

# Polmoni

## Patologie non neoplastiche

### 1. Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Sintomi principali
- Diagnosi differenziale clinica
  - Infezione (tubercolosi), malattia polmonare interstiziale
- Stato immunitario
  - HIV
  - Stato dopo il trapianto di polmoni
  - Stato dopo il trapianto allogenico di cellule staminali
- In caso di malattie polmonari interstiziali diffuse
  - Presentazione clinica
    - Acuto, subacuto, cronico
  - Referti dell’imaging
  - Funzione polmonare
  - Rilevanti risultati chimici di laboratorio
    - Sierologia reumatologica, eosinofilia
  - Malattie sistemiche rilevanti
    - Collagenosi
  - Farmaci
  - Noxae inalatorie
    - Fumatori, esposizione alla polvere dovuta alla professione, allergeni inalatori

### 2. Macroscopia

#### Citologia

- Descrizione del liquido e numero di preparati effettuati

#### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (diametro massimo)

#### Tessuto resecato a cuneo

- Stato del tessuto
  - Nativo/fisso
  - Intatto/inciso
- Dimensioni del preparato in 3 dimensioni
- Lunghezza dei margini di resezione polmonare chiusi con suturatrice meccanica
- Superficie pleurica
- Conformazione del tessuto polmonare

### **3. Trattamento/recisione**

#### Citologia

- vedi anche il capitolo “Citologia”
- Secrezione bronchiale, liquido per lavaggio bronchiale, materiale di spazzolamento, broncoscopia con agoaspirato transbronchiale (endobronchiale ecoguidato) (EBUS-TBNA), espettorato:
  - 2-4 preparati Papanicolaou (PAP)
- Versamento pleurico
  - Centrifugare tutto il liquido inviato
  - 3-4 preparati PAP, 1 MGG
- Lavaggio broncoalveolare
  - 3-5 preparati PAP, 1 MGG e 1 ferro (emosiderofagi, corpi di amianto). A seconda della diagnosi differenziale e delle esigenze, preparazioni aggiuntive per i microrganismi (Grocott, Ziehl-Neelson, Auramina-Rodamina, Fungiquel, immunofluorescenza: pneumocisti, Legionella pneumophila, CMV, RSV), in caso di linfocitosi a seconda del problema, determinazione del rapporto CD4/CD8 mediante citometria a flusso o immunocitochimica

#### Biopsia

- HE, AB-PAS, EVG
- A seconda della questione/dei referti:
  - Test sugli agenti patogeni: Colorazione speciale (funghi, bastoncini antiacidi, batteri), immunoistochimica (virus), PCR (microbatteri tipici e atipici, PCR panfungino)
  - In caso di sarcoidosi, malattie polmonari interstiziali, stato dopo il trapianto di polmoni: Sezioni a strati

#### Tessuto resecato a cuneo

- Consultazione con i chirurghi in caso di processo infettivo
  - Se necessario, campioni di tessuto da microbiologia (se possibile, devono essere prelevati direttamente dalla sala operatoria in condizioni sterili)
- In caso di pneumoconiosi:
  - Conservazione dei tessuti per studi quantitativi sulle fibre:
    - Analisi qualitativa e quantitativa delle polveri nella sezione di paraffina o dopo l'incenerimento del tessuto: Gruppo di lavoro zurighese per la ricerca e la lotta contro le pneumoconiosi in Svizzera (silag). [www.silag.ethz.ch/](http://www.silag.ethz.ch/)
- Riempire il tessuto resecato a cuneo con formalina tramite un ago e fissare per almeno 2 ore.
  - Rimozione della sutura meccanica, dietro marcatura a inchiostro dell'area risultante in caso di lesione palpabile. Tagliare a strisce verticalmente rispetto alla superficie marcata con l'inchiostro
- In caso di malattie polmonari interstiziali diffuse o domanda sulla GvHD polmonare:
  - completamente incorporato

#### 4. Relazione

##### Citologia:

- Topografia
- Tipologia del materiale
  - Lavaggio broncoalveolare, secrezione bronchiale, liquido per lavaggio bronchiale, materiale di spazzolamento, broncoscopia con agoaspirato transbronchiale (endobronchiale ecoguidato) (EBUS-TBNA), espettorato, versamento pleurico
- Infiammazione (neutrofili, eosinofili, granulomi)
- Agenti patogeni
- Risultati di tutti gli esami supplementari (colorazione speciale, immunofluorescenza, immunocitochimica)
- Altri referti (ad es. materiale estraneo)
- Lavaggio broncoalveolare:
  - Conteggio totale delle cellule
  - Immagine differenziale della cellula
  - Modelli infiammatori (neutrofili, linfocitici, eosinofili, misti, predominanza di macrofagi nei fumatori)
  - Conformazione dei macrofagi (carichi di ferro, a cellule schiumose, con pigmento del fumatore)
  - Agenti patogeni
  - Rapporto CD4/CD8

##### Biopsia:

- Topografia
- Tipologia del materiale
  - Biopsia endoscopica, transbronchiale o transtoracica (pinza, ago, criobiopsia)
- Infezioni
  - Infezioni fungine
    - Classificazione morfologica (lievito o funghi filamentosi; funghi filamentosi compatibili con Aspergillus/Mucor)
    - In caso di funghi filamentosi, tipo di infezione:
      - Aspergillosi polmonare cronica<sup>1</sup>:
        - Aspergilloma isolato (colonizzazione)
        - Aspergillosi necrotizzante cronica invasiva subacuta (=semi-invasiva)
      - Aspergillosi angioinvasiva acuta
      - In caso di polmonite da ipersensibilità indotta da aspergilla e aspergillosi broncopolmonare allergica, gli aspergilla solitamente non sono rilevabili istologicamente
- Malattie polmonari interstiziali diffuse
  - L'interpretazione dei referti deve essere eseguita in un team multidisciplinare, tenendo conto della clinica, dell'imaging, dell'istologia e del lavaggio broncoalveolare<sup>2-4</sup>
  - Sarcoidosi
  - Polmonite da ipersensibilità
  - Collagenosi
  - Malattie polmonari indotte da farmaci

- [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)
- Pneumoconiosi
- Classificazione secondo ATS/ERS<sup>2,5</sup>
- Malattie polmonari interstiziali idiopatiche
  - Fibrosi polmonare idiopatica<sup>6</sup>:
    - La malattia polmonare interstiziale idiopatica più comune
    - La differenziazione da altre malattie fibrotiche è prognosticamente e terapeuticamente decisiva (nella fibrosi polmonare idiopatica: corticosteroidi controindicati, uso di farmaci antifibrotici: pirfenidone, nintedanib)
- Vasculite
- GvHD polmonare
  - Ampio spettro di cambiamenti istologici:
    - Il più delle volte:
      - Bronchiolite obliterante, forma costrittiva
      - Bronchiolite linfocitaria
    - I cambiamenti possono essere molto focali:
      - Esaminare istologicamente tutti i tessuti
    - Escludere gli agenti patogeni
- Rigetto del trapianto
  - Classificazione e refertistica secondo ISHLT 2007<sup>7</sup>
  - Escludere gli agenti patogeni
  - Recidiva della malattia sottostante

## Patologie neoplastiche

### A. Carcinomi e carcinoidi polmonari

#### 1. Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Nodulo/sospetto carcinoma polmonare
  - Induce un’adeguata elaborazione nel laboratorio di istologia in caso di biopsie (vedi sotto)
- Stadio clinico del tumore
  - Se necessario, test del riflesso dei marcatori predittivi (vedi sotto C)
- Referti precedenti
  - Carcinoma polmonare: sottotipo, referti dell’analisi predittiva dei marcatori
  - Altri tumori maligni
- Referti rilevanti nell’imaging
  - Nodulo con parti subsolide (a vetro smerigliato)
  - Noduli multipli
- Localizzazione anatomica e tipo di materiale d’esame
  - In caso di resezioni en-bloc, designare strutture extrapolmonari che sono anche resecate (ad esempio parete toracica, pericardio, diaframma, linfonodi mediastinici aderenti)
- Stato dopo la terapia neoadiuvante

#### 2. Macroscopia

##### Citologia

- Descrizione del liquido e numero di preparati effettuati

##### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (diametro massimo)

##### Tessuto resecatato

- Stato del tessuto
  - Nativo/fisso
  - Intatto/inciso
  - Orientabile
- Tipo di tessuto resecatato
  - Tessuto resecatato a cuneo, preparato di segmentectomia, (bi)lobectomia (a manicotto), pneumonectomia, resecatato en-bloc con indicazione delle strutture extrapolmonari (cave: linfonodi mediastinici aderenti)
- Indicazione del lato
  - destra/sinistra
- Dimensioni del preparato in 3 dimensioni
- Lunghezza dei margini di resezione polmonare chiusi con suturatrice meccanica
- Superficie pleurica

- Descrizione delle marcature delle suture
  - Lesione marcata identificabile: sì/no
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione
    - Indicazione del lobo polmonare, centrale nei bronchi principali/periferia
  - Misura in 3 dimensioni
    - Diametro totale del tumore
    - In caso di adenocarcinomi con parti subsolide e solide (spesso corrispondono a parti lepidiche o invasive): inoltre, indicare il diametro massimo della componente tumorale solida (in caso di adenocarcinomi invasivi non mucinosi con componente lepidica, per la categoria T si considera solo la dimensione della componente tumorale invasiva; vedi anche la sezione Reportistica)<sup>8</sup>
  - Focolai tumorali aggiuntivi
    - nello stesso o in un altro lobo (palpare il tessuto resecato)
    - Descrizione dei focolai tumorali aggiuntivi (dimensioni, rapporto con la pleura, ecc.)
  - Relazione e distanza dalla pleura e divario interlobulare
  - Relazione e distanza dalle strutture adiacenti
    - Bronchi principali, tessuto molle dell'ilo, carena, parete toracica, pericardio, diaframma, mediastino, grandi vasi, cuore, altri
  - Invasione macroscopica dei vasi
    - sì/no
  - Distanza dai margini di resezione
    - Bronchi, vasi, parenchima polmonare, strutture aderenti
  - Dopo la terapia neoadiuvante: misurazione della risposta alla terapia
    - % di tumore vitale residuo e di necrosi/fibrosi residua
- Linfonodi locoregionali:
  - Numero di linfonodi intrapolmonari, ilari ed eventualmente mediastinici
  - Diametro massimo
  - Sospetto di tumore: sì/no
- Conformazione del tessuto polmonare residuo:
  - Peritumorale: consolidamento, bronchiectasia, atelettasia
  - Distante dal tumore: enfisema, polmonite, fibrosi, altro

### 3. Trattamento/Recisione

#### Citologia

- vedi anche sotto Malattie polmonari non neoplastiche
- Blocco cellulare da sedimento residuo in caso di diagnosi di tumore
- Immunocitochimica (su preparati colorati PAP o sul blocco cellulare), se applicabile
- Analisi predittiva dei marcatori (su preparati colorati o sul blocco cellulare), se applicabile

## Biopsia

- HE, AB-PAS, EVG, 7 tagli seriali non colorati
  - Ridurre al minimo il taglio dei blocchi di paraffina a causa della perdita di tessuto tumorale
    - In caso di indicazione clinica di un sospetto tumore, preparare sezioni seriali non colorate per la sottotipizzazione immunoistochimica e le analisi predittive dei marcatori molecolari, se necessario, fin dall'inizio
    - Marcatori immunoistochimici secondo la diagnosi differenziale morfologica: Per la sottotipizzazione di un carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), di norma sono sufficienti TTF1 e p40
- A seconda del problema ulteriore colorazione speciale e sezione a strati

## Tessuti resecati

- Se necessario, rimuovere il tessuto tumorale non fissato e il parenchima polmonare non tumorale per la biobanca
- Resecato a cuneo, preparato di segmentectomia
  - Riempire con formalina tramite un ago e fissare per 6-72 ore
  - Rimozione della sutura meccanica, marcatura a inchiostro della zona risultante
  - Tagliare a strisce verticalmente rispetto alla superficie marcata con l'inchiostro
- (Bi)lobectomia (a manicotto), preparato di pneumonectomia, tessuto resecato en-bloc con strutture extrapolmonari che vengono anche resecate
  - Riempire con formalina attraverso l'albero bronchiale e fissare durante la notte aperto
  - Prima di tagliare, preparare separatamente tutti i linfonodi aderenti in base alla loro localizzazione anatomica (ilari, se necessario mediastinici) ed esaminarli completamente
    - I linfonodi mediastinici (N2) sono di solito inviati separatamente dal chirurgo, ma possono aderire al preparato, soprattutto nelle pneumonectomie
- Margini di resezione
  - Bronco (cave: margine prossimale e distale in caso di lobectomia a manicotto) incl. tessuto peribronchiale aderente
  - Vasi
  - Parenchima polmonare (dopo la rimozione della sutura meccanica)
  - Strutture aderenti (se necessario marcare con inchiostro)
- Tumore
  - Tumori  $\leq 3$  cm
    - Completamente incorporato (l'adenocarcinoma in situ e l'adenocarcinoma microinvasivo possono essere diagnosticati solo dopo l'esame istologico completo del tumore, vedi anche Reportistica)<sup>9</sup>
  - Tumori  $> 3$  cm
    - Per cm di tumore 1 blocco di paraffina
    - Considerare le parti tumorali solide e subsolide
    - Periferia tumorale con transizione al tessuto polmonare
    - Centro tumorale e presunto punto di partenza del bronco
  - Rapporto con la pleura
    - Colorazione EVG per tumori vicini alla pleura
  - Rapporto con le strutture aderenti

- Tessuto polmonare non colpito dal tumore
  - Almeno 1 blocco di paraffina per lobo polmonare, in caso di ulteriore malattia polmonare interstiziale 3 blocchi di paraffina per lobo
- Linfonodi locoregionali:
  - Sono completamente esaminati
  - Linfonodi ilari e mediastinici: Vedi sopra
  - Linfonodi intrapolmonari

#### Sezione congelata (esame intraoperatorio)

- Indicazioni
  - In generale: se il risultato della diagnosi della sezione congelata determina direttamente l'ulteriore procedura chirurgica o terapia
  - Valutazione dei margini di resezione
    - Per lo più bronchi: prendere in considerazione il tessuto peribronchiale aderente
  - Stadiazione
    - In caso di diffusione intraoperatoria inaspettata del tumore (ad esempio, sospetto carcinoma pleurico, linfonodi)
  - Non è stato possibile effettuare una valutazione dell'eventuale malignità di un reperto focale non chiaro, per lo più periferico, dopo una diagnosi biotipica e citologica
- D.d. tubercolosi senza controindicazioni
  - Informazioni cliniche obbligatorie, in modo da poter prendere le opportune precauzioni durante l'elaborazione

## **4. Relazione**

### Biopsia/citologia:

- Topografia
- Tipologia del materiale
  - Biopsia endoscopica, transbronchiale o transtoracica
  - Secrezione bronchiale, liquido per lavaggio bronchiale, materiale di spazzolamento, broncoscopia con agoaspirato transbronchiale (endobronchiale ecoguidato) (EBUS-TBNA), lavaggio broncoalveolare, espettorato, versamento pleurico
- Tipo di tumore secondo l'attuale classificazione dell'OMS (tabella 1)



Tabella 1. Classificazione dei tumori polmonari su biopsie e citologie (adattata secondo OMS 2015)<sup>9</sup>

Diagnosi	Definizione secondo morfologia/immunoistochimica
Adenocarcinoma	Morfologia ghiandolare: Architettura ghiandolare (lepidica, acinare, papillare, micropapillare) e/o muco intracitoplasmatico AIS e MIA possono essere diagnosticati solo sul tessuto resecato
TTF1+ NSCLC, compatibile con l'adenocarcinoma	Mancanza di morfologia ghiandolare in caso di espressione del TTF1
Carcinoma a cellule squamose	Morfologia epiteliale squamosa: callosità, ponti intercellulari
p40+ NSCLC, compatibile con il carcinoma a cellule squamose	Mancanza di morfologia epiteliale squamosa in caso di espressione del p40
NSCLC con morfologia neuroendocrina ed espressione di marcatori neuroendocrini, compatibili con il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	Morfologia neuroendocrina: Nidi, trabecole, rosette, palizzate periferiche Marcatori neuroendocrini Utilizzare la combinazione di CD56, sinaptofisina e cromogranina Per lo più positivo per TTF1
NSCLC, non specificabile	Mancanza di morfologia specifica (ghiandolare, epiteliale squamosa, neuroendocrina) e immunoistochimica
Carcinoma a piccole cellule	Nucleo delle cellule con cromatina fine e regolare e nucleoli poco appariscenti o mancanti. Quasi nessun citoplasma con confini cellulari sfocati
Carcinoide	Morfologia neuroendocrina ed espressione dei marcatori neuroendocrini: Differenziazione tra carcinoide tipico (<2 mitosi/2 mm <sup>2</sup> ) e atipico (2-10 mitosi/2 mm <sup>2</sup> e/o necrosi) solitamente possibile solo sul tessuto resecato In caso di artefatti di schiacciamento, differenziazione dal carcinoma a piccole cellule mediante l'immunoistochimica Ki-67: Carcinoide: Ki-67 <10-20% Carcinoma a piccole cellule: Ki-67 >50%

AIS= adenocarcinoma in situ; MIA= adenocarcinoma microinvasivo; NSCLC= carcinoma non a piccole cellule

- Risultati di tutte le analisi immunoistochimiche
- Risultati delle analisi sui marcatori predittivi (vedi anche C)

- Indicare nel commento se il materiale tumorale non è sufficiente per l'analisi predittiva dei marcatori o la sottotipizzazione immunohistochimica di un NSCLC, tenendo conto di tutti i campioni (biopsia e citologia)

### Tessuto resecato

- Topografia
- Tipo di tessuto resecato
  - Tessuto resecato a cuneo, preparato di segmentectomia, (bi)lobectomia (a manicotto), pneumonectomia, resecato en-bloc con indicazione delle strutture extrapolmonari
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione del tumore
    - Indicazione del lobo polmonare, centrale nei bronchi principali/periferia
  - Tipo di tumore istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS<sup>9</sup>
    - L'adenocarcinoma in situ (AIS) e l'adenocarcinoma microinvasivo (MIA) possono essere diagnosticati solo dopo un esame istologico completo del tumore:
      - AIS (pTis):  $\leq 3$  cm, modello di crescita puramente lepidica (non mucinoso e/o mucinoso), nessuna invasione\*
      - MIA (pT1mi):  $\leq 3$  cm, modello di crescita lepidica predominante (non mucinoso e/o mucinoso), invasione\*  $\leq 0,5$  cm e nessuna necrosi tumorale
      - Tumori  $>3$  cm con uno schema di crescita puramente lepidica senza invasione o con invasione  $\leq 0,5$  cm (molto raro): classificare come adenocarcinoma con predominanza lepidica (pT1a), in quanto la prognosi non è stata sufficientemente analizzata rispetto all'AIS/MIA ( $\leq 3$  cm).
    - \* Invasione definita come:  
papillare, acinare, micropapillare, e/o modello di crescita solido e/o invasione stromale, linfatica, vascolare, pleurica o disseminazione tumorale intra-alveolare (spread through air spaces, STAS)\*\*
    - \*\* Disseminazione tumorale intra-alveolare (STAS) definita come:  
Associazioni micropapillari, nidi solidi o singole cellule del carcinoma, che si diffondono peritumoralmente negli alveoli del parenchima polmonare adiacente
  - Dimensioni del tumore<sup>8</sup>
    - In caso di adenocarcinomi invasivi non mucinosi con componente lepidica
      - Diametro totale massimo del tumore (componente invasiva e lepidica) e
      - Diametro massimo della componente tumorale invasiva: Per la categoria T viene considerata solo la dimensione della componente tumorale invasiva
    - In caso di adenocarcinomi invasivi mucinosi con componente lepidica:
      - Diametro totale massimo del tumore (determina la categoria T indipendentemente dall'estensione della componente invasiva)
    - La disseminazione tumorale intra-alveolare (STAS) non viene presa in considerazione per la determinazione del diametro del tumore
  - Focolai tumorali aggiuntivi<sup>10</sup>
    - Con la stessa istologia: focolai tumorali separati (metastasi intrapolmonari)

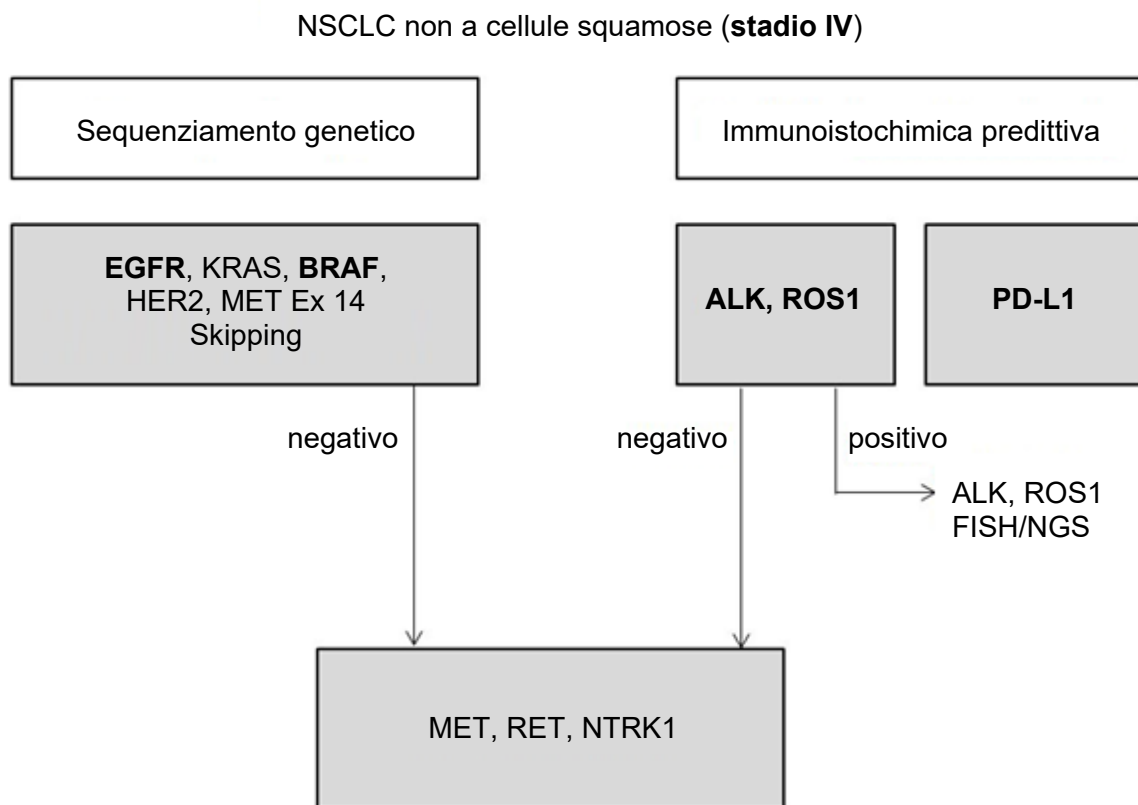
- Nello stesso lobo: pT3
  - Sullo stesso lato in un lobo diverso: pT4
  - Controlaterale in un altro lobo: M1a
  - Con istologia diversa: Tumori primari sincroni
    - T, N e M separati per ogni tumore
  - Focolai multipli di adenocarcinomi con predominanza lepidica, AIS e/o MIA: Adenocarcinoma multifocale con parti lepidiche
    - Sono considerati tumori indipendenti, che si sono sviluppati a partire da una componente in situ
    - T secondo il focolaio tumorale più avanzato con il suffisso m per indicare la molteplicità: T(m)
  - Invasione della pleura
    - Infiltrazione del carcinoma oltre la lamina elastica della pleura viscerale visibile nella colorazione di elastina di van Gieson, anche se la superficie pleurica non è ancora interessata.
  - Infiltrazione di strutture vicine
    - Invasione nel tessuto adiposo mediastinico: pT4
    - Cave: Invasione diretta nel tessuto adiposo ilare: pT2a
  - Invasione di vasi sanguigni o linfatici
    - Esclude la diagnosi di AIS o MIA
  - Invasione perineurale (opzionale)
  - Classificazione (opzionale)<sup>11</sup>
  - Stato dei margini di resezione
  - Dopo la terapia neoadiuvante: misurazione della risposta alla terapia<sup>8</sup>
    - % di tumore vitale residuo
      - Risposta alla terapia  $\geq 90\%$  (= tumore vitale residuale  $\leq 10\%$ ) parametro prognostico più importante
    - In caso di focolai di carcinoma vitali multifocali, moltiplicare la percentuale del tumore vitale per il diametro massimo del letto tumorale (incl. fibrosi/necrosi) per indicare le dimensioni del tumore (ad es. 10 cm di letto tumorale x 20% di tumore vitale = 2 cm di diametro tumorale invasivo (vedi anche D).
- Conformazione del tessuto polmonare residuo:
  - Iperplasia adenomatosa atipica, enfisema, polmonite, bronchiectasia, atelettasia, fibrosi, altro
- Linfonodi locoregionali:
  - Per la categoria N, utilizzare la mappa internazionale dei linfonodi (IASLC)<sup>12</sup>.
  - Numero di linfonodi interessati ed esaminati per stazione linfonodale
  - Diametro massimo delle metastasi linfonodali
  - Espansione extracapsulare
    - In caso di metastasi LN mediastiniche, indicazione per l'irradiazione
- Stadio patologico del tumore (pTNM) secondo l'attuale classificazione TNM<sup>11,13</sup>

## B. Analisi predittiva dei marcatori

In caso di carcinomi polmonari avanzati (stadio IV), il tipo di tumore, lo stato di PD-L1 e le mutazioni oncogenetiche predittive determinano la scelta della terapia palliativa. Tutti i tipi di citologie, biopsie e preparati chirurgici con cellule tumorali quantitativamente e qualitativamente sufficienti sono adatti per l'analisi predittiva dei marcatori (a seconda della sensibilità analitica del rispettivo metodo analitico).

Figura 1. **Algoritmo per l'analisi predittiva dei marcatori nei carcinomi polmonari non a cellule squamose e non a piccole cellule (NSCLC)**

Stampa in grassetto: obbligatorio



### 1. Immunoistochimica PD-L1 in caso di carcinomi non a piccole cellule

NSCLC avanzati con un'espressione immunoistochimica di PD-L1 in  $\geq 50\%$  delle cellule tumorali (tumor proportion score, TPS) e tipo selvatico per EGFR, ALK e ROS1 ricevono un'immunoterapia di prima linea.<sup>14</sup> NSCLC avanzati devono quindi essere testati per PD-L1 indipendentemente dal tipo di tumore istologico.<sup>15</sup> Tuttavia, si raccomanda che lo stato di PD-L1 alla diagnosi sia esaminato con protocolli immunoistochimici convalidati indipendentemente dallo stadio tumorale:

- Per un'adeguata interpretazione di PD-L1 devono essere presenti almeno 100 cellule tumorali vitali
- Anticorpi PD-L1 raccomandati:
  - oSP263 (Ventana) o 22C3 (Dako)

- E1L3N spesso troppo variabile con protocolli sviluppati in laboratorio; SP142 sensibilità inferiore per le cellule tumorali
- Reportistica PD-L1 (vedi anche sotto D):
  - oPD-L1 clone di anticorpi/test
  - o% di PD-L1 che esprime le cellule tumorali
    - Espressione a membrana (circolare o parziale) di qualsiasi intensità: <1%, 1%, 1-5%, 5%, in passi del 5% fino al 50%, dal 50% in passi del 10%
  - o% di PD-L1 che esprime le cellule immunitarie associate al tumore
    - Espressione di qualsiasi intensità in % dell'area totale del tumore: <1%, 1%, 1-5%, 5%, in passi del 5% fino al 50%, dal 50% in passi del 10%

## 2. Analisi di mutazioni oncogenetiche predittive in carcinomi non a cellule squamose e non a piccole cellule

Alla diagnosi iniziale:

### **EGFR, ALK, ROS1 e BRAF**

I farmaci mirati contro EGFR, ALK, ROS1 e BRAF sono approvati in caso di NSCLC avanzati. Le mutazioni EGFR (negli esoni 18-21), BRAF (V600E), i riarrangiamenti ALK e ROS1 devono quindi essere esaminati in tutti i NSCLC avanzati non a cellule squamose (eccezione: carcinomi squamocellulari diagnosticati su piccole biopsie o citologie in pazienti giovani e non fumatori). Tuttavia, in consultazione con l'équipe oncologica locale, si raccomanda di esaminare lo stato di EGFR, ALK, ROS1 e BRAF al momento della diagnosi indipendentemente dallo stadio tumorale (test di riflesso).

### **HER2, MET e RET**

I farmaci mirati contro HER2, MET e RET non sono attualmente (ottobre 2017) approvati in Svizzera per il carcinoma polmonare, ma alcuni sono disponibili in studi clinici o in programmi di "uso compassionevole". Si raccomanda pertanto di esaminare ulteriormente le mutazioni HER2 e MET associate allo skipping dell'esone 14, nonché le amplificazioni MET e i riarrangiamenti RET in consultazione con l'équipe oncologica locale.

### **KRAS**

KRAS è la più comune mutazione (nel 30%). I farmaci mirati contro il KRAS non hanno finora avuto successo negli studi clinici. Poiché le mutazioni oncogene sono in gran parte mutuamente esclusive, si può fare a meno di ulteriori test genetici se si utilizzano algoritmi di test sequenziali e se è presente una mutazione KRAS.

In caso di progressione secondaria sotto terapia mirata:

Attualmente è consentito un inibitore della tirosin-chinasi EGFR di terza generazione (TKI) (osimertinib) per la terapia dei carcinomi polmonari mutati che sviluppano una progressione tumorale secondaria sotto la prima linea di EGFR TKI e presentano una mutazione EGFR T790M come meccanismo di resistenza secondaria.<sup>16</sup>

- Pertanto, in caso di progressione secondaria sotto EGFR TKI di prima linea, deve essere eseguita una rianalisi molecolare con ricerca della mutazione EGFR T790M:
  - Esaminando il DNA tumorale circolante nel plasma (biopsia liquida): sensibilità a circa il 60-70%. In assenza di rilevamento di una mutazione della resistenza, si deve quindi eseguire una nuova biopsia/citologia del focolaio tumorale progressivo
  - Mediante nuova biopsia/citologia di un focolaio tumorale progressivo
- In assenza di rilevamento di una mutazione T790M, si raccomanda di analizzare le amplificazioni MET e HER2 per identificare ulteriori meccanismi di resistenza secondari e potenzialmente terapeutici

Procedura di prova

- Per il rilevamento di mutazioni geniche, può essere utilizzata qualsiasi procedura di test molecolare convalidata con sensibilità sufficiente e un tempo di esecuzione di max. 10 giorni lavorativi (dall'arrivo del preparato del tumore al risultato) (di solito NGS o sequenziamento Sanger)
- I riarrangiamenti genici e le amplificazioni geniche possono essere generalmente analizzati utilizzando FISH o altri metodi molecolari convalidati (NGS, RT-PCR)
- I carcinomi polmonari possono essere sottoposti a screening per ALK e ROS1 utilizzando protocolli immunocitochimici convalidati<sup>17</sup>:
  - Il rilevamento di una chiara espressione ALK (forte intensità con espressione diffusa) può essere data come positiva per il riarrangiamento ALK senza ulteriori conferme. Tuttavia, si raccomanda la conferma tramite FISH (o altro metodo molecolare).
  - Tutti gli altri casi (intensità moderata/bassa, espressione focale) devono essere confermati con FISH (o altro metodo molecolare)
  - L'immunocitochimica ROS1 ha una specificità leggermente inferiore e la rilevazione di un'espressione ROS1 deve quindi essere sempre confermata tramite FISH (o altro metodo molecolare)
  - A causa dell'elevata sensibilità dell'immunocitochimica di ALK e ROS1, un'espressione mancante può essere considerata negativa per il riarrangiamento di ALK e ROS1 senza ulteriore conferma molecolare
  - Anticorpi raccomandati:
    - ALK: 5A4 (Novocastra, Leica Biosystems) o D5F3 (Ventana) (clone ALK1 non sufficientemente sensibile e quindi non consigliato)
    - ROS1: D4D6 (Cell Signaling)

## Mesoteliomi maligni

### 1. Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Sospetto mesotelioma maligno
- Stadio clinico del tumore
- Referti precedenti
  - Mesotelioma maligno
  - Altri tumori maligni
- Localizzazione anatomica e tipo di materiale d’esame
  - In caso di resezioni en-bloc, designare strutture extrapolmonari che sono anche resecate (ad esempio parete toracica, pericardio, diaframma, strutture mediastiniche aderenti)
- Stato dopo la terapia neoadiuvante

### 2. Macroscopia

#### Citologia

- Descrizione del liquido e numero di preparati effettuati

#### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (diametro massimo)

#### Tessuto resecat

- Stato del tessuto
  - Nativo/fisso
  - Intatto/inciso
  - Orientabile
- Tipo di tessuto resecat
  - Pleurectomia/decorticazione, pleurectomia estesa/decorticazione (pleura parietale e viscerale con resezione del diaframma e/o del pericardio), pneumonectomia extrapleurale (=pleuropneumonectomia), resezione en-bloc con indicazione delle strutture extrapolmonari resecate
- Indicazione del lato
  - destra/sinistra
- Dimensioni del preparato in 3 dimensioni
- Lunghezza dei margini di resezione polmonare chiusi con suturatrice meccanica
- Superficie pleurica
- Descrizione delle marcature delle suture
  - Lesione marcata identificabile: sì/no
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione
    - Pleura parietale, pleura viscerale, diaframma, altro
  - Espansione
    - Diffusa, localizzata (raro)

- Relazione e distanza dalle strutture adiacenti
  - Diaframma: Muscoli del diaframma, peritoneo aderente; parenchima polmonare; fascia endotoracica; tessuto molle della parete toracica (muscoli intercostali e tessuto connettivo adiacente): infiltrazione focale, multifocale, diffusa; costole; pericardio: infiltrazione trasmurale sì/no; tessuto adiposo mediastinico; organi mediastinici aderenti
- In caso di tumore localizzato:
  - Misura in 3 dimensioni
- Distanza dai margini di resezione
  - parete toracica, bronchi, vasi, diaframma, mediastino, altre strutture aderenti
- Dopo la terapia neoadiuvante: misurazione della risposta alla terapia
  - % di tumore vitale residuo e di necrosi/fibrosi residua
- Linfonodi locoregionali:
  - Numero di linfonodi intrapolmonari, ilari ed eventualmente mediastinici
  - o diametro massimo
  - Sospetto di tumore: sì/no
- Conformazione della pleura residua/del tessuto polmonare:
  - Placche pleuriche
  - Fibrosi polmonare

### 3. Trattamento/Recisione

#### Citologia/biopsia

- Vedi Malattie polmonari non neoplastiche

#### Biopsia

- HE, AB-PAS, EVG, 7 tagli seriali non colorati per marcatori immunoistochimici

#### Tessuti resecati

- Se necessario, rimuovere il tessuto tumorale non fissato e il parenchima polmonare non tumorale per la biobanca
- Riempire il polmone con formalina attraverso l'albero bronchiale e fissare durante la notte aperto
- Prima di tagliare, preparare separatamente tutti i linfonodi aderenti in base alla loro localizzazione anatomica (ilari, se necessario mediastinici) ed esaminarli completamente
- Tumore
  - Per cm di tumore 1 blocco di paraffina
  - Rapporto con le strutture adiacenti
    - Diaframma con peritoneo aderente; parenchima polmonare; fascia endotoracica; tessuto molle della parete toracica (muscoli intercostali e tessuto connettivo adiacente); costole; pericardio; tessuto adiposo mediastinico; organi mediastinici aderenti
  - Margini di resezione
    - parete toracica, bronchi, vasi, diaframma, mediastino, altre strutture aderenti
  - Dopo la terapia neoadiuvante: misurazione della risposta alla terapia



- % di tumore vitale residuo e di necrosi/fibrosi residua
- Tessuto polmonare non colpito dal tumore
  - Almeno 1 blocco di paraffina per lobo polmonare, in caso di ulteriore malattia polmonare interstiziale 3 blocchi di paraffina per lobo
  - Incenerimento polmonare per l'analisi quantitativa delle fibre minerali:
    - In caso di esposizione nota all'amianto, placche pleuriche, mesotelioma pleurico o pneumoconiosi
    - Parenchima polmonare a forma di cubo fissato in formalina, leggermente alterato, con bordo lungo 2 cm; in caso di pneumonectomia si combinano 3 localizzazioni anatomiche (lobo superiore apicale e lobo inferiore apicale e basale). In caso di lobectomia combinati apicale e basale
- Linfonodi locoregionali
  - Sono completamente esaminati

#### 4. Relazione

##### Biopsia/citologia:

- Topografia
- Tipologia del materiale
- Tipo di tumore secondo l'attuale classificazione dell'OMS<sup>9</sup>
- Risultati di tutte le analisi immunoistochimiche:
  - Marcatori immunoistochimici secondo la diagnosi differenziale morfologica<sup>18</sup>:
    - Mesotelioma maligno epitelioide contro adenocarcinoma: Pannello di almeno 2 marcatori mesoteliali (ad es. calretinina, D2-40, WT1, ecc.) e 2 epiteliali (BerEp4, CD15, TTF1, ecc.)
    - Proliferazione mesoteliale benigna reattiva contro mesotelioma epiteliale maligno:
      - L'invasione dei tessuti può essere evidenziata dalla pancitocheratina o dalla calretina
      - Perdita di desmina ed espressione dell'EMA di membrana spesso nei mesoteliomi maligni e raramente nella proliferazione mesoteliale benigna, a livello diagnostico in singoli casi, ma non sufficientemente specifici.
      - Perdita immunoistochimica di BAP1 e delezione 9p21 mediante FISH solo in caso di tumori maligni e mai in caso di mesotelioma benigno (specificità al 100%): consentire la diagnosi di mesotelioma maligno su piccole biopsie senza chiara invasione nel tessuto adiposo e su citologie (l'origine mesoteliale deve essere provata a livello immunoistochimico)

##### Tessuto resecato

- Topografia
- Tipo di tessuto resecato
- Indicazione del lato
  - destra/sinistra
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione
    - Pleura parietale, pleura viscerale, diaframma, altro
  - Espansione

- Diffusa, localizzata (raro)
- Tipo di tumore istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Infiltrazione di strutture vicine: sì/no
  - Diaframma: Muscoli del diaframma, peritoneo aderente; parenchima polmonare; fascia endotoracica; tessuto molle della parete toracica (muscoli intercostali e tessuto connettivo adiacente): infiltrazione focale, multifocale, diffusa; costole; pericardio: infiltrazione trasmurale sì/no; tessuto adiposo mediastinico; organi mediastinici aderenti
- In caso di tumore localizzato:
  - Diametro massimo del tumore
- Distanza dai margini di resezione
  - parete toracica, bronchi, vasi, diaframma, mediastino, altre strutture aderenti
- Dopo la terapia neoadiuvante: misurazione della risposta alla terapia
  - % di tumore vitale residuo e di necrosi/fibrosi residua
- Stato dei margini di resezione
- Conformazione della pleura residua/del tessuto polmonare
  - Placche pleuriche
  - Fibrosi polmonare
  - Rilevamento di amianto: sì/no
- Linfonodi locoregionali:
  - Numero di linfonodi intrapolmonari, ilari ed eventualmente mediastinici
  - Diametro massimo
  - Sospetto di tumore: sì/no
- Stadio patologico del tumore (pTNM) secondo l'attuale classificazione TNM<sup>13</sup>

## C. Modelli di report

### Carcinoma polmonare

#### **Bronchi, lobo inferiore sinistro (secrezione bronchiale):**

Cellule di un carcinoma a cellule squamose cheratinizzante.

PD-L1 (SP263, Ventana):

Cellule tumorali: 70%

Cellule immunitarie associate al tumore: non valutabili\*

\* La localizzazione delle cellule immunitarie non può di solito essere valutata su campioni citologici, per questo motivo non è possibile indicare l'espressione di PD-L1 nelle cellule immunitarie associate al tumore.

#### **Bronchi, lobo superiore destro (biopsia):**

Mucosa bronchiale con infiltrazioni di un carcinoma non a piccole cellule positivo per TTF1, ben compatibile con l'adenocarcinoma del polmone.

Risultati della immunohistochimica predittiva:

ALK (anticorpo 5A4, Leica): negativo

ROS1 (anticorpo D4D6, Cell Signaling): negativo

PD-L1 (test SP263, Ventana):

Cellule tumorali: 5%

Cellule immunitarie associate al tumore: <1%

Risultato del sequenziamento genico del pannello tumorale solido OncoPrint™ (22 geni, contenuto di cellule tumorali del 90%):

Risultati predittivi:

EGFR: p.L747\_P753delinsS (88%) nell'esone 19, valutazione: risposta a un farmaco

KRAS: nessuna mutazione rilevata

BRAF: nessuna mutazione rilevata

HER2: nessuna mutazione rilevata

Altri risultati:

TP53: p.I195F (97%) nell'esone 6, valutazione: non noto

FGFR3: p.F386L (25%) nell'esone 9, valutazione: non noto

#### **Polmone, lobo superiore sinistro (lobectomia):**

Adenocarcinoma polmonare moderatamente differenziato, prevalentemente con modello di crescita acinare (60%), in parte lepidica (40%). Diametro complessivo massimo: 3,0 cm. Diametro massimo della componente tumorale invasiva: 1,8 cm.

Pleura viscerale senza tumori. Nessun linfangioma o emangioma.

Distanza minima dal margine di resezione bronchiale: 3,0 cm.

Margini di resezione bronchiale e vascolare liberi da tumori.

3 linfonodi intrapolmonari senza tumore e 5 ilari senza tumore.

Focolaio distante dal tumore di un'iperplasia adenomatosa atipica.

Parenchima polmonare residuo con enfisema centroacinare.

Classificazione TNM (UICC 8a edizione 2017) tenendo conto di B2017.10058- 60:  
pT1b, pN0 (0/18), L0, V0, G2, R0 locale

**Polmone sinistro (pneumectomia):**

Carcinoma polmonare a cellule squamose cheratinizzante, trattato con neoadiuvanti, con ampi cambiamenti regressivi.

Diametro massimo del letto tumorale prevalentemente necrotico e fibrotico: 12 cm con una componente di carcinoma vitale del 5%.

Diametro massimo della componente vitale del carcinoma: 0,6 cm.

Pleura viscerale senza tumori. Nessun linfangioma o emangioma.

Distanza minima dal margine di resezione bronchiale: 0,5 cm.

Margini di resezione bronchiale e vascolare liberi da tumori.

6 linfonodi intrapolmonari senza tumore e 6 ilari senza tumore.

Focolaio distante dal tumore di un'iperplasia adenomatosa atipica.

Parenchima polmonare residuo con enfisema centroacinare.

Classificazione TNM (UICC 8a edizione 2017) tenendo conto di B2017.13023- 25:  
ypT1a, pN0 (0/22), L0, V0, G2, R0 locale

**Polmone destro con pleura parietale, diaframma, pericardio e parete toracica aderente (pneumectomia extrapleurale):**

Mesotelioma maligno epitelioido diffuso con infestazione della pleura parietale e viscerale. Infiltrazione focale dei muscoli intercostali della parete toracica aderente.

Infiltrazione del parenchima polmonare e dei muscoli diaframmatici.

Costole senza tumori e pericardio senza tumori.

Margini di resezione senza tumori.

6 linfonodi intrapolmonari senza tumore e 7 ilari senza tumore.

Pleura parietale con placche pleuriche. Parenchima polmonare con corpi di amianto isolati, enfisema centroacinare e bronchiolite respiratoria.

Classificazione TNM (UICC 8a edizione 2017) tenendo conto di B2017.15017- 20:  
pT3, pN0 (0/20), L0, V0, R0 locale

## Riferimenti

1. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2017;151:1131-40.
4. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-14.
5. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
7. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-42.
8. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204-23.
9. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.
10. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:639-50.
11. Amin M-B, Edge SB, Greene FL, et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8° edizione New York, NY: Springer; 2017.
12. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, et al. eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8° edizione Oxford, UK: Wiley; 2017.
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
15. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, eds. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. Aurora, CO, USA: Editorial Rx Press; 2017.
16. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
17. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y, eds. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. North Fort Myers, FL: Editorial Rx Press; 2016.
18. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2017.

---

**Autori:**

**S. Savic Prince, L. Bubendorf, S. Berezowska, I. Letovanec**  
Ottobre 2017