



Workshop AIRTUM-RENAM

Come registrare i mesoteliomi ed analizzare i dati

Reggio Emilia, 23 settembre 2016

Sede: Palazzo Rocca Saporiti, Viale Murri 7

Definizione diagnostica

Guido Mazzoleni

Direttore Anatomia Patologica, Registro Tumori e COR
Provincia autonoma di Bolzano

In collaborazione con:

Dottorssa Maria Basciu

Anatomia Patologica Bolzano



Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology/Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



The Third Italian Consensus Conference for Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations

S. Novello^{a,*,4}, C. Pinto^b, V. Torri^c, L. Porcu^c, M. Di Maio^a, M. Tiseo^m, G. Ceresoli^d,
C. Magnani^e, S. Silvestri^f, A. Veltri^a, M. Papotti^a, G. Rossi^g, U. Ricardi^a, L. Trodella^h, F. Reaⁱ,
F. Facciolo^j, A. Granieri^k, V. Zagonel^l, G. Scagliotti^a

^a Department of Oncology, University of Turin, Italy

^b Medical Oncology Unit, IRCCS—Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

^c Department of Oncology, IRCCS—Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

^d Thoracic Oncology Unit, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, Italy

^e Cancer Epidemiology, University of Eastern Piedmont and CPO-Piemonte, Novara, Italy

^f Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Florence, Italy

^g Ospedale Policlinico, Division of Human Pathology, Modena, Italy

^h Department of Radiotherapy, Campus Bio-Medico University, Rome, Italy

ⁱ Azienda Ospedaliera, Division of Thoracic Surgery, Padua, Italy

^j Regina Elena Cancer Institute, Division of Thoracic Surgery, Rome, Italy

^k University of Torino, Department of Psychology, Italy

^l Veneto Oncology Institute, IRCCS Padova, Italy

^m Division of Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Italy



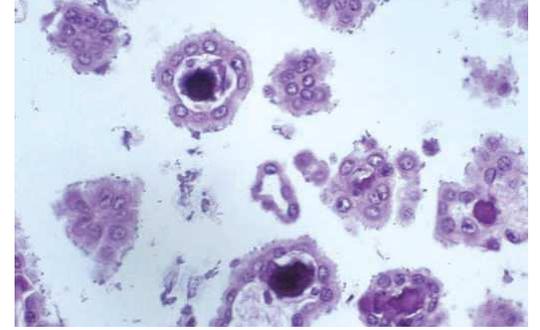
➤ Aspetti Citologici

➤ Aspetti Macroscopici

➤ Aspetti Istologici



Aspetti Citologici



- 1% dei versamenti pleurici maligni è causato da un mesotelioma
- Morfologicamente sono quasi sempre di aspetti epitelioide (raramente sono presenti cellule di aspetto sarcomatoide)
- Le cellule si possono organizzare in filiere, in cluster, in morule o in papille
- Possono essere presenti psammoma-body
- L'atipia citologica può essere particolarmente blanda oppure marcatamente pleomorfa

ATTENZIONE: stati benigni possono simulare citologicamente lesioni maligne!!!

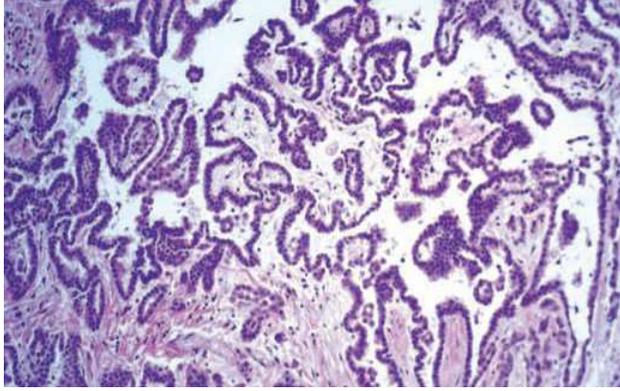
Per questo motivo una diagnosi citologica, in cui inoltre manca il caratteristico aspetto infiltrativo, non consentirebbe di ottenere una diagnosi di certezza (**Si rimanda a relazione Dottorressa Ascoli**)

Aspetti macroscopici

Dipendono dal momento della diagnosi

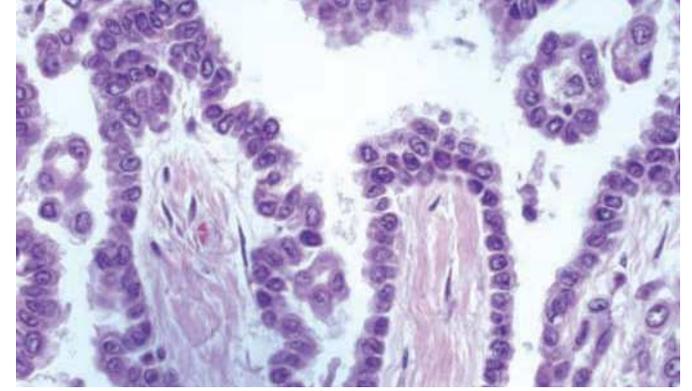


- Un mesotelioma precoce si presenta come piccoli noduli sulla pleura parietale (meno comunemente su quella viscerale)
- Andando avanti la proliferazione va a costituire una "cotenna" attorno al polmone
- Tipicamente la proliferazione cresce lungo le fessure interlobulari
- In stadi avanzati il mesotelioma determina l'ispessimento di parecchi cm della superficie pleurica



Aspetti istologici

Mesotelioma epitelioide



- Presenta diversi pattern istologici
- Di solito predomina un pattern ma possono essere presenti diversi pattern in un unico caso
- Nella maggior parte dei tumori le cellule possono essere blande, eosinofile con cromatina vescicolare e con scarse mitosi
- Nelle forme più indifferenziate i nuclei tendono ad avere cromatina grossolana con nucleoli prominenti e frequenti mitosi

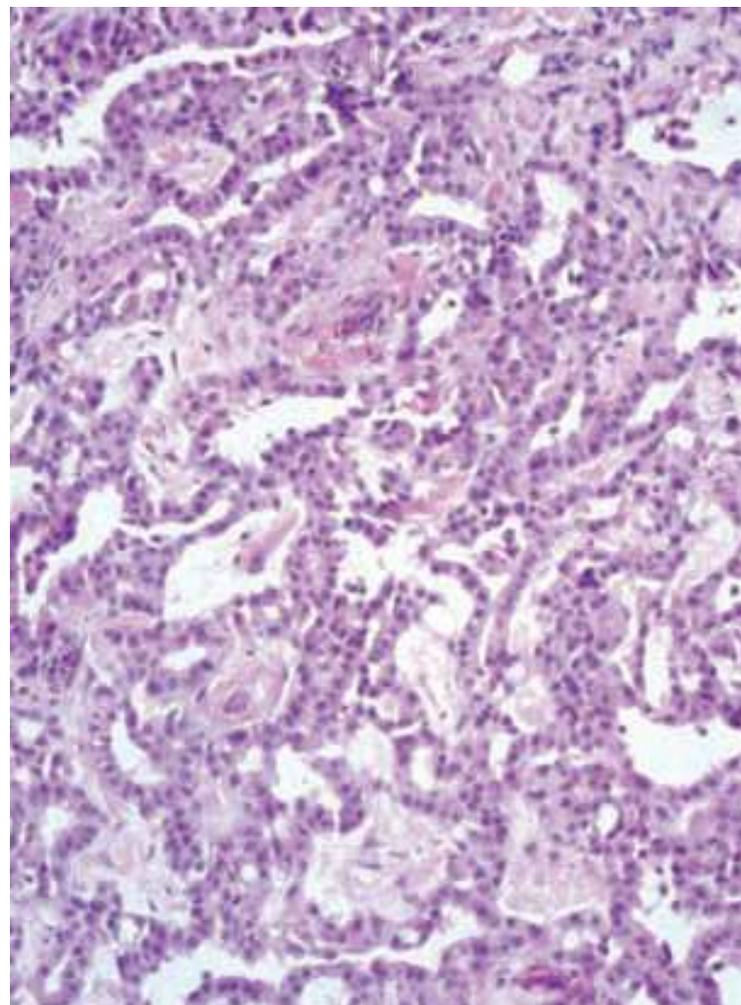
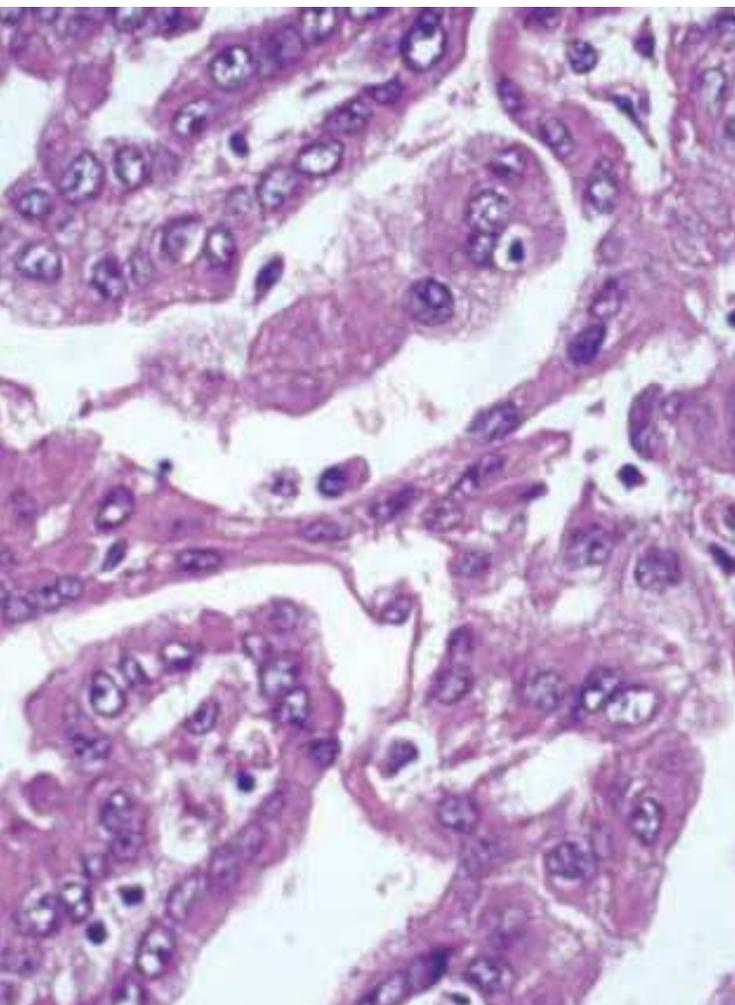
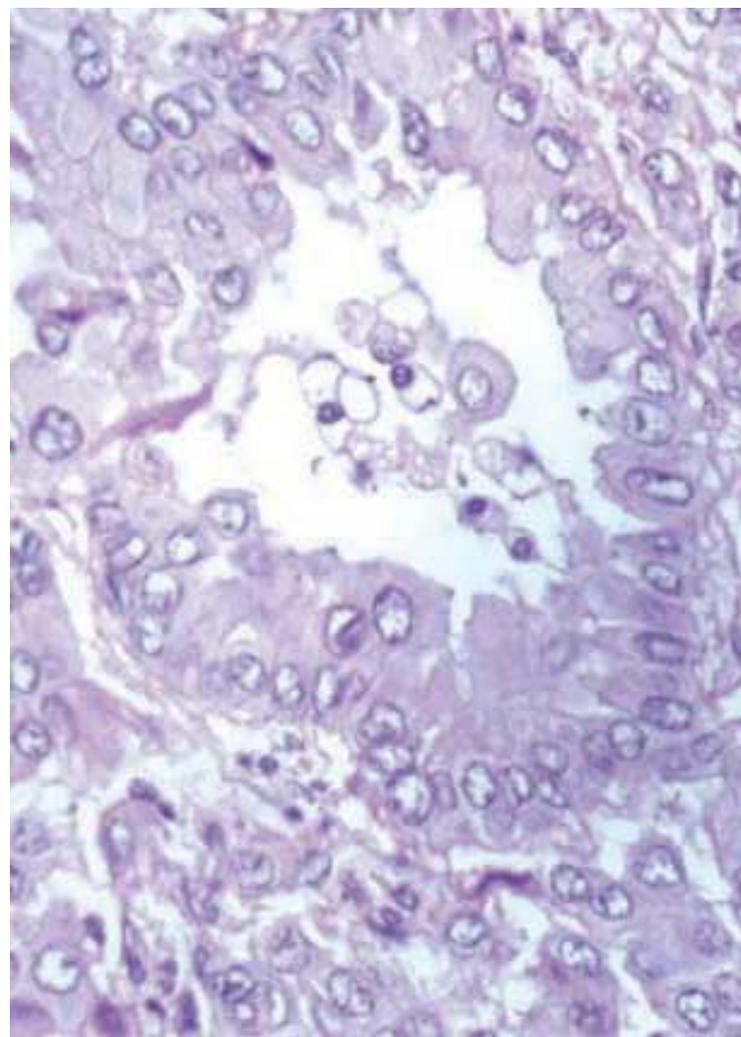
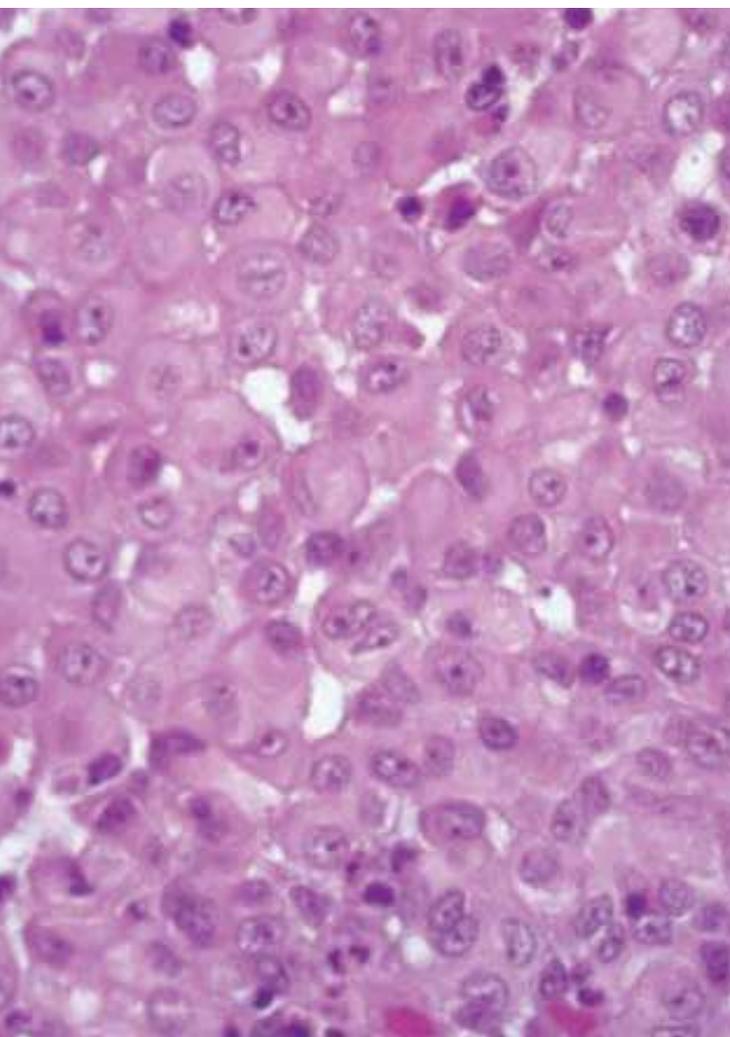
Pattern istologici piú frequenti

- Solido
- Tubulopapillare
- Trabecolare

Pattern istologici rari

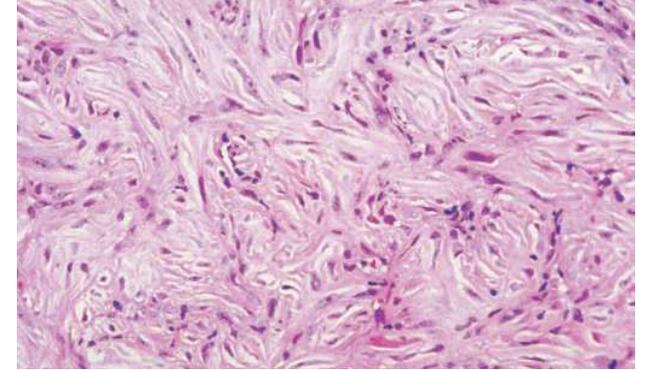
- Micropapillare
- Adenomatoidi (microcistico)
- A cellule chiare (DD con RCC)
- Transizionale
- Deciduoide
- A piccole cellule

(sconsigliato per evitare fraintendimenti con carcinomi a piccole cellule)



Aspetti istologici

Mesotelioma sarcomatoide



- Completa assenza di cellule epiteliale o % inferiore al 10%
- 10% sul totale dei mesoteliomi
- Ricorda un Fibrosarcoma o un Istiocitoma Fibroso Maligno
- La citologia varia da forme del tutto blande a forme marcatamente pleomorfe
- Altri pattern: leiomiosarcoma-like, con differenziazione ossea o condroide.

Mesothelioma vs. Adenocarcinoma

		Mesothelioma ¹	Adenocarcinoma	
Immunohistochemistry	Mesothelial markers	Calretinin	+	-
		WT1	+	-
		CK5/6	+	-
		Thrombomodulin (CD141)	+	-
		HBME-1*, N-Cadherin*, D2-40*, Mesothelin*	+/-	-/+
	Adenocarcinoma markers	TTF-1, Napsin A	- (always)	+/-
		BerEP4	-	+/-
		mCEA	-/+	+/-
		CD15 (Leu-M1)	-	+
		B72.3*, BG8*, MOC-31*	-/+	+/-
	Epithelial markers	EMA	-/+ (membranous)	+/- (cytoplasmic)
		Cytokeratins (AE1/3, Cam5.2) ²	+ perinuclear accentuation	+ peripheral (membrane) accentuation
	Special stains³	Mucicarmine	-	+/-
		PAS → PAS/Diastase	++ → -	++ → +
		AB → AB/hyaluronidase	++ → -	++ → +

Rekhtman&Bishop: Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists (2011)

HELSINKY CRITERIA 2014

“the diagnosis of malignant mesothelioma is best made with knowledge of the gross distribution of tumor, either from imaging studies or observations of the surgeon at the time of surgical sampling (or both)” (Tumor board)

“It is recommended that at least two positive (mesothelial) and two negative (carcinomatous) markers be used for making a histopathological diagnosis of malignant mesothelioma”

Manuale AIRTUM

Tabella 4. Base della diagnosi

Codice	Descrizione	Criteri
0	DCO (Death certificate only)	l'informazione disponibile viene da un certificato di morte
<i>diagnosi non microscopica</i>		
1	clinica	diagnosi effettuata prima della morte, ma senza alcuno dei codici seguenti (codici 2-7)
2	indagini clinico-strumentali	tutte le tecniche diagnostiche (inclusi radiodiagnostica, endoscopia, imaging, ecografia) senza successivo esame istopatologico, chirurgia esplorativa
3	autopsia senza istologia	diagnosi macroscopica (categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica)
4	marker tumorali specifici	diagnosi effettuata tramite marcatori biochimici e/o immunologici che sono specifici per una certa sede tumorale

Manuale AIRTUM

Tabella 4. Base della diagnosi

<i>diagnosi microscopica</i>		
5	citologia	esame di cellule prelevate da una sede tumorale primitiva o secondaria (inclusi agoaspirato ed esame di fluidi estratti per via endoscopica); include inoltre l'esame microscopico del sangue periferico e degli aspirati midollari
6	istologia su metastasi	esame istologico effettuato su metastasi, ivi compresi i campioni autoptici
7	istologia su tumore primitivo	esame istologico di tessuto dal tumore primitivo, comunque ottenuto, ivi comprese qualsiasi tecnica di escissione e biopsie osteomidollari; comprende anche campioni autoptici del tumore primitivo
8	autopsia con istologia concomitante o precedente	categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica
9	modalità di diagnosi sconosciuta	

Manuale AIRTUM

Tabella 6. Terminologia per la quale la registrazione è o non è indicata

Indicata		Non indicata
appare come	indiscutibilmente	da seguire nel tempo
comparabile con	potenzialmente maligno	discutibile
compatibile con	presunto	equivoco
con aspetto di	probabile	escluso
con evidenza di	probabilmente	incerto
con segni di malignità	ricorda	non può essere escluso
consistente con	sembra	possibile
evidente	sospetto (per)	
evocante	tipico (di)	lesione di natura non definita
in prima ipotesi	verosimilmente	lesione di natura da determinare

Manuale AIRTUM

«la registrazione come mesotelioma maligno può essere posta solo in presenza di istologia positiva, almeno compatibile con mesotelioma»

Manuale AIRTUM

Classificazione istologica dei tumori della pleura

Tumori mesoteliali

9050/3	Mesotelioma maligno
9051/3	Mesotelioma fibroso maligno
9052/1	Mesotelioma papillare ben differenziato, NAS (non presente in ICD-O 3)
9052/3	Mesotelioma epitelioide maligno
9053/3	Mesotelioma bifasico maligno

Tumori linfoproliferativi

9678/3	Linfoma delle cavità sierose (a diffusione primitiva, "primary effusion lymphoma")
--------	---

Tumori mesenchimali

8806/3	Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
9040/3	Sarcoma sinoviale, NAS
9041/3	Sarcoma sinoviale a cellule fusate
9043/3	Sarcoma sinoviale, bifasico
9120/3	Emangiosarcoma
9133/1	Emangioendotelioma epitelioide, NAS

Manuale AIRTUM

«Nei report di incidenza, quindi, tra i mesoteliomi vanno ricompresi solo tutti i tumori registrati come tali e attribuiti alle sedi pleura, peritoneo, pericardio o tunica vaginale del testicolo»

C62 TESTICOLO

-) Testicolo non disceso
(sede di neoplasia)
- Testicolo ritenuto
(sede di neoplasia)
- Testicolo ectopico
(sede di neoplasia)
- Testicolo disceso**
Testicolo scrotale

Testicolo, NAS**C63 ALTRI E NON SPECIFICATI ORGANI
GENITALI MASCHILI****Epididimo**

- C63.1 Dotto spermatico**
Vaso deferente

C63.2 Scroto, NAS

Cute dello scroto

C63.7 Altre parti specificate degli organi genitali maschiliVescicole seminali
Tunica vaginale**C63.8 Lesione sconfinante degli organi genitali maschili****Nota: Neoplasie degli organi genitali maschili il cui punto di origine non può essere assegnato a nessuna delle categorie da C60 a C63.7.****C48.1 Parti specificate del peritoneo**

- Mesentero
- Mesenterio
- Mesocolon
- Omento
- Peritoneo pelvico
- Scavo rettouterino
- Cul di sacco
- Cavo del Douglas
(vedere nota pagina 45)

C48.2 Peritoneo, NAS

Cavità peritoneale

C48.8 Lesione sconfinante di retroperitoneo e peritoneo
(vedere nota pagina 45)**C48.1****C38 CUORE, MEDIASTINO E PLEUR**

- C38.0 Cuore**
- Endocardio
- Epicardio
- Miocardio
- Pericardio
- Ventricolo cardiaco
- Atrio cardiaco

C38.1 Mediastino anteriore**C38.2 Mediastino posteriore****C38.3 Mediastino, NAS**

- C38.4 Pleura, NAS**
- Pleura parietale
- Pleura viscerale

C38.8 Lesione sconfinante di cuore, mediastino e pleura
(vedere nota pagina 45)**C39 ALTRE E MAL DEFINITE SEDI
DELL'APPARATO RESPIRATORIO
E DEGLI ORGANI INTRATORACICI****C39.0 Vie respiratorie superiori, NAS****C39.8 Lesione sconfinante dell'apparato respiratorio e degli organi intratoracici****Nota: Neoplasie degli organi respiratori e intratoracici il cui punto di origine non può essere assegnato a nessuna delle categorie da C30 a C39.0.**

Manuale AIRTUM

«si ricorda che, trattandosi di una malattia sistemica, un secondo caso di mesotelioma nello stesso soggetto non deve essere considerato in ogni caso multiplo e non rientra quindi tra i casi incidenti.»

Criteri di definizione dei casi di interesse del ReNaM

Sono inclusi e quindi registrati nel Registro Nazionale dei Mesoteliomi tutti i casi di mesotelioma maligno, anche sospetti. La classificazione di caso prevede 5 classi e varie sottoclassi di livello ₃ decrescente di certezza diagnostica, in relazione alla modalità e certezza diagnostica raggiunta:

- mesotelioma maligno CERTO (con 3 sottoclassi)
- mesotelioma maligno PROBABILE (con 2 sottoclassi)
- mesotelioma maligno POSSIBILE (con 2 sottoclassi)
- mesotelioma maligno DA DEFINIRE (con 3 sottoclassi)
- NON mesotelioma maligno

Tabella 1 – Quadro riassuntivo dei criteri di classificazione dei casi di interesse del ReNaM

Tipo diagnosi	1. Mesotelioma maligno CERTO			2. Mesotelioma maligno PROBABILE		3. Mesotelioma maligno POSSIBILE		4. Mesotelioma maligno SOSPETTO o DA DEFINIRE		
	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	4.3
Materiale istologico incluso in paraffina	QMC Si	QMC Si	QMC Si	QMD Si	-	-	-	QMD	-	-
Materiale citologico incluso in paraffina	QMC (Si in mancanza del precedente)	QMC (Si in mancanza del precedente)	-	QMD (Si in mancanza del precedente)	-	-	-	QMD	-	-
Materiale citologico non incluso in paraffina	-	-	-	-	QMC	-	-	-	-	-
Imunoistochimica con quadro immunofenotipico	C Si	-	-	-	-	-	-	Non effettuata o esito dubbio	-	-
Diagnosi per immagini	C Si	C Si	-	C Si	C	Indicativa Si	-	-	-	-
Diagnosi clinica o SDO	C (Si in mancanza della precedente)	C (Si in mancanza della precedente)	-	C (Si in mancanza della precedente)	C (Si in mancanza della precedente)	Indicativa (Si in mancanza della precedente)	-	-	Solo SDO	-
Diagnosi autoptica	C (Si in mancanza della precedente)	C (Si in mancanza della precedente)	-	C (Si in mancanza della precedente)	C (Si in mancanza della precedente)	-	-	-	-	-
Certificato di decesso	-	-	-	-	-	-	Con dizione di mesotelioma Si	-	-	Solo codice ICD IX

QMC: Quadro Morfologico Caratteristico

QMD: Quadro Morfologico Dubbio

C: Certa

Si: Necessario

Manuale AIRTUM

«I casi di mesotelioma maligno individuati dai Registri di popolazione debbono essere perciò confrontati con la casistica disponibile presso i Centri operativi regionali del ReNaM, secondo accordi operativi da concordare territorialmente.»

