

Colon e retto

Patologie non neoplastiche

Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Sintomi principali
- Diarrea (acquosa, sanguinolenta)
- Durata e attività della malattia
- Durata della condizione attuale
- Referto endoscopico:
 - Stato della mucosa
 - Quadro clinico della malattia (focale, diffusa, continua, discontinua)
- Tipologia e localizzazione del tessuto inviato
- Diagnosi differenziale clinica
- Rilevanti risultati chimici di laboratorio
- Informazioni aggiuntive
 - Precedenti interventi di chirurgia gastrointestinale
 - Terapia
 - Risultati della coprocultura
 - Trapianti precedenti
 - Altre patologie rilevanti

Macroscopia

Tessuto resecato

- Stato del tessuto
 - Nativo/fisso
 - Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
 - Tessuto resecato, resezione successiva, ectomia
 - Lunghezza dell'intestino crasso (misurato in modo fisso o non fisso) e di altre strutture resecate (ileo terminale, appendice vermiforme, canale anale, strutture aderenti, vasi identificabili)
 - Capacità ed eventuali variazioni del calibro
- Descrizione dei risultati
 - Localizzazione nell'intestino crasso
 - Dimensioni della lesione: indicazione in 3 dimensioni
 - Distanza dal margine di resezione orale (prossimale) e aborale (distale)
 - Descrizione della membrana sierosa
 - Indicazione della presenza di ostruzioni e/o perforazioni
- Ulteriori informazioni
 - Mucosa del colon normale
 - Polipi
 - Tumori

Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)

Trattamento/Recisione

Tessuto resecato

In linea di principio, dovrebbe essere incorporato ogni risultato patologico. In ogni caso, si raccomanda il campionamento dei seguenti blocchi:

- Lesione di transizione/mucosa normale
- Lesione centrale e periferica
- Margine di resezione orale, aborale e profondo
- Mucosa normale
- Documentazione di tutti i risultati macroscopici
- Tessuto adiposo pericolico

Biopsia

In linea di principio, tutti i frammenti biotici del colon-retto inviati devono essere esaminati in modo completo. Se possibile, l'incorporazione dovrebbe essere ortogonale alla superficie della mucosa.

Relazione

- Localizzazione dei risultati
- Schemi di distribuzione (continuo, discontinuo)
- Dimensioni dei risultati
- Valutazione dei margini del preparato
- Superficie mucosale (configurazione piatta, regolare, villosa)
- Architettura delle cripte (normale, disturbata)
- Numero di cripte (normale, ridotto)
- Cellularità della lamina propria
 - Normale
 - Elevato: focale, diffuso
 - Tipo di cellula
 - Localizzazione: superficiale, basale
- Criptite
- Ascessi criptici
- Cambiamenti epiteliali (normali, appiattiti, erosivi)
- Deplezione mucinica
- Cambiamenti associati all'epitelio
 - Proliferazione dei linfociti intraepiteliali
 - Allargamento del collagene subepiteliale
- Granulomi
 - Numero (semi-quantitativo)
 - Tipo

Classificazione delle malattie infiammatorie del colon (secondo Montgomery 2012)**1. Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**

- Colite ulcerosa
- Malattia di Crohn
- Colite “indeterminata”

2. Colite infettiva**3. Colite con causa meccanica**

- Diverticolite
- Sindrome da prolasso mucoso del retto (“sindrome dell’ulcera solitaria rettale”)

4. Colite con causa vascolare (ipoperfusione)

- Colite ischemica
- Vasculite
- Enterocolite necrotizzante

5. Colite con causa iatrogena

- Clisteri, lassativi
- Medicinale
- Colite da radiazioni
- Malattia del trapianto contro l’ospite (GvHD)
- Colite da diversione

6. Colite specifica

- Colite granulomatosa cronica
- Colite da HIV
- Sindrome emolitico-uremica (SEU)
- Malattia di Behçet

7. Altre coliti

- Colite microscopica (colite linfocitica; colite collagenosica)
- Colite neutropenica
- Colite eosinofila
- Colite uremica

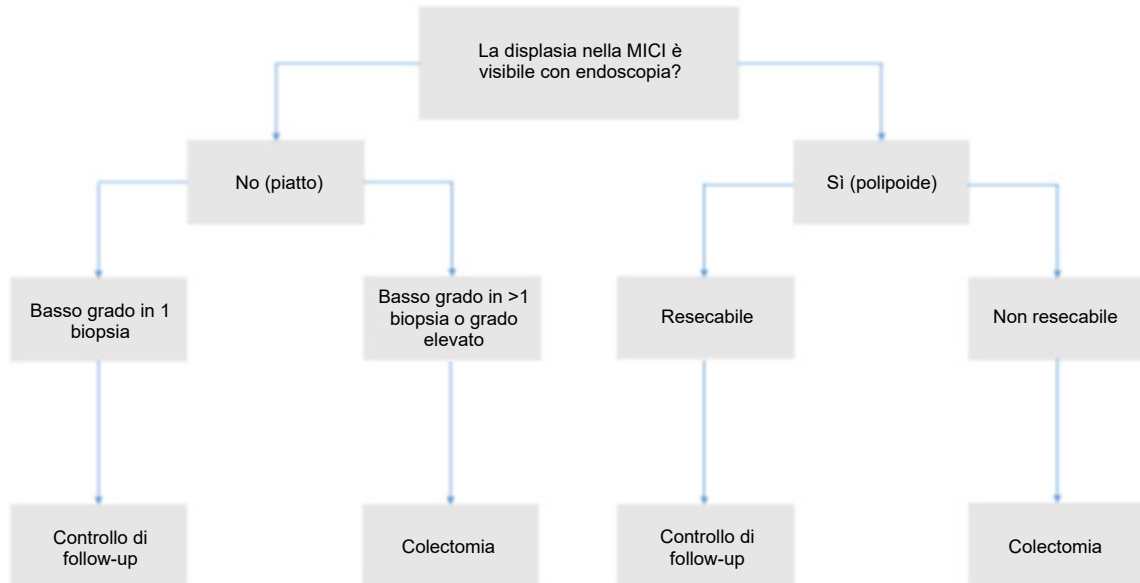
Displasia nella malattia infiammatoria cronica intestinale

In caso di displasia in una malattia infiammatoria cronica intestinale, si devono osservare i seguenti punti:

1. Le classificazioni di Vienna e Riddell sono le più utilizzate, anche se la classificazione Riddell è più raccomandabile per la sua semplicità:

- Nessuna displasia (negative for dysplasia)
- Displasia non chiara (indefinite for dysplasia)
- Displasia di basso grado (low grade dysplasia)
- Displasia di grado elevato (high grade dysplasia)
- Adenocarcinoma intramucoso – Adenocarcinoma invasivo

2. In letteratura, la gestione clinico-patologica della displasia nelle malattie infiammatorie croniche intestinali è stata semplificata.



Modificato secondo Riddell 2014

3. La displasia con configurazione polipoide può essere un adenoma sporadico o una displasia associata alla MICI. Per la questione della resecabilità, è importante la valutazione della mucosa circostante.

4. I termini “DALM” o “ALM” dovrebbero essere evitati, in quanto sono spesso usati in modo diverso in letteratura e possono portare a malintesi.

5. In generale, è consigliabile ottenere un secondo parere da un altro patologo specialista (eventualmente uno specialista in patologia gastrointestinale presso un istituto diverso) quando si tratta di displasia nel contesto di una malattia infiammatoria cronica intestinale.

Patologie neoplastiche

A. Polipi

Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Risultati antecedenti:
 - Adenoma del colon/carcinoma del colon
 - Poliposi:
 - Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
 - Poliposi giovanile
 - Sindrome di Peutz-Jeghers
 - Poliposi metaplastica
 - Sindrome di Cronkhite-Canada
 - Sindrome di Cowden
 - Poliposi linfoide benigna
 - Poliposi linfomatosa maligna
 - Polipi fibroidi infiammatori
 - Polipi serrati
 - Cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC o sindrome di Lynch)
 - Malattia infiammatoria cronica intestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn)
- Risultati rilevanti nelle procedure di imaging
- Risultati clinici e chimici di laboratorio rilevanti

Macroscopia

- Localizzazione anatomica
- Frammentazione: sì/no
- Massa (diametro maggiore)
- Diametro massimo della superficie di ablazione
- Peduncolato vs. non peduncolato
- Lunghezza del peduncolo

Trattamento/Recisione

Biopsie

Nella colorazione con ematossilina eosina, si raccomandano abitualmente 2-3 livelli; ciò vale anche con risultati negativi in caso di sospetto clinico di polipi.

Tessuti asportati

- Marcatura a inchiostro dell'area di resezione
- Taglio in fette
 - Peduncolato (peduncolo >6 mm): margine di ablazione trasversale, polipo longitudinale dal centro e dalla periferia
 - Non peduncolato: centro del polipo con superficie di ablazione, periferia del polipo

Relazione

- Localizzazione
- Tipologia istologica
 - Polipi adenomatosi
 - Tubulare
 - Tubulo-villoso
 - Villoso
 - Polipi seghettati
 - Polipo iperplastico
 - Adenoma seghettato sessile (con o senza displasia citologica)
 - Adenoma seghettato tradizionale
- Dimensioni
- Completezza dell'escissione
- Grado di displasia
 - Displasia lieve e moderata: grado basso
 - Displasia grave: grado elevato
- Carcinoma invasivo nell'adenoma
 - Profondità di invasione (stadio T)
 - Altro:
 - Classificazione di Haggitt per i polipi peduncolati
 - Livello 1: Invasione solo nella testa del polipo
 - Livello 2: Invasione fino al collo del polipo
 - Livello 3: Invasione nel peduncolo del polipo
 - Livello 4: Invasione nella sottomucosa della parete intestinale sotto il peduncolo del polipo
 - Classificazione di Kikuchi per i polipi sessili
 - SM1: Invasione del terzo superiore della sottomucosa
 - SM2: Invasione del terzo medio della sottomucosa
 - SM3: Invasione del terzo inferiore della sottomucosa
 - Misurazione della profondità di invasione in μm
 - Distanza dal margine di resezione
 - Sottotipo istologico
 - Grado di differenziazione (G)
 - Invasione linfovaskolare (stadio L e V)

Altri parametri di rapporto raccomandati:

vedi sezione B. Carcinoma del colon

B. Carcinoma del colon

Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo "Patologia chirurgica"
- Risultati antecedenti:
 - Adenoma del colon/carcinoma del colon
 - Poliposi:
 - Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
 - Poliposi giovanile
 - Sindrome di Peutz-Jeghers

- Poliposi metaplastica
- Sindrome di Cronkhite-Canada
- Sindrome di Cowden
- Poliposi linfoide benigna
- Poliposi linfomatosa maligna
- Polipi fibroidi infiammatori
- Polipi serrati
- Cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC)
- Malattia infiammatoria cronica intestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn)
- Risultati rilevanti nelle procedure di imaging
- Risultati clinici e chimici di laboratorio rilevanti
- Tipologia di intervento chirurgico
- Risultati intraoperatori
- Localizzazione anatomica del preparato chirurgico
- Tipologia del preparato
- Stadio preoperatorio del tumore

Macroscopia

Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)

Polipo maligno

cfr. sopra

Tessuto resecato

- Stato del tessuto
 - Nativo/fisso
 - Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
 - Tessuto resecato, resezione successiva, ectomia
 - Lunghezza dell'intestino crasso (misurato in modo fisso o non fisso) e di altre strutture resecate (ileo terminale, appendice vermiforme, canale anale, strutture aderenti, vasi identificabili)
 - Capacità ed eventuali variazioni del calibro
- Descrizione del tumore
 - Localizzazione nell'intestino crasso
 - Sottotipo: polipoide, anulare, ulcerato, diffuso
 - Dimensioni: indicazione in 3 dimensioni
 - Distanza dal margine di resezione di vasi orale (prossimale) e aborale (distale)
 - Profondità di infiltrazione
 - Descrizione della membrana sierosa
 - Indicazione della presenza di ostruzioni e/o perforazioni
- Ulteriori informazioni
 - Mucosa del colon normale
 - Polipi
 - Diverticoli
 - Malattie infiammatorie croniche intestinali

- Numero dei linfonodi
 - Numero totale (tutti i linfonodi devono essere esaminati; i linfonodi grandi e chiari a livello macroscopico possono essere esaminati solo in sezioni)
 - diametro massimo
 - Sospetto tumore sì/no

Trattamento/Recisione

Biopsie

Nella colorazione con ematossilina eosina, si raccomandano abitualmente 2-3 livelli; ciò vale anche con risultati negativi in caso di sospetto clinico di polipi.

Tessuti resecati

In linea di principio, si dovrebbe rimuovere 1 blocco per cm di tumore. In ogni caso, si raccomanda il campionamento dei seguenti blocchi:

- Per cm di tumore: 1 blocco
 - Tumore di transizione/mucosa normale
 - Punto di infiltrazione più profondo
 - Relazione con la membrana sierosa
 - Centro del tumore
 - Fronte di infiltrazione (in particolare le aree dentellate)
 - Infiltrazione di strutture vicine
- Margine di resezione orale, aborale e profondo
- Mucosa normale
- Documentazione di tutti i referti macroscopici (polipi, diverticoli, ecc.)
- Tessuto adiposo pericolico
- Tutti i linfonodi

Tessuto per gli esami supplementari (ad es. registro dei tumori), se possibile.

Relazione

Biopsia

- Carcinoma invasivo/sospetto carcinoma invasivo
- Sottotipo istologico
- Presenza di infiltrazioni dei vasi linfatici o venose
- Altri referti (parti di adenoma, eccesso di mucosa del colon)

Polipo maligno

cfr. sopra

Tessuto resecato

- Tipologia del preparato
 - Emicolectomia destra
 - Emicolectomia sinistra
 - Tessuto resecato
- Stadio TNM: secondo la classificazione TNM dell'UICC attualmente in vigore

- Invasione dei vasi linfatici peritumorali
 - Disponibile
 - Non presente
- Invasione vascolare peritumorale
 - Disponibile
 - Invasione vascolare intramurale
 - Invasione vascolare extramurale
 - Non presente
- Invasione perineurale
 - Disponibile
 - Non presente
- Grado di tumore (classificazione OMS 2010)
 - Stadio 1: Altamente differenziato (formazione di ghiandole >95%)
 - Stadio 2: Moderatamente differenziato (formazione di ghiandole del 50-95%)
 - Stadio 3: Scarsamente differenziato (formazione di ghiandole <50%)
 - Stadio 4: Indifferenziato (nessuna formazione di ghiandole)

Secondo l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), il G1 e il G2 sono designati come "low" e il G3 e il G4 come "high grade".

- Sottotipo istologico (classificazione dell'OMS 2010)
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma mucinoso (>50% mucinoso)
 - Carcinoma midollare
 - Carcinoma a cellule ad anello con castone (>50% cellule ad anello con castone)
 - Carcinoma a piccole cellule
 - Carcinoma a cellule squamose
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma indifferenziato
 - Non classificabile
- Margini di resezione
 - Distanza dal margine di resezione orale e aborale
 - Distanza dal margine di resezione profondo
- Informazioni supplementari
 - Polipi
 - Colite ulcerosa
 - Malattia di Crohn
 - Displasia
 - Diverticoli

Altri parametri di rapporto raccomandati:

Configurazione del fronte tumorale

- "Infiltrating" (indicato in %)
- "Pushing" (indicato in %)

Budding tumorale

Gli atti della International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC 2016, pubblicata su Modern Pathology, 2017) raccomandano la valutazione e la reportistica standardizzate di budding tumorali almeno per il carcinoma coloretale pT1 rimosso per via endoscopica e per il carcinoma coloretale di stadio II (pT3-4, pN0, M0).

Il budding tumorale, secondo le linee guida ITBCC, è valutato come segue:

- 1) Calcolare l'area del campo visivo al proprio microscopio per determinare il fattore di normalizzazione per l'area standardizzata di 0,785 mm². Esempio: Per un oculare con un diametro del campo visivo di 22 mm, l'area del campo visivo a 20x è di 0,95 mm². Il fattore di normalizzazione per il quale deve essere **diviso** il numero dei focolai di budding contati è 1,21.
- 2) Selezionare la sezione colorata HE con il budding tumorale più impressionante nella zona del fronte tumorale
- 3) Eseguire la scansione del fronte tumorale a medio ingrandimento per identificare la zona con la maggior parte dei focolai di budding e contarli qui a 20x sull'HE
- 4) Dividere il numero dei focolai di budding contati per il fattore di normalizzazione determinato
- 5) Specificare il budding tumorale con **la categoria Bd e il valore numerico**.
Categorie: Bd1 (low): 0-4 focolai di budding/0,785 mm²; Bd2 (intermediate): 5-9 focolai di budding/0,785 mm²; Bd3 (high): ≥10 focolai di budding/0,785 mm² (esempio, vedi Sezione F, Modelli di report)

Infiltrazione linfocitaria intratumorale

- Nessuna
- Grado basso (1-2/HPF)
- Grado elevato (≥3/HPF)

Reazione infiammatoria peritumorale

Per la quantificazione delle infiltrazioni infiammatorie peritumorali si raccomanda la classificazione secondo Klintrup et al., European Journal of Cancer 2005:

- Stadio 0: Nessuna reazione infiammatoria peritumorale
- Stadio 1: Reazione infiammatoria peritumorale focale senza distruzione della ghiandola
- Stadio 2: Reazione infiammatoria peritumorale a banda con distruzione della ghiandola focale
- Stadio 3: Reazione infiammatoria peritumorale a banda con distruzione della ghiandola diffusa

C. Carcinoma rettale

Informazioni cliniche

- come per il carcinoma del colon
- informazioni supplementari su un'eventuale terapia neoadiuvante precedente (qui sono essenziali le informazioni sulla localizzazione originaria del tumore).

Macroscopia

- Stato del tessuto
 - Condizione della superficie esterna mesorettale in caso di “escissione mesorettale totale” (TME) secondo la CLASSIFICAZIONE M.E.R.C.U.R.Y.:

Classificazione M.E.R.C.U.R.Y. (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study)			
Valutazione	Stadio	Criterio	Referto
Ottimale	1	Mesoretto	intatto, liscio
		Difetti	Non più profondi di 0,5 cm
		Coning	no
		Margine di resezione laterale	Uniforme, liscio
Quasi ottimale	2	Mesoretto	Leggermente irregolare
		Difetti	Nessuna tonaca muscolare visibile
		Coning	moderato
		Margine di resezione laterale	irregolare
Incompleto	3	Mesoretto	Strappato, con difetti superiori a 1 cm ²
		Difetti	Raggiungono la tonaca muscolare
		Coning	sì
		Margine di resezione laterale	irregolare

- Nativo/fisso
- Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
 - Tessuto resecato, resezione successiva, ectomia
 - Lunghezza dell'intestino crasso e di altre strutture resecate (misurate fisse o non fisse) (canale anale, strutture aderenti, vasi identificabili)
 - Circonferenza (non in caso di TME) ed eventuali variazioni del calibro
- Descrizione del tumore
 - Localizzazione nel retto
 - Relazione con la piega peritoneale (da valutare sulla superficie anteriore):
 - Completamente sul lato orale della piega peritoneale
 - Nella zona della piega peritoneale
 - Completamente sul lato aborale della piega peritoneale
 - Sottotipo: polipoide, anulare, ulcerato, diffuso
 - Dimensioni: indicazione in 3 dimensioni
 - Profondità di infiltrazione
 - Indicazione della presenza di ostruzioni e/o perforazioni
 - Descrizione della membrana sierosa
 - Distanza dal margine di resezione orale (prossimale), aborale (distale)
 - Distanza minima dal margine di resezione circonferenziale (in mm e in posizione litotomica)
 - Distanza dalla linea dentata

- Ulteriori informazioni
 - Mucosa del colon normale
 - Polipi
 - Diverticoli
 - Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Numero dei linfonodi
 - Numero totale (tutti i linfonodi devono essere esaminati)
 - diametro massimo
 - Sospetto tumore sì/no
- Tessuto per ulteriori esami (ad es. banca dei tumori, se possibile)

Trattamento/Recisione

In linea di principio, si dovrebbe rimuovere 1 blocco per cm di tumore. In ogni caso, si raccomanda il campionamento dei seguenti blocchi:

- Per cm di tumore/1 blocco
 - Tumore di transizione/mucosa normale
 - Punto di infiltrazione più profondo
 - Relazione con la membrana sierosa
 - Centro del tumore
 - Fronte di infiltrazione (in particolare le aree dentellate)
 - Infiltrazione di strutture vicine
 - In caso di precedente terapia neoadiuvante senza un tumore macroscopico (ed eventualmente microscopico) riconoscibile: Incorporare l'intero letto tumorale
- Margine di resezione orale, aborale e profondo
- Distanza minima tra tumore e margine di resezione circonferenziale
- Relazione tumore/lume
- Mucosa normale
- Documentazione di tutti i referti macroscopici (polipi, diverticoli, ecc.)
- Tessuto adiposo pericolico
- Tutti i linfonodi
- Incorporare i linfonodi vicino al CRM con riferimento al CRM

Relazione

- Tipologia del preparato
 - Escissione mesorettale totale (TME)
 - “Low anterior resection”
- Informazioni sulla terapia neoadiuvante preoperatoria
- Stadio TNM: secondo la classificazione TNM dell'UICC attualmente in vigore
- Grado di regressione

Sistema di gradi di regressione del tumore di Becker

TRG	Criterio
1a	Nessun tumore/letto tumorale residui + effetto chemioterapico
1b	< 10% di tumore/letto tumorale residui + effetto chemioterapico
2	10-50% di tumore/letto tumorale residui + effetto chemioterapico
3	> 50% di tumore/letto tumorale residui + effetto chemioterapico

Sistema di gradi di regressione del tumore di Dworak

TRG	Criterio
0	Nessuna regressione
1	Prevalentemente tumore con fibrosi e/o vasculopatia significativa
2	Prevalentemente fibrosi con cellule tumorali isolate
3	Solo cellule tumorali sparse nello spazio della fibrosi con/senza mucina acellulare
4	Nessuna cellula tumorale vitale rilevabile

- Invasione dei vasi linfatici peritumorali
 - Disponibile
 - Non presente
- Invasione vascolare peritumorale
 - Disponibile
 - Invasione vascolare intramurale
 - Invasione vascolare extramurale
 - Non presente
- Invasione perineurale
 - Disponibile
 - Non presente
- Grado di tumore (classificazione OMS 2010) (solo nei casi non trattati in via preoperatoria)
 - vedi sezione Carcinoma del colon
- Sottotipo istologico (classificazione dell'OMS 2010)
 - vedi sezione Carcinoma del colon
- Margini di resezione
 - Distanza dal margine di resezione orale e aborale
 - Distanza dal margine di resezione circonferenziale (in mm, in posizione litotomica)
- Importante:
 - In caso di LN dopo la terapia neoadiuvante, indicare in modo descrittivo se sono presenti variazioni regressive (d.d.: metastasi “bruciate” senza parti tumorali vitali). I linfonodi alterati, nei quali non è possibile rilevare **alcun** carcinoma, sono considerati negativi (N0).

- In caso di tessuto adiposo pericolico, prestare sempre attenzione alla definizione di LN regionali secondo l'Atlante TNM.
- Informazioni supplementari
 - Polipi
 - Colite ulcerosa
 - Malattia di Crohn
 - Displasia
 - Diverticoli

Altri parametri di rapporto raccomandati:

vedi sezione B. Carcinoma del colon

- Secondo le linee guida dell'ITBCC, il budding tumorale non è attualmente indicato nei casi trattati in fase preoperatoria.

D. Metastasi epatiche da carcinoma coloretale

Indicazione

Altre metastasi, ad esempio le metastasi polmonari, devono essere trattate in modo analogo

Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo "Patologia chirurgica"
- Risultati rilevanti nelle procedure di imaging
- Risultati clinici e chimici di laboratorio rilevanti
- Tipologia di intervento chirurgico
- Risultati intraoperatori
- Localizzazione anatomica del preparato chirurgico
- Tipologia del preparato
- Stadio preoperatorio del tumore
- Informazioni su un'eventuale terapia precedente

Macroscopia

- Stato del tessuto
 - Nativo/fisso
 - Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
 - Tessuto escisso a cuneo
 - Resezione di segmento
 - Lobectomia
- Dimensioni e peso del preparato
- Metastasi
 - Dimensioni
 - Colore

- Consistenza
- Margini
- Relazione con la capsula di Glisson
- Relazione con i grandi vasi sanguigni (vena porta, vene epatiche) e il sistema biliare
- Distanza dai margini di resezione
- Parenchima epatico non neoplastico: Informazioni su ingorgo, colestasi, necrosi, cirrosi

Trattamento/Recisione

- Metastasi
- Metastasi di transizione/parenchima epatico normale
- Capsula di Glisson
- Margini di resezione
- Parenchima epatico normale (2-3 blocchi)

Relazione

- Diametro di tutte le metastasi
- Necrosi (in %)
- Fibrosi (in %)
- In caso di terapia precedente, informazioni sul grado di regressione secondo Rubbia-Brandt 2007:

Sistema di regressione del livello di metastasi di Rubbia-Brandt

TRG	Criterio
1	Nessun tessuto tumorale, fibrosi grave
2	Aree tumorali isolate incorporate in una fibrosi grave
3	Diverse aree tumorali, la fibrosi predomina
4	Numerose aree tumorali, poca fibrosi
5	Nessun segno di regressione

- Distanza dal margine di resezione intraepatico
- Informazioni sulla rottura della capsula
- Valutazione del parenchima epatico non neoplastico

E. Biomarcatori molecolari

Osservazioni generali

Lo stato dei microsatelliti così come lo stato di mutazione KRAS e BRAF sono stabiliti nella routine diagnostica.

Stato dei microsatelliti

Secondo le linee guida dell'EGAPP Working Group, la determinazione dello stato dei microsatelliti (mediante analisi immunohistochemiche delle proteine di riparazione dei disadattamenti e/o mediante analisi PCR) è raccomandata **in tutti i pazienti con una nuova diagnosi di carcinoma coloretale**. Come variante minima, la determinazione dello stato dei microsatelliti deve essere effettuata secondo le **“Revised Bethesda Guidelines”**:

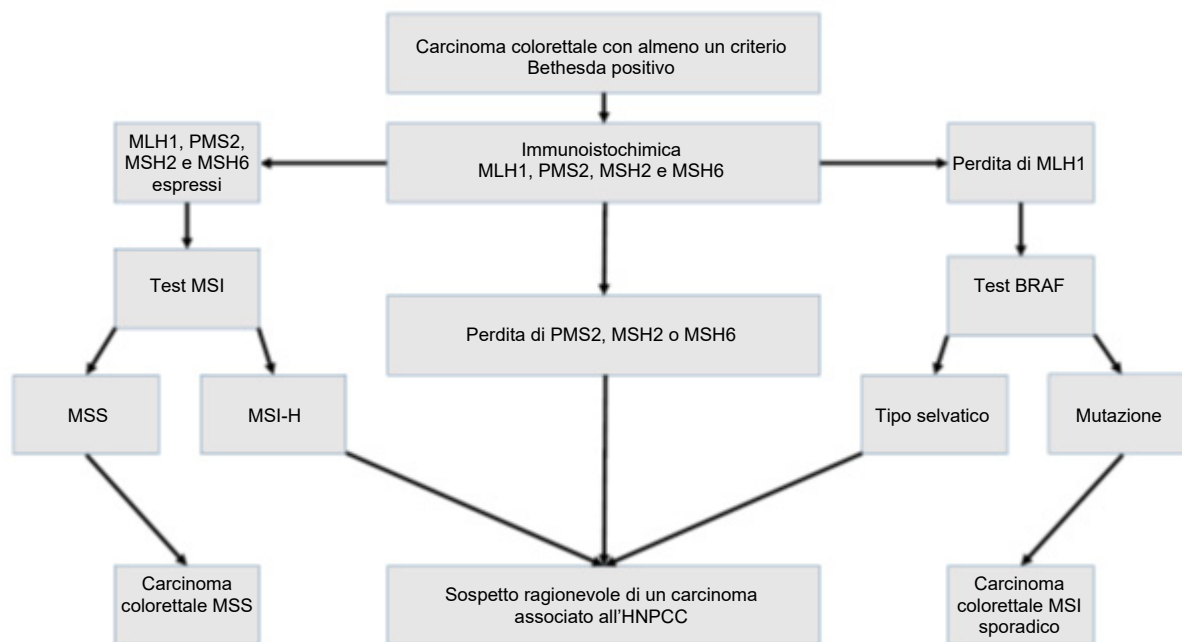
1. Paziente con carcinoma coloretale prima dei 50 anni
2. Paziente con carcinoma coloretale sincro o metacrono o altri tumori associati all'HNPCC indipendentemente dall'età alla diagnosi (a)
3. Paziente con istologia tipica MSI-H (b) e prima dei 60 anni di età alla diagnosi
4. Paziente con carcinoma coloretale che ha un parente di 1° grado con un carcinoma coloretale o un tumore associato all'HNPCC prima dei 50 anni.
5. Paziente con carcinoma coloretale (indipendentemente dall'età) che ha almeno 2 parenti di 1° o 2° grado a cui è stato diagnosticato un carcinoma coloretale o un tumore associato all'HNPCC (indipendentemente dall'età).

(a) **Tumori associati all'HNPCC**: Colon, retto, intestino tenue, stomaco, pancreas, sistema biliare, endometrio, ovaia, uretere, pelvi renale, cervello (in particolare glioblastoma multiforme) e cute.

(b) **Istologia tipica dell'MSI-H**: Linfociti infiltranti il tumore, risposta linfocitica simile a quella di Crohn, differenziazione delle cellule mucinose o ad anello con castone, modello di crescita midollare.

- Pannello immunohistochemico: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6
- Pannello PCR secondo il NCI (National Cancer Institute): BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250

Nella pubblicazione “Colorectal carcinoma in consideration of the new German S3 guideline 2013” (J. H. L. Neuhaus, T. Kirchner, Der Pathologe 2014, 35:615-623), viene proposto il seguente algoritmo:



Stato KRAS e NRAS

Lo stato di mutazione del RAS è un marcatore predittivo della risposta alla terapia anti-EGFR (ad esempio Cetuximab o Panitumumab).

La terapia anti-EGFR non è raccomandata se è presente una mutazione KRAS o NRAS (codoni 12, 13, 61, 117 e 146).

Stato BRAF

La mutazione V600E del gene BRAF è osservata in circa il 70% dei carcinomi coloretali con l'ipermetilazione dei promotori di MLH1.

Una mutazione di BRAF V600E si verifica in modo caratteristico nei carcinomi coloretali sporadici MSI-H e può essere utilizzata come marcatore surrogato per escludere la sindrome di Lynch.

Secondo la letteratura, una mutazione di BRAF V600E è associata a una mancanza di risposta alla terapia anti-EGFR.

L'analisi immunohistochimica di BRAF V600E è stata attualmente testata in diverse pubblicazioni, ma non è ancora stata definitivamente implementata nella pratica diagnostica quotidiana.

F. Modelli di report

Indicazione

Stampate in grassetto: informazioni obbligatorie

Carcinoma del colon

Emicolectomia destra:

Adenocarcinoma moderatamente differenziato del colon ascendente (diametro massimo: 5 cm).

Infiltrazione tumorale fino al tessuto adiposo pericolico.

Modello di crescita infiltrativo (75%) ed espansivo (25%).

Reazione infiammatoria peritumorale focalmente lieve (grado 1 secondo Klintrup, EJC 2005).

Budding tumorale: Bd3 (high):15 focolai di budding/0,785 mm²

Nessun rilevamento di linfociti intraepiteliali.

Nessuna infiltrazione dei vasi linfatici e sanguigni.

Nessuna infiltrazione vaginale perineurale.

Membrana sierosa senza tumori.

Margine di resezione orale (ileale) e aborale (colon) senza tumori. Margine di resezione di vasi senza tumori

Tessuto adiposo pericolico: 25 linfonodi senza tumori (0/25).

2 cm aboralmente dal carcinoma Individuazione di un adenoma tubulo-villoso (basso grado) (escissione completa).

Classificazione TNM finale (UICC 7a edizione 2009)

pT3, pN0 (0/25), L0, V0, Pn0, G2, R0

Carcinoma rettale

Retto (TME, stato dopo la terapia neoadiuvante):

Parti vitali di un adenocarcinoma (diametro massimo: 3,5 cm):

Infiltrazione tumorale della tonaca muscolare senza penetrazione nel tessuto adiposo perirettale.

Modello di crescita infiltrativo (65%) ed espansivo (35%).

Reazione infiammatoria peritumorale lieve (grado 1 secondo Klintrup, EJC 2005).

Nessun rilevamento di linfociti intraepiteliali.

Nessuna infiltrazione dei vasi linfatici e sanguigni.

Nessuna infiltrazione vaginale perineurale.

Superficie esterna mesorettale (completa) intatta (classificazione

M.E.R.C.U.R.Y.: Stadio 1)

Distanza minima dal margine di resezione circonferenziale: 2 cm (alle 7 in posizione litotomica)

Distanza dal margine di resezione orale (prossimale): 7 cm

Distanza dal margine di resezione aborale (distale): 4 cm

Tessuto adiposo perirettale: Un totale di 31 linfonodi senza tumori (0/31).

Tessuto adiposo pericolico: Un totale di 30 linfonodi senza tumori (0/30).

Classificazione TNM finale (UICC 7a edizione 2009):

ypT3, ypN0 (0/61), yL0, yV0, yPn0, R0.

Grado di regressione secondo Dworak: Grado 0; grado di regressione secondo Becker: Stadio 3

Metastasi di un carcinoma coloretale

Segmento III di fegato resecato:

Tre focolai di un adenocarcinoma intestinale:

1. Focolaio (diametro max. 5,2 cm, necrosi 30%, fibrosi 50%), distanza dal margine del tessuto resecato intraepatico 0,1 cm.

2. Focolaio (diametro max. 2,8 cm, necrosi 10%, fibrosi 60%), distanza dal margine del tessuto resecato intraepatico 0,8 cm.

3. Focolaio (diametro max. 0,5 cm, necrosi 50%, fibrosi 30%), distanza dal margine del tessuto resecato intraepatico 0,8 cm.

Margini del tessuto resecato senza rilevamento di carcinoma. Nessun rilevamento di rottura della capsula.

Grado di regressione tumorale secondo Rubbia-Brandt: TRG-3

Parenchima epatico residuo con segni di iperplasia rigenerativa nodulare (NRH) con obliterazione sinusoidale.

Commento:

La valutazione istologica della risposta del carcinoma infiltrato a una precedente chemioterapia è effettuata secondo: "Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery", L. Rubbia-Brandt et al., Annals of Oncology 18: 299-304, 2007.

I suddetti cambiamenti nel parenchima epatico possono verificarsi nel contesto di una chemioterapia contenente oxaliplatino.

Riferimenti

Adam U, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707–711.

AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer Verlag, 2010.

Bartley AN, Hamilton SR, Alsabeh R, Ambinder EP, Berman M, Collins E, Fitzgibbons PL, Gress DM, Nowak JA, Samowitz WS, Zafar SY; Members of the Cancer Biomarker Reporting Workgroup, College of American Pathologists. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Feb;138(2):166-70.

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003 Oct 1;98(7):1521-30.

Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):827-34.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban HR, Theise ND. WHO Classification of Tumour of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2010.

Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.

Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19-23.

Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009 Jan;11(1):35-41. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff.

Feakins R, Allen D, Campbell F, Mears L, Scott N. Tissue pathways for gastrointestinal and pancreatobiliary pathology January 2016. The Royal College of Pathologists

Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH. UICC. Prognostic factors in cancer. Wiley-Liss. 3° edizione. 2006.

Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328–336

Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer histopathology reports. Royal College of Pathologists. 2014.

Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, Waring PM, Ruszkiewicz AR, Pollett AF, Redston M, Barker MA, Baron JA, Casey GR, Dowty JG, Giles GG, Limburg P, Newcomb P, Young JP, Walsh MD, Thibodeau SN, Lindor NM, Lemarchand L, Gallinger S, Haile RW, Potter JD, Hopper JL, Jass JR. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:48-56.

Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T *et al.* Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1286–1295.

Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, Väre PO, Melkko J, Tuominen H, Tuppurainen K, Mäkelä J, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2645-54.

Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017 Sep;30(9):1299-1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46.

Montgomery EA, Voltaggio L. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Lippincott Williams & Wilkins. 2° edizione 2012.

Neumann JH, Jung A, Kirchner T. [Molecular pathology of colorectal cancer]. Pathologe. 2015 Mar;36(2):137-44.

Neumann JH, Kirchner T. [Colorectal carcinoma in consideration of the new German S3 guideline 2013]. Pathologe. 2014 Nov;35(6):615-21.

Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. Elsevier Saunders. 3° edizione. 2015.

Pritchard CC(1), Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. Gut. 2011 Jan;60(1):116-29.

Quirke P, West NP, Nagtegaal ID. EURECCA consensus conference highlights about colorectal cancer clinical management: the pathologists expert review. Virchows Arch. 2014 Feb;464(2):129-34.

Riddell R, Dhanpat J, Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications. Wolters Kluwer. 2° edizione 2014.

Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol. 2007 Feb;18(2):299-304.

Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. Wiley-Blackwell. 5° edizione. 2013.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch. *UICC TNM Classification of malignant tumors (7th edition)*. New York: Wiley-Blackwell, 2010.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.

Wittekind Ch, Compton CC, Brierley J, Sobin LH. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use (4° edizione)*. New York, NY: Wiley, 2012

van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, Beets-Tan RG, van den Broek CB, Brown G, Van Cutsem E, Espin E, Haustermans K, Glimelius B, Iversen LH, van Krieken JH, Marijnen CA, Henning G, Gore-Booth J, Meldolesi E, Mroczkowski P, Nagtegaal I, Naredi P, Ortiz H, Pahlman L, Quirke P, Rödel C, Roth A, Rutten H, Schmöll HJ, Smith JJ, Tanis PJ, Taylor C, Wibe A, Wiggers T, Gambacorta MA, Aristei C, Valentini V. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34

Autori:

A. Lugli, G. Cathomas, H. Dawson, L. Tornillo, L. Terracciano

Gennaio 2019