomucosa hanno un comportamento biologico diverso rispetto alla generalità degli EGC, in termini di maggiore frequenza di metastasi linfonodali e di minore sopravvivenza.

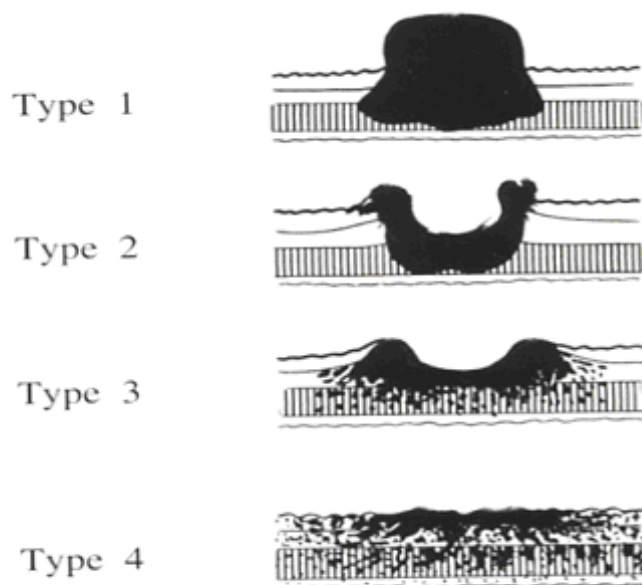
In considerazione di ciò Kodama ha distinto forme superficiali limitate alla mucosa o alla porzione superficiale della sottomucosa da forme penetranti nei quali la neoplasia infila gli strati profondi della sottomucosa.

Tale classificazione è importante perché consente di distinguere nell'ambito degli EGC una variante (Pen A) il cui comportamento biologico è più aggressivo degli altri tipi, con tassi di sopravvivenza peggiori e maggiore frequenza di metastasi linfonodali.

Viene quindi raccomandato l'uso della classificazione di Kodama nei *report* istologici di EGC.

	<i>Tipo EGC</i>		
	<i>Small mucosal (≤ 4 cm)</i>	<i>Pen A</i>	<i>Pen B</i>
	<i>Super (> 4 cm)</i>		
Invasione sottomucosa	assente/lieve	profonda	profonda
Modalità di crescita	=	espansivo	infiltrante
<i>Muscularis mucosae</i>	=	distrutta	fenestrata
Tipo istologico	intestinale o diffuso	intestinale	diffuso
Invasione venosa	no	frequente	no
Metastasi linfonodi	rare	frequenti	rare
Metastasi epatiche	no	entro 3 anni	no

CARCINOMA AVANZATO: L'aspetto macroscopico viene definito secondo la classificazione di Borrmann: essa prevede lesioni polipoidi (tipo I), fungiformi (tipo II), ulcerate (tipo III) e estesamente infiltrative (tipo IV).



Anche per il carcinoma in fase avanzata (come EGC) l'aspetto macroscopico correla in qualche misura con l'istotipo ma non fornisce informazioni di tipo prognostico.

- esame della sierosa peritoneale: qualunque anomalia morfologica deve essere registrata, indipendentemente dai rapporti topografici con il tumore.

E' raccomandabile la chinatura del peritoneo sovrastante la neoplasia, per un migliore e più accurato esame microscopico: l'infiltrazione neoplastica della sierosa è considerata pT4a (sec. TNM 8th ed. 2017).

- registrare la presenza o meno dell'omento in continuità con lo stomaco.

INDICAZIONI PER IL CAMPIONAMENTO

Una corretta descrizione macroscopica ed un campionamento adeguato del pezzo chirurgico costituiscono la base per l'esatta definizione della neoplasia.

In linea teorica il pezzo chirurgico dovrebbe essere esaminato a fresco, aperto lungo la grande curva gastrica e fissato su supporto di sughero e lasciato fissare in formalina >24 ore.

In alternativa all'invio a fresco, è ugualmente accettato l'invio del campione in un adeguato volume di formalina (approssimativamente 10 volte il volume del pezzo operatorio).

Dissezione del campione e selezione dei blocchetti:

Il minimo campionamento adeguato prevede:

- margini di exeresi prossimale e distale: di norma vengono presi secondo sezioni parallele al margine; se il carcinoma è molto vicino alla linea di sezione chirurgica, è raccomandabile eseguire campionamenti perpendicolari ad essa.
- Almeno 4 blocchetti della neoplasia devono essere presi per poter documentare la massima profondità di invasione, l'eventuale coinvolgimento del peritoneo e le caratteristiche istopatologiche del tumore al fine di identificare precisamente l'istotipo e per poter giudicare il grado di differenziazione della neoplasia.

E' fondamentale documentare con accuratezza lo stadio T poiché esso rappresenta, dopo lo stadio N, il secondo fattore prognostico indipendente più importante.

Recentemente si è registrato un incremento di pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante.

Gli stomaci operati per carcinoma e trattati con chemioterapia neoadiuvante mostrano uno stravolgimento macroscopico della sede della neoplasia che, in assenza di adeguate informazioni cliniche e/o radiologiche sulla sede, può essere di difficile reperimento.

Ciò detto, è mandatorio inviare il pezzo operatorio di un paziente trattato con terapia neoadiuvante provvisto di reperti chirurgici/endoscopici sulla sede della neoplasia.

Il numero di blocchetti ritenuto sufficiente (sulla scorta dell'esperienza maturata con i carcinomi rettali) dovrebbe essere pari a 5.

Campionamenti meno essenziali ma significativi per il completamento della diagnosi sono considerati:

- tessuto di background ovvero la parete gastrica adiacente alla neoplasia per poter evidenziare la presenza di gastrite eventualmente associata a H. Pylori, atrofia, displasia.

DISSEZIONE E RICERCA LINFONODI

Lo stato linfonodale rappresenta il più importante fattore prognostico indipendente.

La ricerca deve essere fatta mediante palpazione, ispezione e dissezione dell'adipe perigastrico. Tutti i linfonodi devono essere campionati. La separazione del tessuto adiposo periviscerale dallo stomaco può rendere più agevole la ricerca.

In alcuni centri il tessuto adiposo perigastrico viene fissato ulteriormente il liquido di Bouin prima della dissezione: questa procedura rende più agevole il reperimento visivo dei linfonodi.

A seconda del tipo di campione chirurgico possono essere presenti le seguenti stazioni linfonodali: giunzione gastro-esofagea, porzione prossimale della piccola curva (con particolare attenzione al peduncolo dell'arteria gastrica di sinistra), porzione distale della piccola curva, linfonodi della grande curva, linfonodi infra-pilorici.

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.

Per i linfonodi macroscopicamente metastatici è sufficiente una sezione singola, mentre non esistono indicazioni codificate per il numero di sezioni di linfonodi macroscopicamente indenni. Non esistono chiare indicazioni neanche in merito alle dimensioni dei linfonodi tali da essere considerati sospetti per coinvolgimento metastatico.

Altra questione controversa è la ricerca mediante immunoistochimica delle (micro)metastasi occulte: numerosi studi hanno dimostrato un incremento della evidenza di micrometastasi compreso tra il 32 e il 36%, mediante ricerca immunoistochimica.

Secondo gli “statement” del Royal College of Pathologists tutti i depositi tumorali identificati in linfonodi regionali mediante esame microscopico routinario devono essere considerati come metastasi, indipendentemente dalle dimensioni.

I linfonodi che misurano sino a 5 mm di diametro possono essere posti nello stesso blocchetto per istologia, sino ad un numero di 4. Linfonodi di diametro maggiore di 5 mm devono essere sezionati e ciascuno essere posto in un singolo blocchetto.

Eccezionalmente 2 blocchetti possono essere necessari per esaminare completamente un singolo linfonodo.

Attualmente non esiste consenso generale sul minimo numero di linfonodi che devono essere obbligatoriamente campionati per poter accuratamente stadiare il carcinoma gastrico.

Secondo uno studio di Ichikura et al (*World J Surg*, 2003) ha osservato che il numero minimo di linfonodi per poter stadiare accuratamente un carcinoma pN0 è considerato pari a 10, mentre per poter stadiare esaurientemente un tumore pN1-pN3 è richiesto l'esame di almeno 20 linfonodi.

I casi con meno di 16 linfonodi possono riconoscere due tipi “bias”: inadeguata dissezione chirurgica o inadeguata ricerca da parte del patologo.

Fattore limitante è la chemioterapia neoadiuvante, che può rendere molto difficoltoso il reperimento dei linfonodi.

In ogni caso per una adeguata stadiazione pN di un carcinoma gastrico avanzato si considera 16 il numero minimo di linfonodi da esaminare, poiché esso rappresenta il valore-soglia oltre il quale è definito il massimo stadio (pN3b) di metastatizzazione linfonodale secondo il TNM attualmente in uso (8° ed.).

Se il patologo reperisce meno di 16 linfonodi per l'esame istologico, è mandatorio il ri-esame del pezzo operatorio con un campionamento suppletivo.

Nel caso che il pezzo operatorio comprenda anche la milza il patologo deve ricercare e campionare i linfonodi dell'ilo splenico.

Quando il chirurgo reperisce linfonodi extra-gastrici, questi devono essere inviati al patologo in contenitori separati e accuratamente identificati.

ESAME MICROSCOPICO

I **criteri minimi**, mandatori per un adeguato esame istologico, sono rappresentati da:

- Massima invasione tumorale attraverso la parete gastrica (pT stage)
- Tipo istologico
- Grading (differenziazione istologica) della neoplasia
- Stato dei margini di exeresi chirurgica (prossimale, distale, circonferenziale)
- Documentazione dello stato linfonodale (pN stage)
- Evidenza di invasione vascolare/linfatica e perineurale.

Per quanto riguarda invece eventuali informazioni supplementari da includere nel “report” istologico, non strettamente necessarie, esse possono essere:

- Presenza di atrofia ghiandolare
- Presenza di metaplasia intestinale
- Presenza di displasia
- Presenza di H.Pylori.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA GASTRICO

Il carcinoma gastrico è caratterizzato da ampia eterogeneità intratumorale e non è raro osservare casi in cui coesistono aspetti citologici ed architetturali differenti.

Le classificazioni di gran lunga maggiormente utilizzate sono quelle della WHO e di Laurén.

La **Classificazione WHO** si basa sul riconoscimento del tipo istologico prevalente: in sintesi essa prevede alcuni tipi istologici più frequenti e varianti rare.

Oltre a questi istotipi, sono stati descritti carcinomi misti esocrino-endocrini, carcinomi a cellule parietali, carcinomi embrionali e corio-carcinomi, tutti di eccezionale rarità.

La **Classificazione di Laurén** ha trovato grande diffusione ed applicazione, soprattutto per la sua semplicità.

Essa distingue 2 tipi principali di carcinoma, di tipo “intestinale” e di tipo “diffuso”. I casi che non rientrano nelle caratteristiche delle 2 forme principali, vengono definiti “inclassificabili”. I tumori che presentano ambedue gli aspetti vengono classificati come forme di tipo “misto”.

Il termine “tipo intestinale” si riferisce non tanto alle caratteristiche di differenziazione ma al fatto che la maggior parte di tali neoplasie insorgono in un contesto di gastrite atrofico-metaplastica (*environmental gastritis* sec. Correa).

L’approccio semplice di questa classificazione, ormai datata, la rende comunque attuale sulla scorta di dati epidemiologici che hanno evidenziato una maggiore prevalenza delle forme “tipo intestinale” nelle regioni ad elevata incidenza di carcinoma gastrico e da una tendenza prevalente alla diffusione metastatica epatica, mentre il tipo “diffuso” diffonde preferenzialmente per via peritoneale (compreso tumore Krukenberg).

Sia la classificazione WHO sia quella secondo Lauren danno un contributo piuttosto limitato alla definizione prognostica della neoplasia: lo score prognostico predittivo è poco attendibile e assai inferiore alla stadiazione TNM.

In conclusione, da una revisione della letteratura, è raccomandabile l’utilizzo di entrambe le classificazioni nei report diagnostici istologici.

GRADING

Il grado di differenziazione (ben differenziato, moderatamente, poco differenziato) del tumore è considerato come fattore prognostico indipendente.

Si raccomanda pertanto di valutare il grading, considerando la neoplasia del grado di peggiore differenziazione esistente, valutato sull’intera neoplasia.

Nell’ultima edizione “WHO Classification of Tumours of the Digestive System” (2010) si consiglia di applicare il grading solamente ai carcinomi di tipo tubulare e papillare e non agli altri tipi.

Viene proposto il classico sistema a 3 gradi e parallelamente viene ammessa la possibilità di utilizzare un sistema a 2 gradi: alto grado (=poco differenziato) e basso grado (= bene e moderatamente differenziato).

INVASIONE VASCOLARE, LINFATICA E PERINEURALE

Analisi univariate hanno dimostrato che nel carcinoma gastrico le invasioni vasculo-linfatiche e perineurale sono significativamente associate a una peggior prognosi.

In studi condotti con analisi multivariate è stato invece dimostrato che l'infiltrazione perineurale non rappresenta un fattore prognostico indipendente, mentre invece per l'invasione vascolare e linfatica i dati delle analisi multivariate confermerebbero il valore prognostico indipendente per queste ultime due.

STADIAZIONE DEL TUMORE

E' raccomandato l'utilizzo del sistema stadiativo TNM secondo l'ultima edizione in uso (8° Edizione).

REPORT BIOPSIE ENDOSCOPICHE

Il ruolo principale delle biopsie endoscopiche è quello di confermare o escludere la diagnosi di carcinoma, in specie nel contesto di lesioni ulcerative.

Confermata la diagnosi di carcinoma occorre specificare nel report istologico il grado di differenziazione (grading) e classificare la neoplasia secondo i sistemi di Lauren o WHO.

Stante la marcata eterogeneità intralesionale dei carcinomi gastrici, i dati desunti dall'esame istologico delle piccole biopsie non devono essere necessariamente assunti come rappresentativi della intera neoplasia. Perciò sono necessari plurimi campionamenti.

In considerazione di ciò ed anche delle raccomandazioni espletate in un documento della SIAPEC/AIOM circa l'utilizzo del materiale bioptico per la ricerca di Her-2, si considera come adeguato un prelievo bioptico di almeno 6 frustoli in zone diverse del tumore.

I campioni devono giungere in formalina 10% e non devono essere fissati oltre le 24 ore, per non compromettere eventuali indagini immunohistochimiche (Her-2).

DEFINIZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DI HER-2.

L'iperespressione di HER2 è l'aspetto più interessante emerso sotto il profilo della caratterizzazione biologica degli adenocarcinomi gastro-esofagei e dello stomaco. Le forme intestinali secondo la classificazione di Laurén presentano un'iperespressione significativamente maggiore (32.3% vs 6%) di HER2 rispetto a quelle diffuse.

Nella malattia localmente avanzata e metastatica la determinazione immunohistochimica/FISH di Her-2 viene effettuata previa richiesta da parte dell'oncologo o del medico curante.

Le principali differenze nelle modalità di valutazione del carcinoma dello stomaco rispetto a quello mammario sono legate alla maggiore eterogeneità dell'espressione di HER2 nello stomaco ed al fatto che la valutazione viene generalmente richiesta su biopsie endoscopiche, nei casi di carcinomi localmente avanzati o metastatici, con evidenti problematiche legate alla quantità di tessuto neoplastico disponibile ed al suo grado di espressione.

Attualmente, nella valutazione dell'espressione di HER2 viene utilizzato come criterio di positività una percentuale $\geq 10\%$ di cellule neoplastiche positive, in campioni chirurgici, oppure un cluster ≥ 5 di cellule coese HER2-positive, in campioni biotici.

A differenza del carcinoma mammario, le cellule HER2-positive del carcinoma gastrico presentano una colorazione di membrana di regola incompleta e limitata alle zone basolaterali.

E' stata recentemente pubblicata una serie di raccomandazioni pratiche per la valutazione dell'espressione di HER2 nello stomaco. Per la definizione di un caso HER2-positivo viene richiesto un elevato grado di espressione in immunistochemica (+++) od un grado di espressione intermedia (++) , confermato dall'amplificazione genica ovvero da un esame FISH positivo.

In conclusione, la valutazione dello stato di HER2 richiede prima l'utilizzo dell'immunistochemica e successivamente, solo in alcuni casi, la conferma con FISH. Il beneficio della terapia con *Trastuzumab* sembra limitato ai casi con espressione immunistochemica +++ o con espressione ++ e positività alla FISH, ma non ai casi con positività alla FISH e senza una espressione significativa dell'immunistochemica.

Per quanto riguarda la procedura di trattamento dei campioni tissutali sui quali effettuare il test immunistochemico si rinvia alle Raccomandazioni prodotte dal gruppo di lavoro SIAPEC-IAP-AIOM (in allegato).

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE

A seguito di trattamenti neoadiuvanti, viene effettuata la valutazione microscopica: in presenza di una risposta completa al trattamento, il tessuto fibroso-infiammatorio sostituisce interamente il tessuto neoplastico, mentre una risposta parziale e' data dalla coesistenza di tessuto tumorale e fibrotico-infiammatorio (vedi classificazione secondo schema di Mandard).

Valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante sec. Mandard:

- assenza di cellule tumorali e presenza di fibrosi (TGR1- risposta completa)

- singole cellule o piccoli gruppi di cellule tumorali in presenza di fibrosi (TGR2 – risposta quasi completa)
- residuo tumorale con prevalenza di fibrosi (TGR3 – risposta parziale)
- residuo tumorale prevalente con fibrosi (TGR4- risposta parziale)
- esteso residuo tumorale senza evidenza istologica di regressione (TGR5 – assenza o minima risposta).

La presenza di muco acellulato e' considerata come una risposta positiva al trattamento e non residuo tumorale.

La categoria ypT si basa sulla valutazione microscopica della massima profondità di infiltrazione del focolaio tumorale residuo nel contesto della parete gastrica.

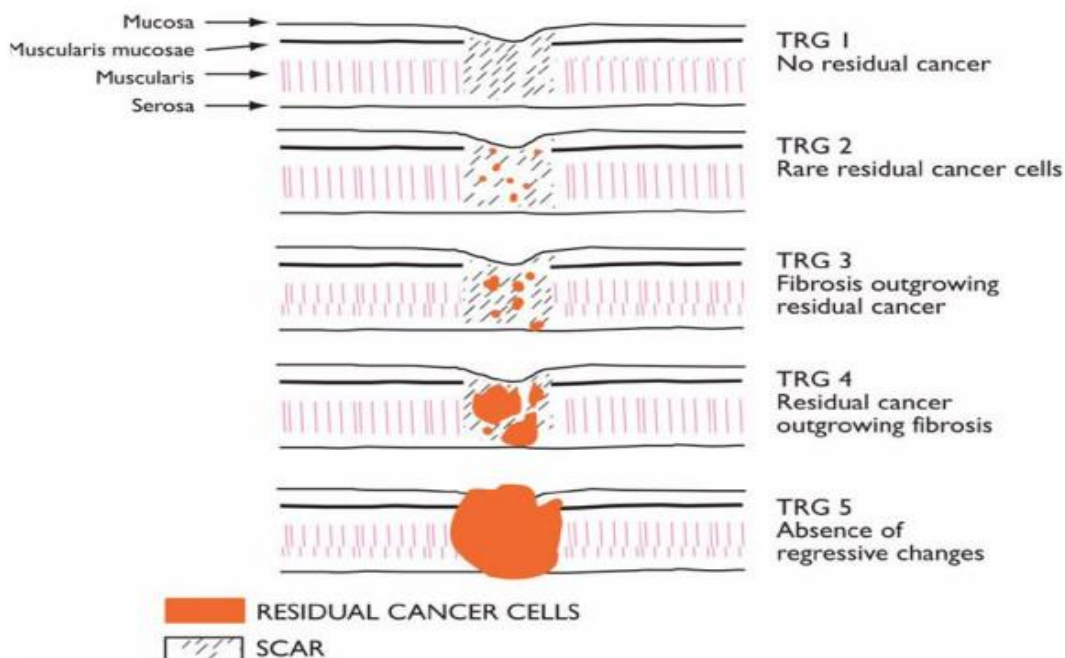


Foto schema di Mandard

ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO INTRAOPERATORIO

Nella pratica chirurgica esiste una grande variabilità nell'utilizzo dell'esame istologico in regime estemporaneo: più comunemente viene usato per capire la natura di piccole lesioni epatiche (metastasi vs altro) o di noduli peritoneali e/o omentali sospetti per metastasi.

Alcuni Centri fanno esaminare regolarmente in regime intraoperatorio lo stato dei margini di exeresi chirurgici: non bisogna dimenticare però che nel caso di carcinomi di tipo diffuso, l'infiltrazione neoplastica può essere molto subdola e non evidenziabile alle sezioni criostatiche.

Neoplasia non invasiva/Displasia

Con il termine di displasia/neoplasia non invasiva (Non Invasive Neoplasia-Displasia) si definisce una proliferazione neoplastica dell'epitelio ghiandolare caratterizzata da atipie cito-architetturali, che non presenta aspetti invasivi nei confronti della lamina propria.

Da un punto di vista terminologico l'ultima edizione WHO (4 ed, 2010) considera sinonimi i termini "displasia" e "neoplasia intraepiteliale".

Gli aspetti istologici della displasia a livello gastrico ed i criteri per diagnosticarla non sono sostanzialmente differenti rispetto a quelli della displasia in altre sedi del tratto gastroenterico e, in particolare, rispetto alla displasia su esofago di Barrett ed alla displasia in corso di malattie infiammatorie croniche intestinali.

La displasia/neoplasia intraepiteliale viene classificata (secondo la classificazione di Vienna modificata e secondo WHO) in forme a basso ed ad alto grado: l'uso di tali categorie consente una maggiore riproducibilità diagnostica interosservatore. Per una corretta valutazione della displasia è necessario eseguire un campionamento bioptico multiplo.

CLASSIFICAZIONE WHO

1. Negative for intraepithelial neoplasia/dysplasia
2. Indefinite for intraepithelial neoplasia/dysplasia
3. Low grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
4. High grade intraepithelial neoplasia/dysplasia
5. Intramucosal invasive neoplasia/intramucosal carcinoma

CARCINOMA GASTRICO DI TIPO DIFFUSO EREDITARIO (H.D.G.C.)

La prevalenza dei carcinomi gastrici sono di tipo sporadico, dalla letteratura si evince che solo l'1-3% del totale sono rappresentati da carcinomi di tipo ereditario che insorgono nell'ambito di quadri sindromici ereditari di predisposizione al cancro.

Queste sindromi includono la sindrome di Li-Fraumeni (gene *TP53*), la sindrome di Lynch (geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), la sindrome di Peutz-Jeghers (gene *STK11*), il cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (geni *BRCA1* e *BRCA2*), la poliposi adenomatosa associata a MYH o MAP (gene *MUTYH*), la poliposi adenomatosa familiare o FAP (gene *APC*), la poliposi gastrointestinale giovanile (geni *BMPRIA* and *SMAD4*) e la sindrome di Cowden (gene *PTEN*).

Il rischio di GC in queste sindromi varia notevolmente fra le popolazioni studiate, ma è generalmente bassa. Oltre 15 anni fa sono state individuate le mutazioni germinali nel gene *CDHI*, che codifica per la proteina oncosoppressore E-caderina, come la causa genetica del cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC). Mutazioni germinali in eterozigosi del gene *CDHI* aumentano rischio di sviluppare il cancro gastrico diffuso (DGC) e il cancro lobulare della mammella (LBC). Le linee guida aggiornate (van der Post RS *et al.* J Med Genet 2015) includono i criteri di selezione aggiornati per il test *CDHI* (prendendo in considerazione i parenti di primo e di secondo grado): (1) le famiglie con due o più pazienti con cancro gastrico a qualsiasi età, con almeno un caso accertato di DGC; (2) gli individui con una diagnosi di DGC prima dei 40 anni d'età; (3) le famiglie con diagnosi sia di DGC sia di LBC (con almeno una diagnosi prima dei 50 anni).

Inoltre, il test *CDHI* potrebbe essere preso in considerazione in pazienti con LBC bilaterale o familiare prima dei 50 anni, pazienti con DGC e labiopalatoschisi, e quelli con lesioni precancerose per il carcinoma a cellule ad anello con castone. Data l'elevata mortalità associata a malattia invasiva, si consiglia agli individui con mutazioni patogenetiche del gene *CDHI* una gastrectomia totale profilattica in un centro specializzato.

Si raccomanda la sorveglianza per il cancro al seno con una risonanza magnetica annuale della mammella a partire all'età di 30 anni per le donne con una mutazione *CDHI*. La sorveglianza endoscopica standardizzata in centri specializzati è consigliata a coloro che scelgono di non sottoporsi a gastrectomia profilattica, alle persone con varianti di significato incerto (VUS) del gene *CDHI* e a quelli che soddisfano i criteri HDGC ma non hanno mutazioni del gene *CDHI*.

Si raccomanda inoltre la conferma da parte di un anatomopatologo esperto della presenza di carcinoma (precoce) a cellule ad anello con castone.

L'impatto della gastrectomia e della mastectomia non dovrebbe essere sottovalutato, in quanto questi interventi possono avere gravi conseguenze sul piano psicologico, fisiologico e metabolico, in particolare i problemi nutrizionali devono essere attentamente monitorati. I criteri per selezionare le famiglie idonee allo screening di mutazioni germinali del *CDH1* sono stati stabiliti dall'International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) (Caldas C *et al.* J Med Genet 1999) e sono stati aggiornati nel 2010 (Fitzgerald RC *et al.* J Med Genet 2010) e successivamente nel 2015 (van der Post RS *et al.* J Med Genet 2015). Mutazioni germinali del gene *CTNNA1*, codificante la proteina α -catenina, sono state descritte in tre famiglie che presentavano DGC, una delle quali rientrava nei criteri HDGC del 2010.

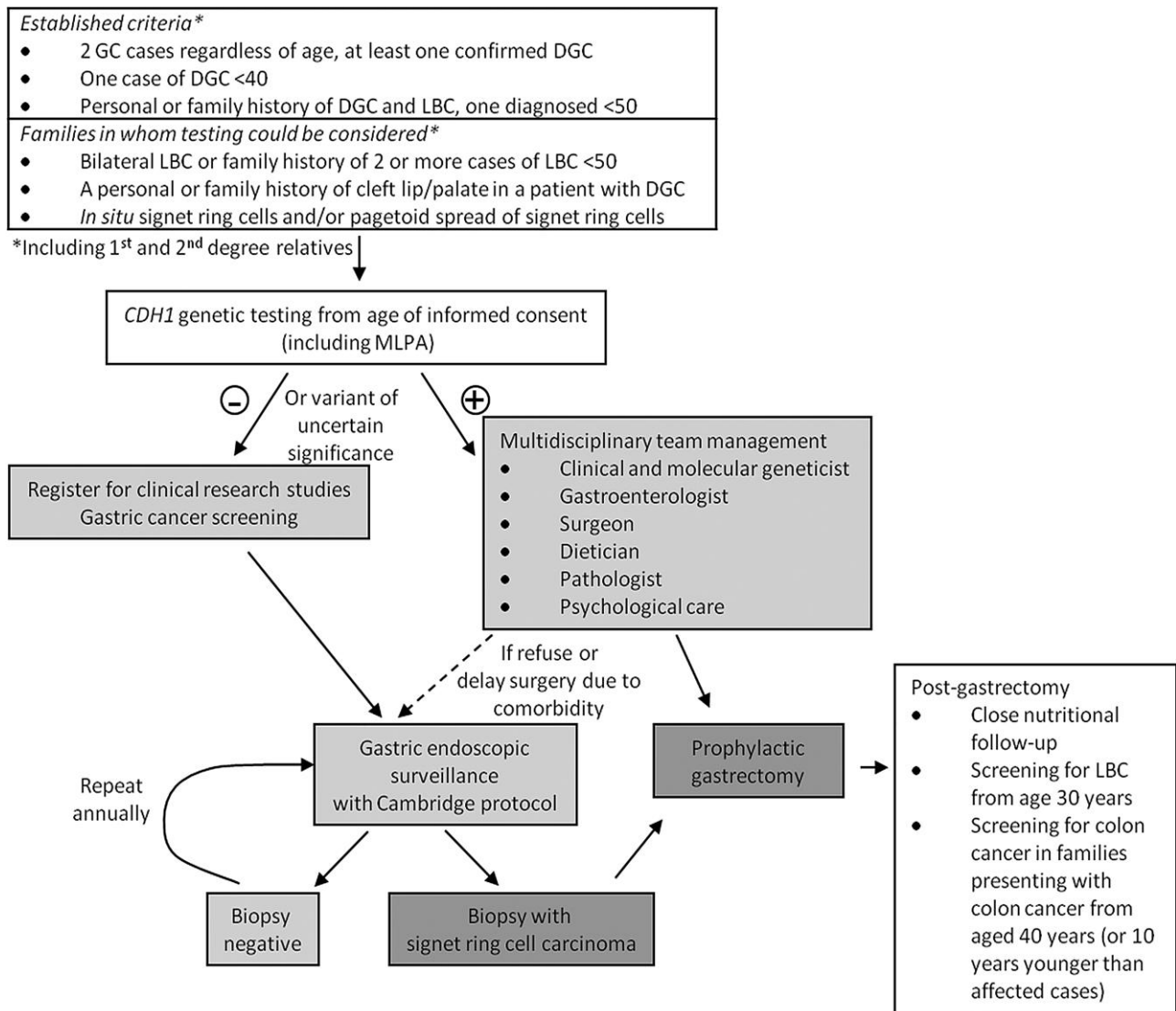


Figura 1

Algoritmo per la gestione dei pazienti con sospetto cancro gastrico diffuso ereditario (HGDC) partendo dai criteri di selezione, il test genetico, il ruolo dell'endoscopia e della gastrectomia.

GC, cancro gastrico; DGC, diffusa cancro gastrico diffuso; LBC, il cancro lobulare della mammella; MLPA, multiplex-ligation dependent probe amplification (van der Post RS *et al.* J Med Genet 2015).

Esame istopatologico di biopsie da individui con sospetto HDGC

Le biopsie di individui con una storia familiare di DGC che vengono sottoposte a screening endoscopico con protocollo di Cambridge devono essere esaminate a fondo.

Le biopsie devono essere colorate con H&E a tre livelli e acido periodico-reattivo di Schiff (PAS-D) come da standard. Tutte le lesioni devono essere registrate.

Le biopsie provenienti da potenziali portatori di una mutazione *CDHI* necessitano un'attenta valutazione da parte di un patologo con esperienza nella patologia di HDGC. Nei portatori della mutazione, la rilevazione di specifiche lesioni può supportare una decisione nei confronti della gastrectomia profilattica.

In individui senza difetti genetici noti, la rilevazione di tali lesioni può essere utilizzata come suggerimento aggiuntivo che il paziente è ad alto rischio di sviluppare il cancro e che la gastrectomia profilattica dovrebbe essere discussa.

Le lesioni specifiche nell'HDGC sono piccoli *foci* di cellule tipicamente ad anello con castone a volte mescolati con un basso numero di cellule atipiche più piccole nella *lamina propria*, senza infiltrazioni sotto la *muscularis mucosae*.

Le due lesioni preinvasive dei SRCC sono (1) SRCC *in situ*, corrispondenti alla presenza di cellule ad anello con castone con nuclei ipercromatici e depolarizzati all'interno della membrana basale di una ghiandola con sostituzione delle normali cellule della ghiandola; e (2) la diffusione pagetoide di una fila di cellule ad anello con castone al di sotto dell'epitelio conservato di ghiandole e foveole, e anche all'interno della membrana basale.

I criteri per l'individuazione di lesioni con cellule ad anello con castone devono essere seguiti scrupolosamente al fine di diminuire il rischio di sovradiagnosi di cambiamenti non specifici e per distinguerle dalle lesioni che mimano gli SRCC o le lesioni precancerose. Nel tratto gastrointestinale, varie "alterazioni simili a cellule ad anello con castone" possono assomigliare agli SRCC. Pertanto, la conferma delle lesioni focali di cellule ad anello con castone nello stomaco da parte di un istopatologo con esperienza in questo settore è fortemente consigliato.

Esame istopatologico di gastrectomie profilattiche: classificazione dei *foci* microscopici e determinazione del significato

L'esame macroscopico e il campionamento di gastrectomie profilattiche dovrebbero seguire protocolli specifici. L'esame istologico deve essere effettuato utilizzando una *checklist*.

Quasi tutti le gastrectomie mostrano nella mucosa piccoli *foci* di SRCC o cellule ad anello con castone *in situ*, anche se a volte questi sono stati scoperti solo dopo un'attenta revisione di un patologo con esperienza in questo campo.

Ci sono numerosi *foci* di carcinoma T1a ma solo un basso numero di lesioni di carcinoma *in situ*, cosa che suggerisce che l'invasione della *lamina propria* da parte di cellule ad anello con castone può verificarsi senza un carcinoma *in situ* morfologicamente rilevabile.

E' essenziale che la localizzazione delle biopsie all'interno dei campioni di gastrectomia sia specificamente riportata per conoscere meglio la distribuzione dell'HDGC precoce nello stomaco.

Lo stato dei margini chirurgici deve confermare che non vi è alcun residuo di mucosa gastrica e tumore nei margini. Tuttavia, le ghiandole esofagee di tipo cardiace (costituenti presumibilmente normali) sono diffusamente sparse nella *lamina propria* attraverso tutti i livelli dell'esofago. Il rischio di sviluppare SRCC in queste ghiandole è sconosciuto.

Inoltre, la mucosa gastrica metaplastica ed eterotopica può essere vista in altre parti del tratto gastrointestinale. Cambiamenti nel *background* della mucosa gastrica di campioni da gastrectomia profilattica comprendono lieve gastrite cronica, che a volte mostra le caratteristiche di gastrite linfocitica. Anche l'iperplasia foveolare e il *tufting* dell'epitelio superficiale, focalmente con cambiamento globoide, sono un rinvenimento frequente e, in alcune aree, la vacuolizzazione dell'epitelio superficiale può essere presente e diffuso; tuttavia, questo non sembra essere un carattere specifico. La metaplasia intestinale e l'infezione da *H. pylori* sono assenti nella maggior parte delle gastrectomie profilattiche descritte fino ad oggi.

Istopatologia: HDGC avanzato

Come il DGC sporadico, l'HDGC avanzato si presenta prevalentemente come *linite plastica* con diffusa infiltrazione della parete gastrica. L'istologia può mostrare principalmente o esclusivamente cellule ad anello con castone; tuttavia, più spesso questi tumori sono composti da un infiltrato neoplastico pleomorfo con una piccola quota di classiche cellule ad anello con castone (carcinoma scarsamente coesivo).

In una minoranza di casi, le cellule tumorali sono disposte in piccoli aggregati, a volte rosette o strutture simili a ghiandole. Può anche essere presente una componente di mucina extracellulare inglobante sparse cellule neoplastiche. Sebbene non vi siano specifiche caratteristiche morfologiche che indichino la natura ereditaria del tumore, le lesioni *in situ* e la diffusione pagetoide di cellule ad anello con castone nella circostante mucosa normale sono importanti indizi per la diagnosi.

Bibliografia

- Bosman FT, Carreiro F, Ralph H. Hruban, Teise N, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the digestive System, 2010.
- Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In: Henke F, Lubarch O, editors. Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. Berlin: Springer Verlag; 1926.
- The Paris endoscopic classificatin of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: Nov 30 to Dec 1,2002. Gastrointest Endosc 2003 Dec; 58 (6 suppl): S3-43.
- Muakami T. Early cancer of the stomach. World J Surg vol.3, n°6,1979; 685-692.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965,64:31-49.
- Tsujitani S, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. Surgery 1999; 125 (2):148-54 (59).
- Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005; 47:141-146.
- Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. Surgery. Oct 2003; 134(4):720-729.
- Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? Ann Surg Oncol. 2007;14:3412-3418.
- Fotia G, Marrelli D, De Stefano A, Pinto E, Roviello F. Factors influencing outcome in gastric cancer involving muscularis and subserosal layer. Eur J Surg Oncol. 2004; 30(9):930-934.

- An jy, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymphnode metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg.* 2007; 246 (5):749-753.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomised controlled trial. *Lancet.*2010; 376(9742):687-697.
- Hofman M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.*2008;52(7):797-805.
- Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol.*2011; 18(1):53-59.
- Kodama et al. Growth patterns and prognosis in early gastric cancer. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer* 1983;51:320-326.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM et al. (2000).
- The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47: 251-255.
- Stolte M (2003). The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchow Arch* 442:99-106.
- Svenja Thies and Rupert Langer 2013. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment.
- Van der Post RS et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with a emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52:631-374.

CHECK LIST TUMORI DELLO STOMACO

Applicabile a tutti i carcinomi invasivi dello stomaco, esclusi i tumori della giunzione esofago-gastrica.

PRELIEVI BIOPTICI: è opportuno, quando possibile, specificare il tipo istologico (sec. Laurén e/o sec. W.H.O), il grado di differenziazione e l'eventuale presenza di invasione neoplastica vasculo-linfatica.

ESAME MACROSCOPICO

Resezioni endoscopiche (EMR-ESD)

Il campione va fissato in formalina su supporto rigido (es. sughero) con superficie mucosa rivolta verso l'alto. L'endoscopista deve contrassegnare con punto di repere il margine prossimale e quello distale. Bisogna tatuare i margini di resezione con inchiostro di china ed eseguire sezioni seriate a distanza di 2 mm, lungo l'asse trasversale.

Occorre descrivere:

- dimensioni del campione (lunghezza, larghezza e spessore)
- dimensioni del tumore
- distanza del tumore dai margini
- tipo di tumore (usare la classificazione della J.S.G.E.)

Pezzo operatorio da resezione chirurgica (early gastric cancer)

- Occorre descrivere:
- tipo di campione (gastrectomia sub-totale o totale, altro)
- sede del tumore
- dimensioni del tumore
- distanza del tumore dai margini
- tipo di tumore (usare la classificazione della J.S.G.E.)

Pezzo operatorio da resezione chirurgica (carcinoma gastrico avanzato)

- Occorre descrivere:
- tipo di campione (gastrectomia sub-totale o totale, altro)
- sede del tumore
- dimensioni del tumore
- distanza del tumore dai margini
- tipo di tumore (usare la classificazione di Borrmann)

ESAME MICROSCOPICO

Resezioni endoscopiche (EMR-ESD) e pezzo operatorio da resezione chirurgica (early gastric cancer)

- Occorre descrivere:
- tipo istologico (sec. W.H.O. e classificazione di Lauren)
- grado istologico (sec. W.H.O.)
- massima infiltrazione tumorale della parete
- pattern di infiltrazione tumorale secondo Kodama (vedi allegato)
- invasioni vasculo-linfatiche
- stato dei margini
- numero di linfonodi e numero di metastasi linfonodali
- stadiazione sec. TNM

Pezzo operatorio da resezione chirurgica (carcinoma gastrico avanzato)

- Occorre descrivere:
- tipo istologico (sec. W.H.O. e classificazione di Lauren)
- grado istologico (sec. W.H.O.)
- massima infiltrazione tumorale della parete
- invasioni vasculo-linfatiche
- stato dei margini
- numero di linfonodi totali e numero di metastasi linfonodali
- stadiazione sec. TNM

- valutazione risposta post-trattamenti neoadiuvanti

Valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante sec. Mandard:

- assenza di cellule tumorali e presenza di fibrosi (TGR1- risposta completa)
- singole cellule o piccoli gruppi di cellule tumorali in presenza di fibrosi (TGR2 – risposta quasi completa)
- residuo tumorale con prevalenza di fibrosi (TGR3 – risposta parziale)
- residuo tumorale prevalente con fibrosi (TGR4- risposta parziale)
- esteso residuo tumorale senza evidenza istologica di regressione (TGR5 – assenza o minima risposta)

TIPO DI INTERVENTO

- Resezione endoscopica
- Gastrectomia parziale (prossimale, distale, altro)
- Gastrectomia totale

SEDE DEL TUMORE

- Fondo (specificare se parete anteriore o posteriore)
- Corpo (specificare se parete anteriore, posteriore, piccola o grande curva)
- Antro (specificare se parete anteriore, posteriore, piccola o grande curva)
- Altra sede (specificare quale)

DIMENSIONI DEL TUMORE

- Diametro maggiore: cm

DESCRIZIONE MACROSCOPICA DEL TUMORE

(Early Gastric Cancer)

- **Tipo I Esofitico (polipoide):** Il tumore protrude al di sopra della superficie della mucosa per più di 0,5 cm in spessore

Tipo II Superficiale

Ila Elevato: Elevazione piatta che ispessisce la mucosa, per meno di 0,5 cm in spessore

I**b** Piatto: Minima o nessuna alterazione dello spessore della mucosa

I**c** Depresso: Erosione superficiale e leggermente depressa

- **Tipo III Escavato**: Depressione prominente, caratterizzata da una escavazione simile ad ulcera.

Carcinoma gastrico avanzato:

- Polipoide (tipo 1 sec. Borrmann)
- Fungoide (tipo 2 sec. Borrmann)
- Ulcerato (tipo 3 sec. Borrmann)
- Diffusamente infiltrante (tipo 4 sec. Borrmann)

TIPO ISTOLOGICO

Classificazione WHO

- Adenocarcinoma papillare
- Adenocarcinoma tubulare
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma scarsamente coesivo (incluso il carcinoma a cellule ad anello con castone e altre varianti)
- Adenocarcinoma misto
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma con stroma linfoide (carcinoma midollare)
- Adenocarcinoma epatoide
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma indifferenziato

GRADO ISTOLOGICO

- Non applicabile
- GX: non attribuibile
- G1: ben differenziato

- G2: moderatamente differenziato
- G3: scarsamente differenziato
- G4: indifferenziato

ESTENSIONE MICROSCOPICA DEL TUMORE

- Displasia di alto grado/carcinoma in situ (neoplasia intraepiteliale)
- Tumore invade la lamina propria
- Tumore invade la muscularis mucosae
- Tumore invade la sottomucosa
- Tumore invade la muscolare propria
- Tumore invade la tessuto connettivo sottosieroso
- Tumore perfora la sierosa (peritoneo viscerale)
- Tumore invade direttamente struttura adiacenti: specificare quali
- Tumore perfora la superficie del peritoneo viscerale e invade direttamente le strutture adiacenti: specificare quali

MARGINI DI RESEZIONE

Margine prossimale:

- non è valutabile
- non è interessato dal carcinoma invasivo o da carcinoma in situ
- interessato dal carcinoma invasivo
- interessato dal carcinoma in situ
- interessato dalla displasia ghiandolare di basso o alto grado

Margine distale:

- non è valutabile
- non è interessato dal carcinoma invasivo o da carcinoma in situ
- interessato dal carcinoma invasivo
- interessato dal carcinoma in situ
- interessato dalla displasia ghiandolare di basso o alto grado

Margine radiale (omentale):

- non è valutabile
- non è interessato dal carcinoma invasivo
- il margine del piccolo omento è interessato dal carcinoma invasivo
- il margine del grande omento è interessato dal carcinoma invasivo

Margine profondo (si applica alle resezioni endoscopiche):

- non è valutabile
- non è interessato dal carcinoma invasivo o da carcinoma in situ
- interessato dal carcinoma invasivo
- interessato dal carcinoma in situ
- interessato da displasia di basso o alto grado
- non applicabile

Se tutti i margini non sono interessati da tumore indicare:

- distanza minima dal carcinoma invasivo del margine più vicino (specificare quale): mm

Margine mucoso laterale (si applica alle resezioni endoscopiche):

- non è valutabile
- non è interessato dal carcinoma invasivo o da carcinoma in situ
- interessato dal carcinoma invasivo
- interessato dal carcinoma in situ
- interessato da displasia di basso o alto grado
- non applicabile

Invasioni vasculo-linfatiche:

- presenti
- assenti

Invasioni perineurali:

- presenti
- assenti

Valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante:

- assenza di cellule tumorali (grado 0)
- singole cellule o piccoli gruppi di cellule tumorali (grado 1)
- residuo tumorale associato a fibrosi (grade 2)
- esteso residuo tumorale (grade3)

Stadiazione patologica (pTNM)

Tumore primitivo:

- pTX: non determinabile
- pT0: non evidenza di tumore
- pTis: displasia di alto grado / carcinoma in situ
- pT1: tumore che invade la lamina propria, muscularis mucosae o sottomucosa
- pT1a: tumore che invade la lamina propria, muscularis mucosae
- pT1b: tumore che invade la sottomucosa
- pT2: tumore che invade la muscularis propria
- pT3: tumore che invade il connettivo sottosieroso, senza coinvolgimento del peritoneo viscerale o delle strutture adiacenti
- pT4: tumore che invade la sierosa (peritoneo viscerale) o strutture adiacenti
- pT4a: tumore che invade la sierosa (peritoneo viscerale)
- pT4b: tumore che invade le strutture adiacenti

Linfonodi regionali:

- pNX: non valutabili
- pN0: assenza di metastasi nei linfonodi regionali
- pN1: metastasi in 1-2 linfonodi perigastrici
- pN2: metastasi in 3-6 linfonodi perigastrici

- pN3: metastasi in 7 o più linfonodi perigastrici
- pN3a: metastasi in 7-15 linfonodi perigastrici
- pN3b: metastasi in 16 o più linfonodi perigastrici

Metastasi a distanza:

- non valutabili
- pM1: metastasi a distanza (specificare la sede)

Caratteristiche patologiche aggiuntive:

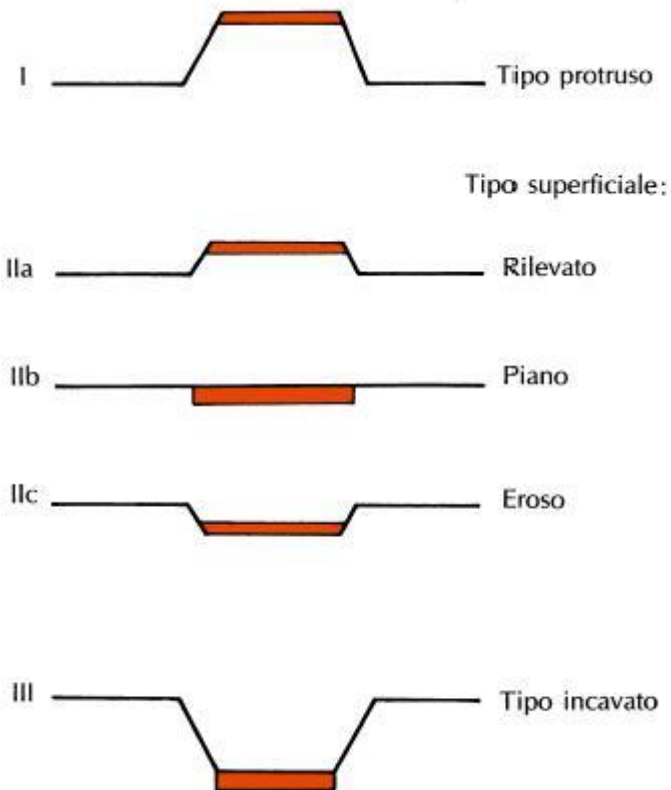
- metaplasia intestinale
- displasia
- gastrite
- Helicobacter pylori
- Polipi
- Altro (specificare)

Indagini immunoistochimiche e di biologia molecolare:

- Valutazione di HER 2 (fare riferimento alle raccomandazioni AIOM-SIAPEC)
- Altro (specificare)

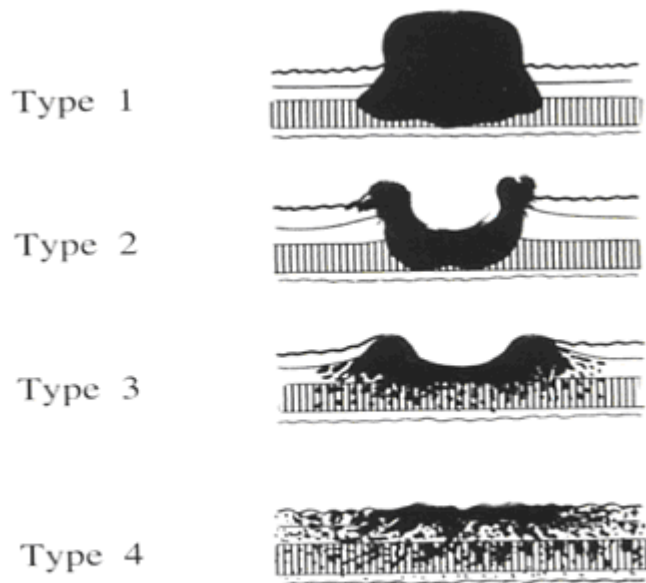
ALLEGATI

CLASSIFICAZIONE SEC. J.S.G.E.



<i>Tipo</i>	<i>Definizione</i>	<i>Macroscopia</i>
I	Protrudente	Lesione vegetante polipoide.
II a	Superficiale rilevato	Lesione piatta che ispessisce la mucosa, per meno di 0.5 cm.
II b	Superficiale piatto	Lesione senza rilievo della mucosa.
II c	Superficiale depresso	Lesione simil-ulcerosa, la cui base è costituita da neoplasia.
III	Ulcerato	Lesione ulcerata, neoplasia limitata dai bordi dell'ulcerazione.

CLASSIFICAZIONE DI BORRMANN



CLASSIFICAZIONE SEC. KODAMA

	<i>Tipo EGC</i>		
	<i>Small mucosal (≤ 4 cm)</i>	<i>Pen A</i>	<i>Pen B</i>
	<i>Super (> 4 cm)</i>		
Invasione sottomucosa	assente/lieve	profonda	profonda
Modalità di crescita	=	espansivo	infiltrante
<i>Muscularis mucosae</i>	=	distrutta	fenestrata
Tipo istologico	intestinale o diffuso	intestinale	diffuso
Invasione venosa	no	frequente	no
Metastasi linfonodi	rare	frequenti	rare
Metastasi epatiche	no	entro 3 anni	no

Vienna classification

Indefinito per displasia

Neoplasia intraepiteliale non invasiva di basso grado

Neoplasia intraepiteliale non invasiva di alto grado

- displasia adenoma di alto grado
- carcinoma non invasivo (carcinoma in situ)
- sospetto per invasione

Adenocarcinoma intramucoso

Adenocarcinoma sottomucoso