SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

10 anni
di screening dei tumori
del colon-retto
nella Regione Emilia-Romagna

Seminario di studio

Bologna, 9 aprile 2015

Sala Conferenze A, Terza Torre,
Regione Emilia-Romagna
Viale della Fiera, 8 – Bologna

Evoluzione della diagnostica istopatologica colorettale in Emilia-Romagna

Dr. Evandro Nigrisoli

Dipartimento Patologia Clinica

U.O. Anatomia Patologica - Cesena

AUSL della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2005

PROGRAMMA DI SCREENING REGIONALE PER LA DIAGNOSI PRECOCE E LAS PREVENZIONE DEI TUMORI DEL COLON-RETTO:

Documento di consenso per la diagnosi istopatologica delle lesioni tumorali e pre-tumorali del colon-retto

Gruppo di lavoro:

G. Lanzanova (AUSL Ravenna), G. Lanza (Az. Osp. Ferrara – S. Anna): Coordinatori
P. Lorenzini (AUSL Ravenna), M. Aldi (AUSL Ravenna), L. Saragoni (AUSL Forlì),
A. Bondi (AUSL Cesena), G. Fabbretti (AUSL Rimini), R. Nannini (AUSL Imola), E. Nigrisoli (Az. Osp. Reggio Emilia – S. Maria Nuova), D. Santini Az. Osp. Bologna – S. Orsola), Grigioni (Az. Osp. Bologna – S. Orsola), P. Baccarini (AUSL Bologna – Osp. Bellaria), G.P. Casadei (AUSL Bologna – Osp. Maggiore), Caruana (Az. Osp. Parma - Policlinico), C. Di Gregorio (AUSL Modena), M. Rodolfi (AUSL Piacenza), Losi (Az. Osp. Modena - Policlinico).

Il progetto screening per la diagnosi precoce del carcinoma del colon-retto coinvolgerà attivamente le Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione Emilia-Romagna, in quanto deputate alla diagnostica istologica delle lesioni riscontrate durante le colonscopie indotte dalla positività del test per la ricerca del sangue occulto fecale e alla diagnostica relativa ai carcinomi eventualmente riscontrati ex novo e/o negli interventi di 2° livello.

Al fine di rendere omogenei e confrontabili i referti diagnostici prodotti, così da permetterne l'elaborazione statistica a livello centrale (RER), è necessario che tutte le Anatomie Patologiche adottino un linguaggio comune e condiviso, in modo tale da fornire ai rispettivi centri di raccolta dati (CPO/Centri Screening) tutte le informazioni utili per la costruzione di una base dati completa e uniforme.

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2005

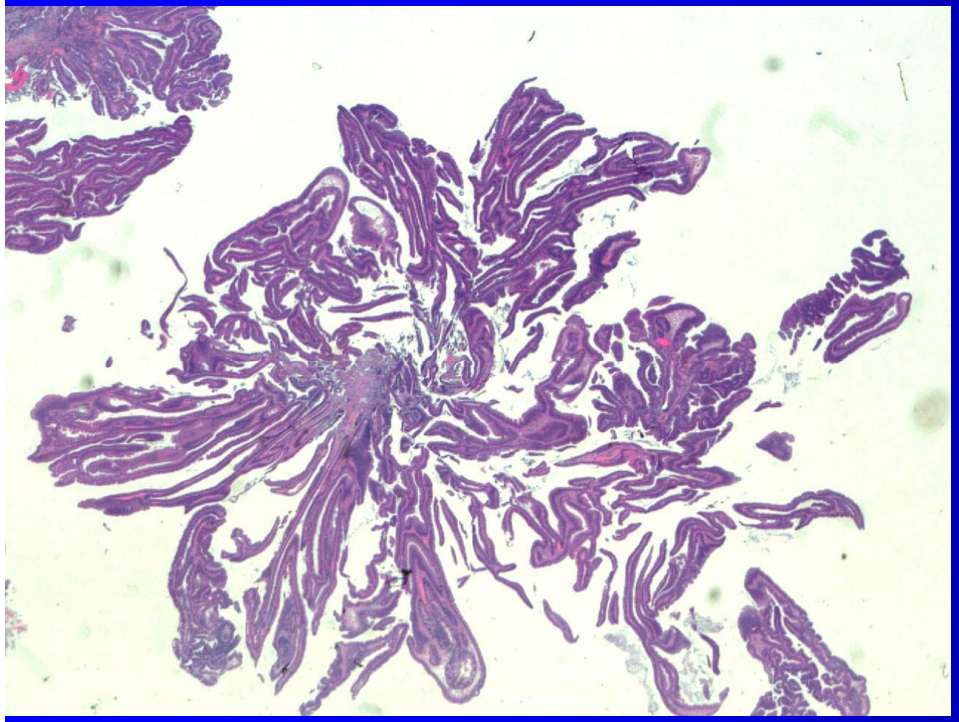
DIAGNOSI PER POLIPO BENIGNO

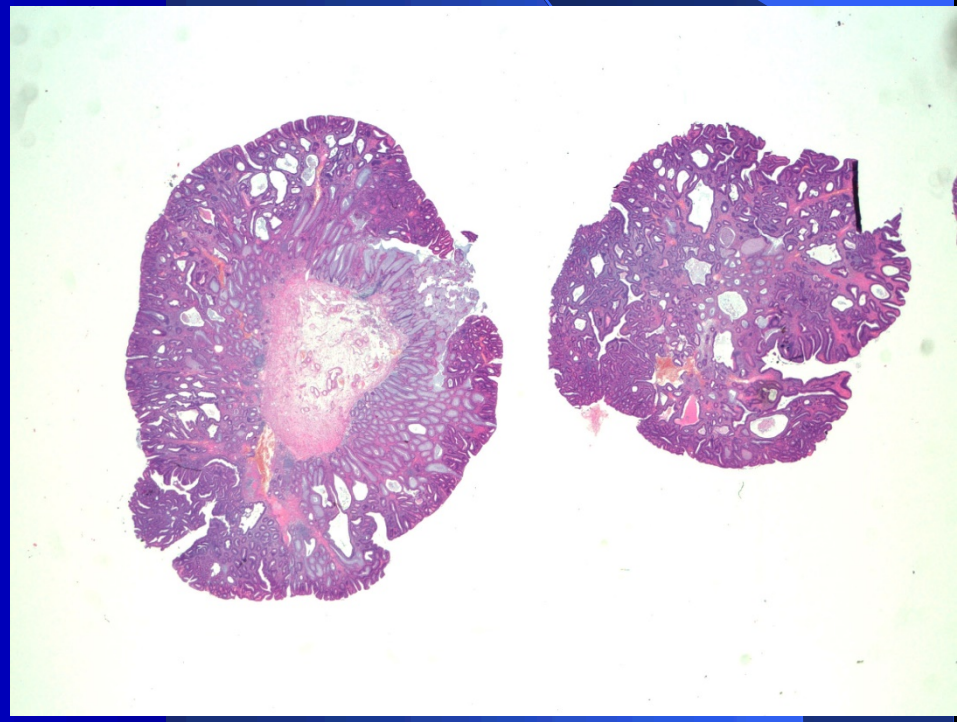
Istotipo:	**Cod. SNOMED**
polipo iperplastico/metaplastico	*M-72042*
polipo amartomatoso @ (*specificare il tipo*)	*M-75660*
polipo adenomatoso tubulare	*M-82110*
polipo adenomatoso tubulo-villoso	*M-82630*
polipo adenomatoso villoso	*M-82611*
polipo adenomatoso "serrato"	*M-82130*
@ (*istotipi particolari: specificare*)	*M- @*

Polipo adenomatoso «serrato»: aspetti architetturali di tipo iperplastico associati a caratteristiche cito-nucleari tipicamente displastiche

ANNO 2005

- *ARCHITETTURA - La rigorosa valutazione degli aspetti istologici architetturali è finalizzata al riconoscimento di una significativa componente villosa, essendo tale tipo di architettura correlata al potenziale di trasformazione maligna del polipo e, soprattutto, di sviluppo di lesioni adenomatose colorettali sincrone e/o metacrone.*
  a. Tubulare: > 80% architettura tubulare.
  b. Villoso: > 80% architettura villosa.
  c. Tubulo-villoso: entrambe le componenti, ciascuna < 80%.
  I villi, composti da lamina propria rivestita da epitelio adenomatoso, possono essere di due tipi:
  1) tipo "classico", facilmente riconoscibile per l' aspetto "digitiforme", predominante nell' adenoma villoso;
  2) un secondo tipo, di riconoscimento meno immediato per l'aspetto più corto e tozzo ("foliaceo"), ma con altezza comunque non inferiore al doppio di una cripta della mucosa normale, presente negli adenomi tubulo-villosi.
  Ambedue gli aspetti qualificano l'architettura villosa dell'adenoma.



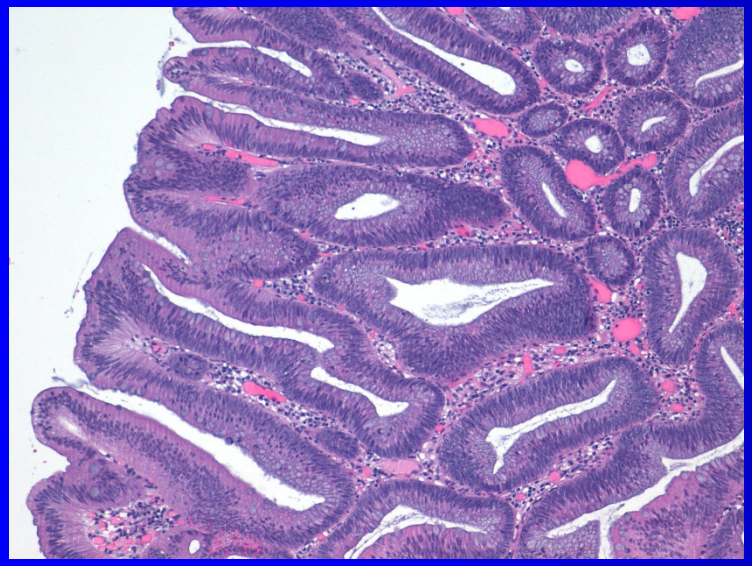


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

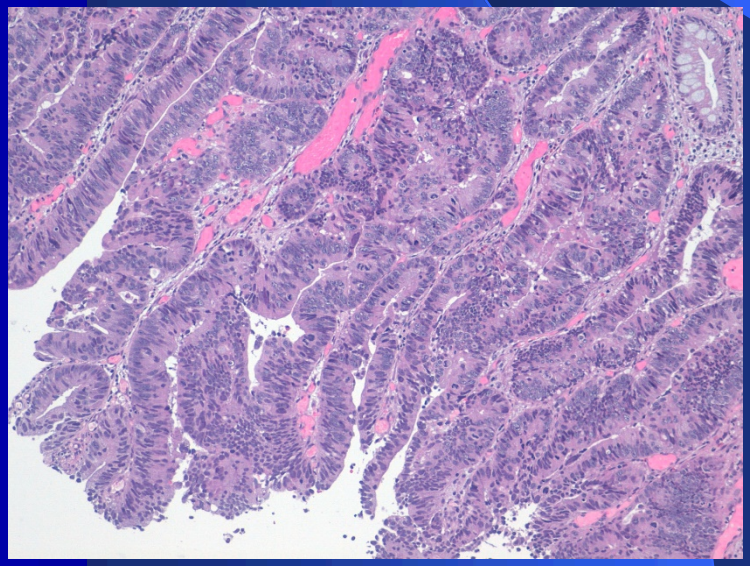
ANNO 2005

		Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
Displasia:	▪ a basso grado	*M-74006*	7400/6
	▪ ad alto grado	*M-74008*	7400/8

BASSO GRADO



ALTO GRADO

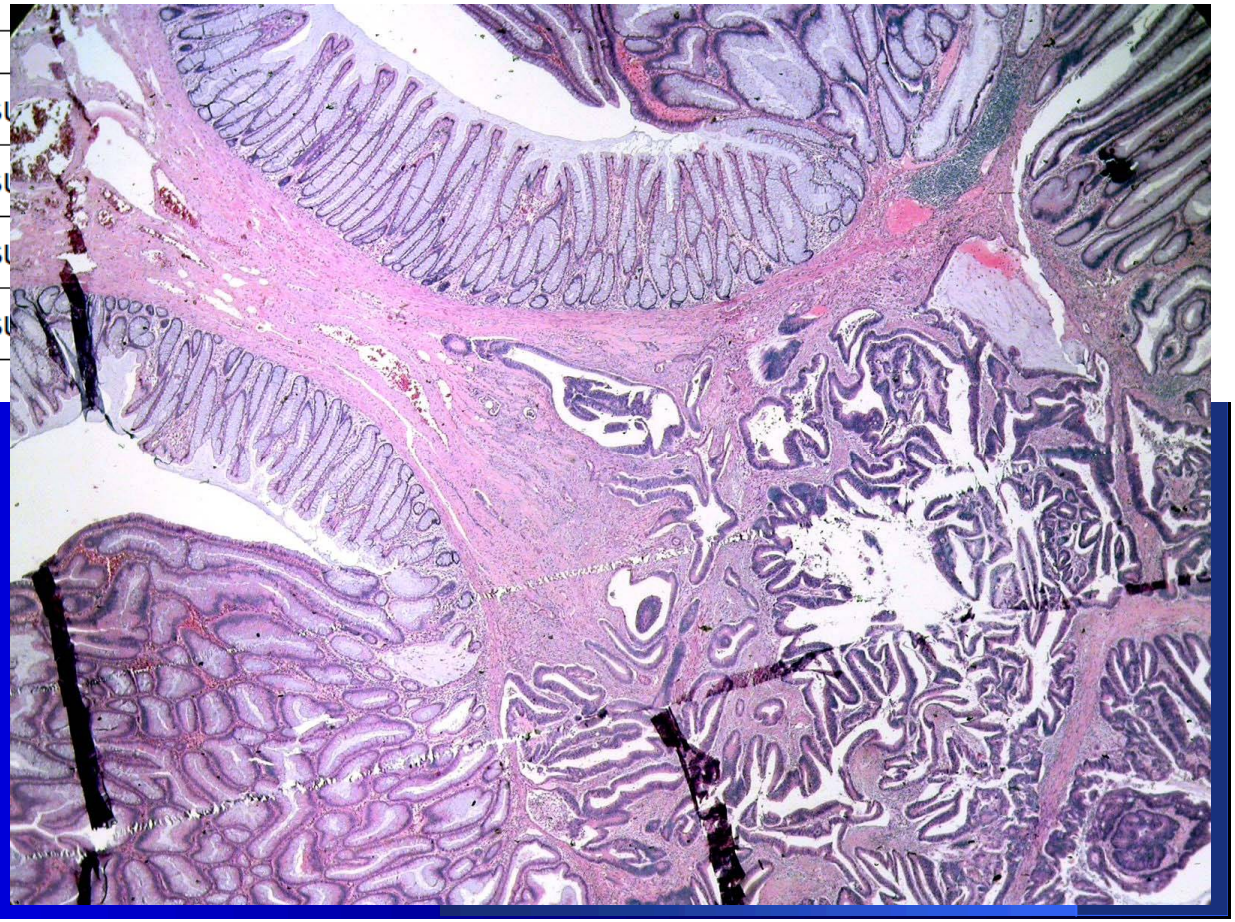


ANNO 2005

DIAGNOSI PER POLIPO CANCERIZZATO

Note: lesione comprendente area di carcinoma invasivo che supera la muscolaris mucosae e si estende alla tonaca sottomucosa; costituisce la forma più precoce di carcinoma, dotato di potenzialità metastatiche. Il rischio di metastasi linfonodali è complessivamente del 10%. Si possono tuttavia, sulla base delle caratteristiche patologiche, suddividere due gruppi: uno a basso rischio ed uno ad alto rischio (quest'ultimo identificato dall'alto grado istologico, dalla presenza di invasioni vascolari e/o dall'interessamento del margine di resezione). Tale distinzione é utile al fine di programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico).

Istotipo	
Adenocarcinoma (*specificare eventuali istotipi particolari seguendo la classificazione riportata nella checklist per i carcinomi*)	▪ insorto su
	▪ insorto su
	▪ insorto su
	▪ insorto su



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2005

DIAGNOSI PER POLIPO CANCERIZZATO

Grado istologico:	▪ basso. ▪ alto.	*(nella stringa del TNM inserire il valore come segue)*	▪ G1 ▪ G3

Note: vale il principio del sistema binario, come per la displasia.
- *Basso grado = ben differenziato/moderatamente differenziato (=/> 50% di formazione di ghiandole);*
- *Alto grado = scarsamente differenziato/indifferenziato (< 50% di formazione di ghiandole).*

Rapporto quantitativo carcinoma/adenoma:	@ %
Livello massimo di infiltrazione del peduncolo:	▪ metà superficiale ▪ metà profonda
Margine di resezione (base d'impianto):	▪ libero da neoplasia (la distanza minima è di mm. @). ▪ infiltrato dalla neoplasia. ▪ non valutabile.

Note: l'interessamento del margine di resezione si realizza effettivamente quando si identifichino cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine stesso, oppure nel contesto della banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa.

Invasione di piccoli vasi linfatici/venosi:	▪ assente. ▪ presente. ▪ non valutabile.

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

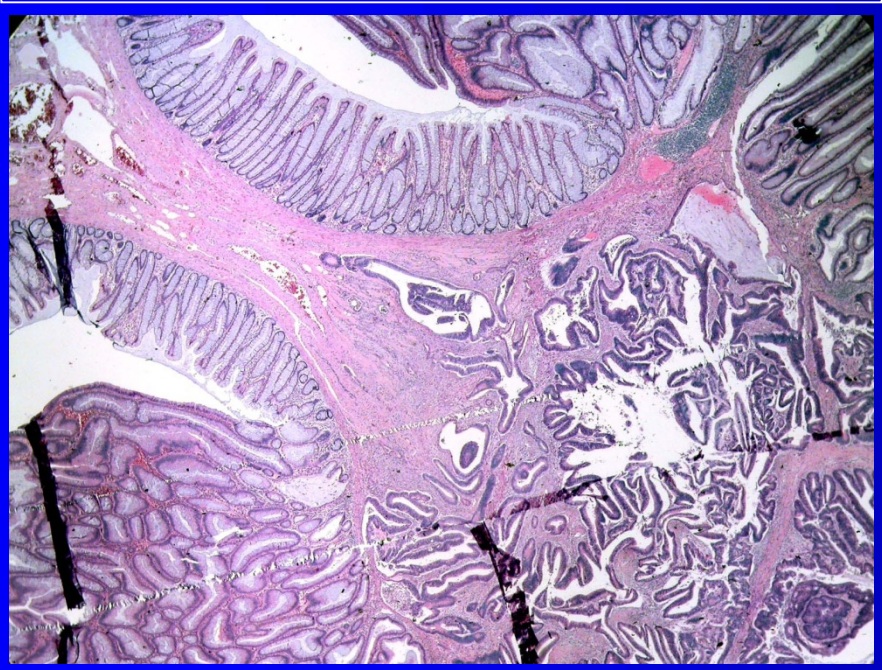
ANNO 2005

Grado istologico:	▪ basso. ▪ alto.	*(nella stringa del TNM inserire il valore come segue)*	▪ G1 ▪ G3

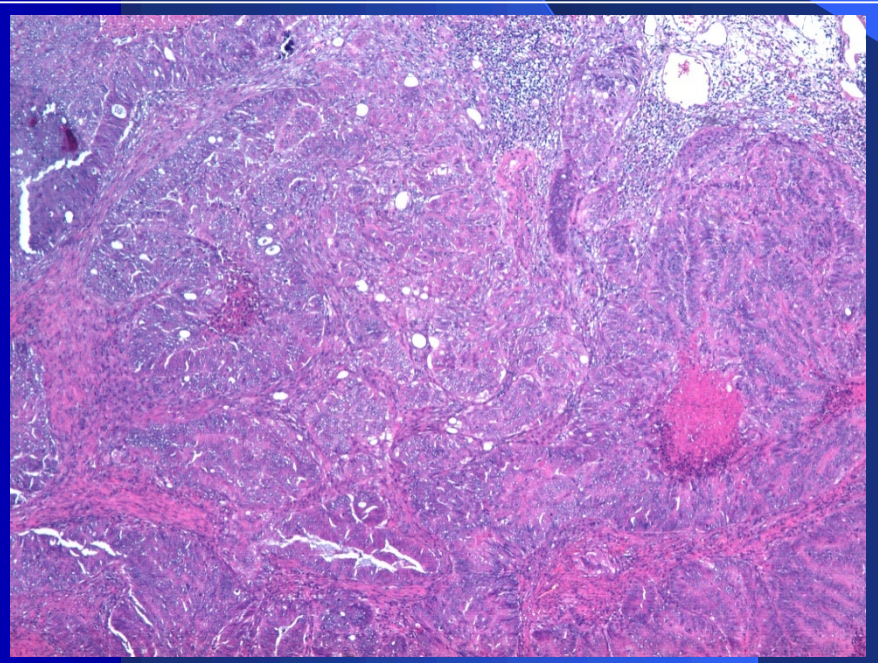
Note: vale il principio del sistema binario, come per la displasia.

- *Basso grado = ben differenziato/moderatamente differenziato (=/> 50% di formazione di ghiandole);*
- *Alto grado = scarsamente differenziato/indifferenziato (< 50% di formazione di ghiandole).*

BASSO GRADO
Ben differenziato
+
Moderatamente Differenziato

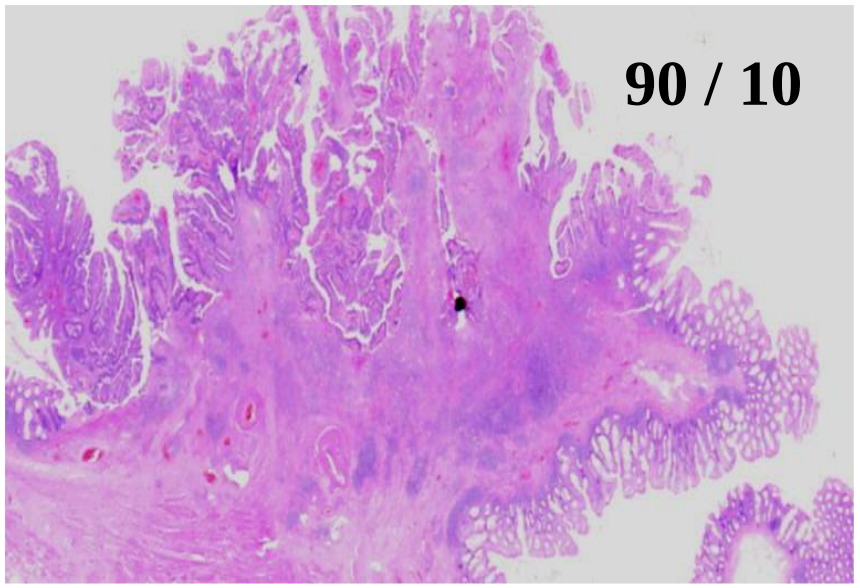


ALTO GRADO
Poco Differenziato
+
Indifferenziato

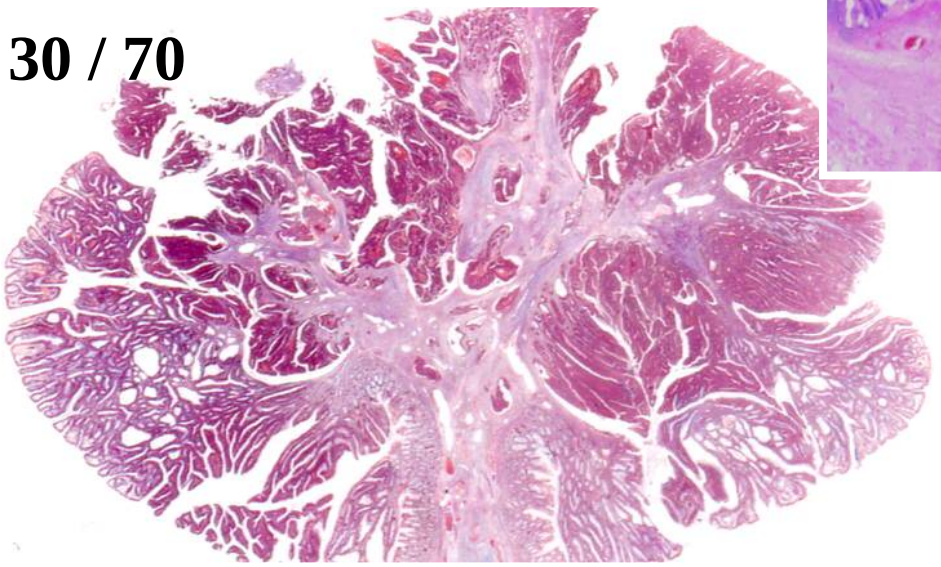


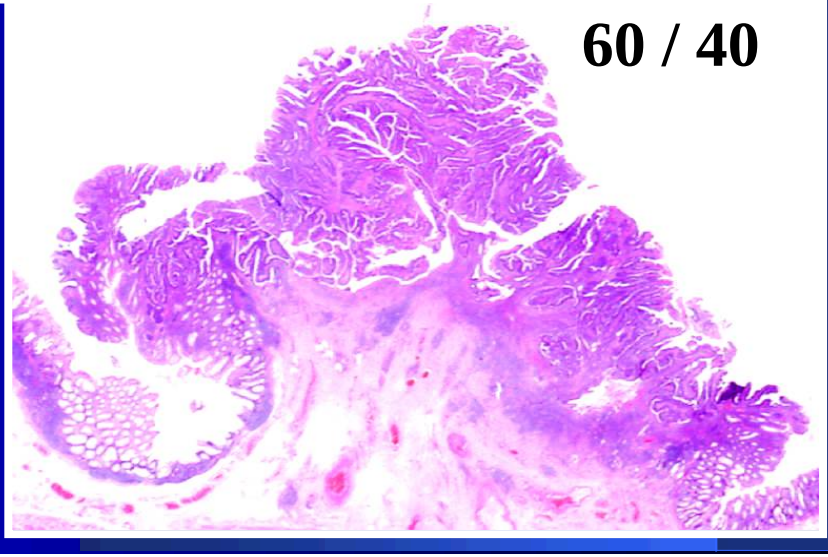
ANNO 2005

Rapporto quantitativo carcinoma/adenoma:



30 / 70



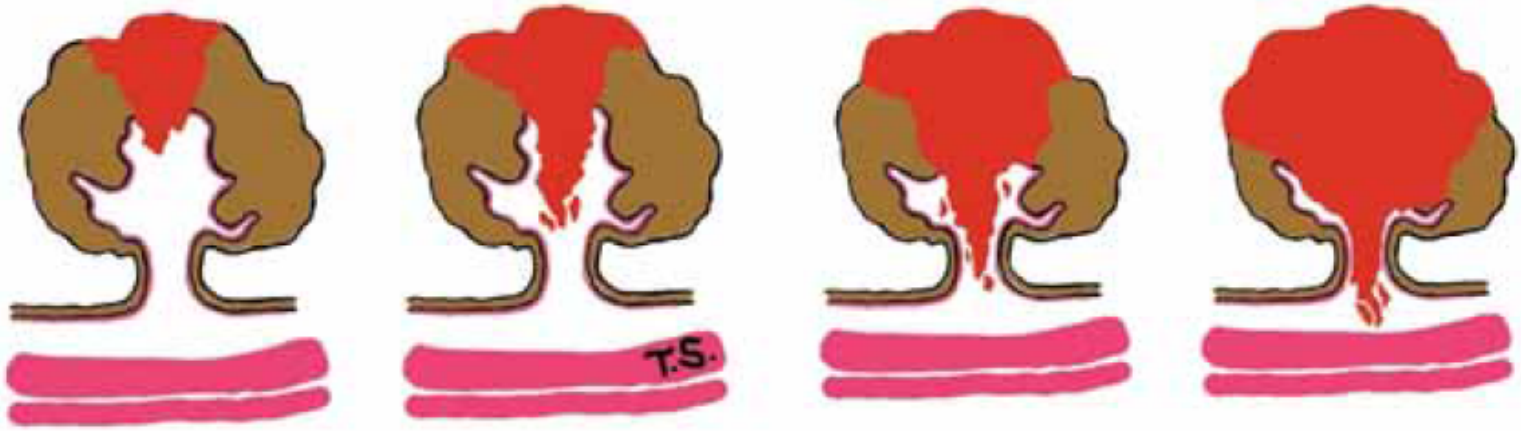


ANNO 2005

Livello massimo di infiltrazione del peduncolo:

- metà superficiale
- metà profonda

Figure 7.2: Haggitt levels of invasion in polypoid carcinomas



Level 1: invasion of the submucosa but limited to the head of the polyp

Level 2: invasion extending into the neck of polyp

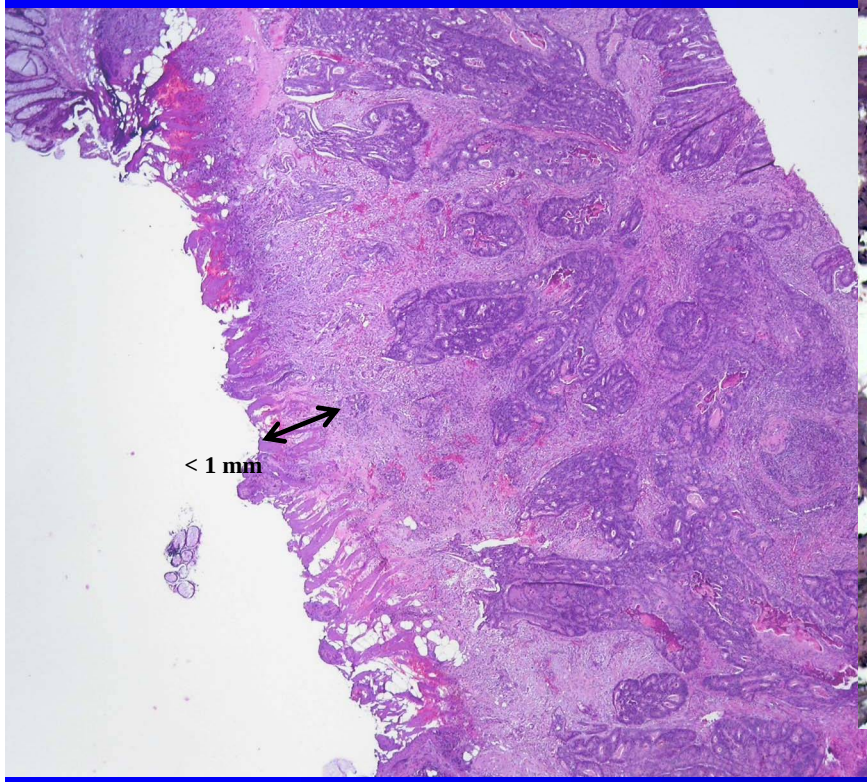
Level 3: invasion into any part of the stalk

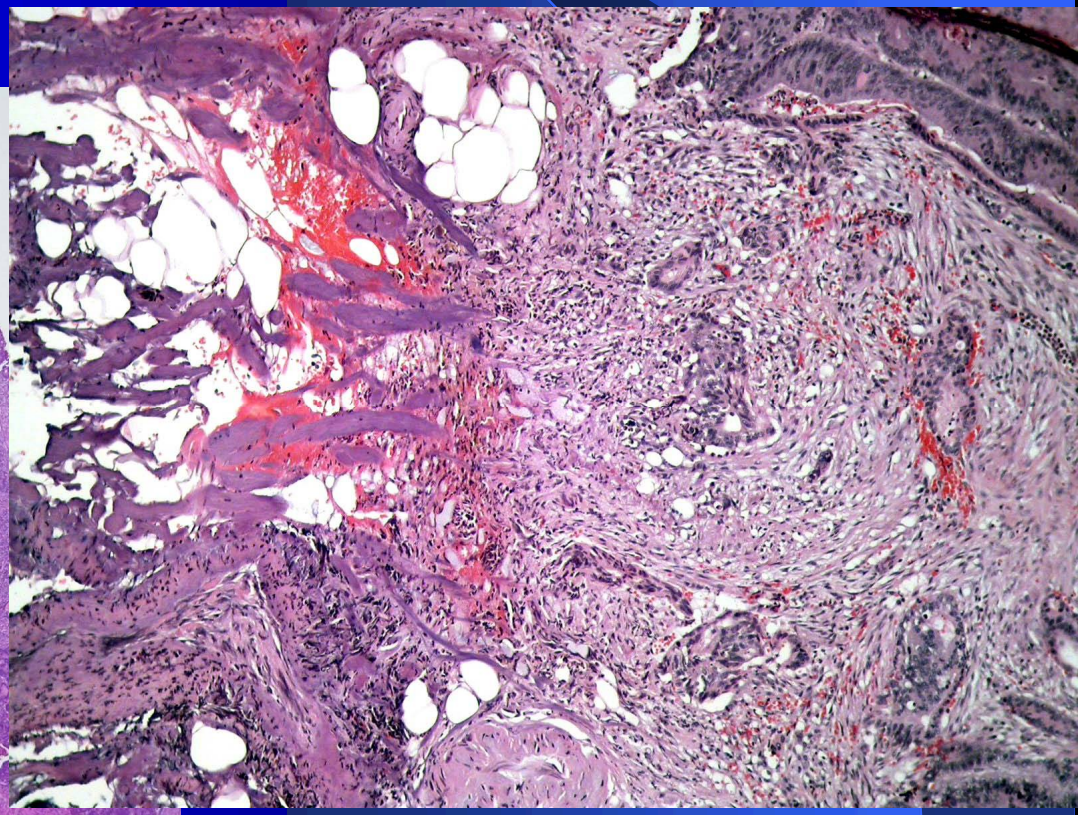
Level 4: invasion beyond the stalk but above the muscularis propria

ANNO 2005

Margine di resezione (base d'impianto):	▪ libero da neoplasia (la distanza minima è di mm. @). ▪ infiltrato dalla neoplasia. ▪ non valutabile.

Note: l'interessamento del margine di resezione si realizza effettivamente quando si identifichino cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine stesso, oppure nel contesto della banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa.



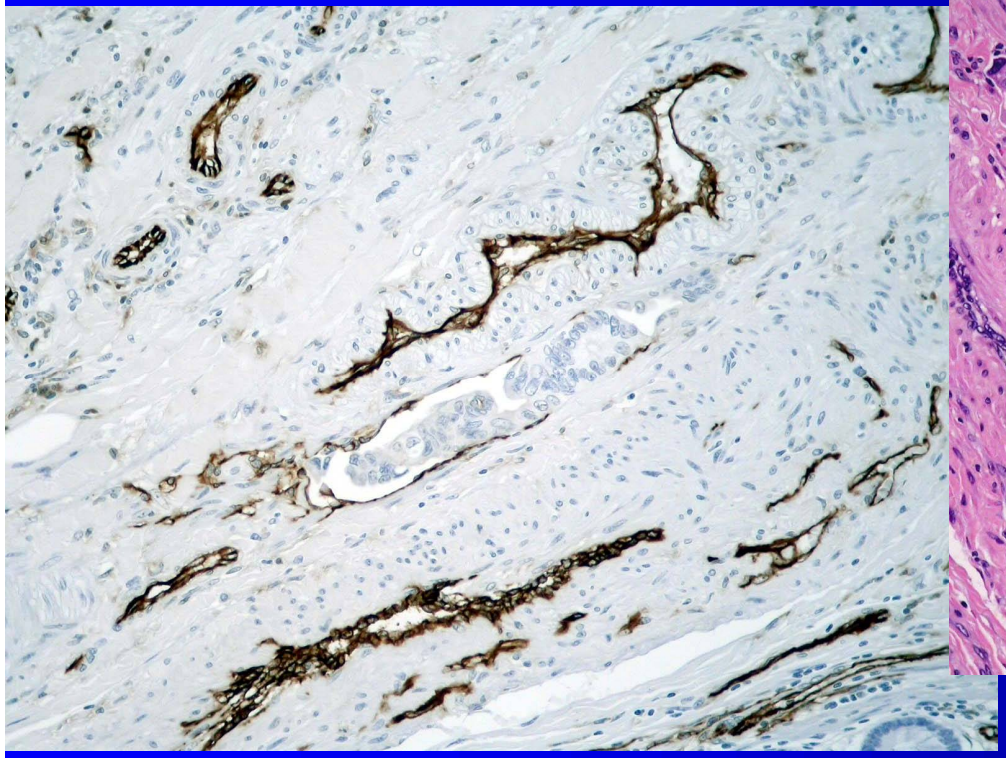


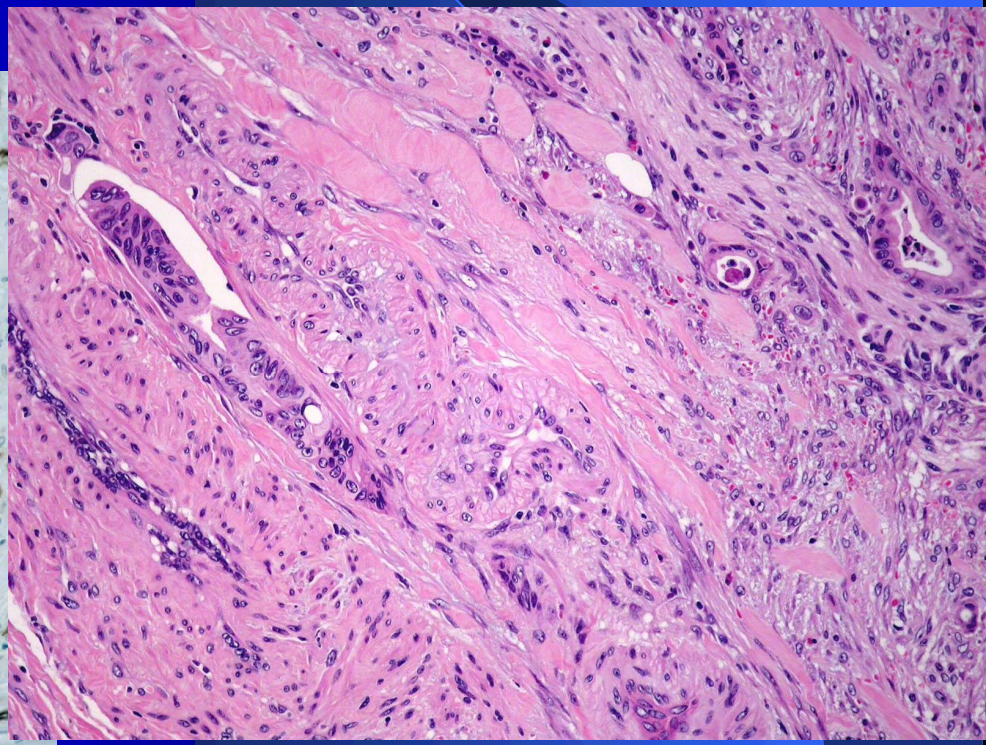
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2005

Invasione di piccoli vasi linfatici/venosi:

- assente.
- presente.
- non valutabile.





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

RegioneEmilia-Romagna

ASSESSORATO POLITICHE PER LA SALUTE

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLO SCREENING PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE DEL COLON RETTO NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

1° EDIZIONE
Settembre 2009

Diagnosi istologica

Istotipo

Si distinguono tre principali gruppi di polipi colorettali: adenomi, polipi serrati ed altri tipi (polipi infiammatori, polipi giovanili, etc).

Polipi serrati

Classificati in quattro categorie:

- ***polipi iperplastici***
- ***adenomi serrati sessili (con «displasia» architetturale)***
- ***adenomi serrati tradizionali (con displasia citologica)***
- ***polipi serrati misti***

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2009

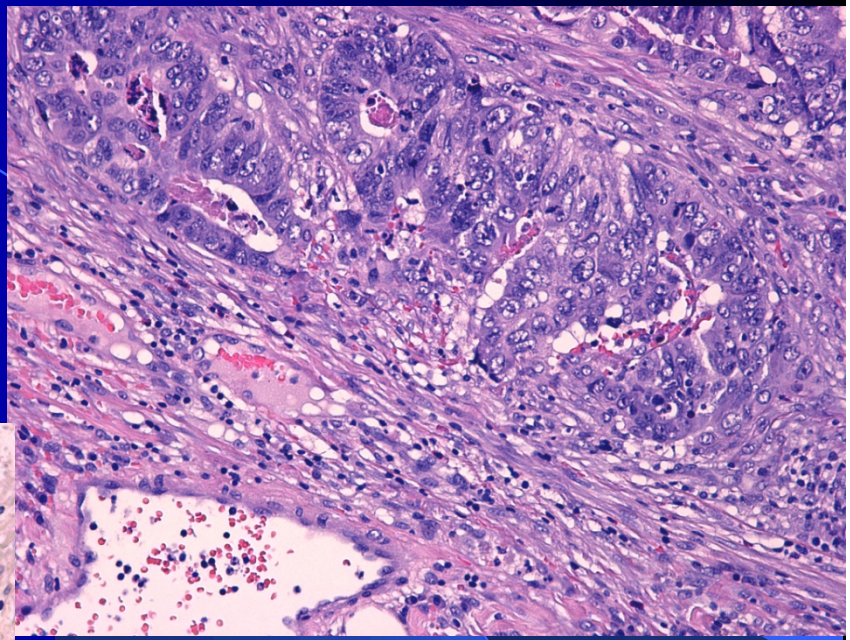
CARCINOMA COLORETTALE INIZIALE – ESCISSIONE LOCALE

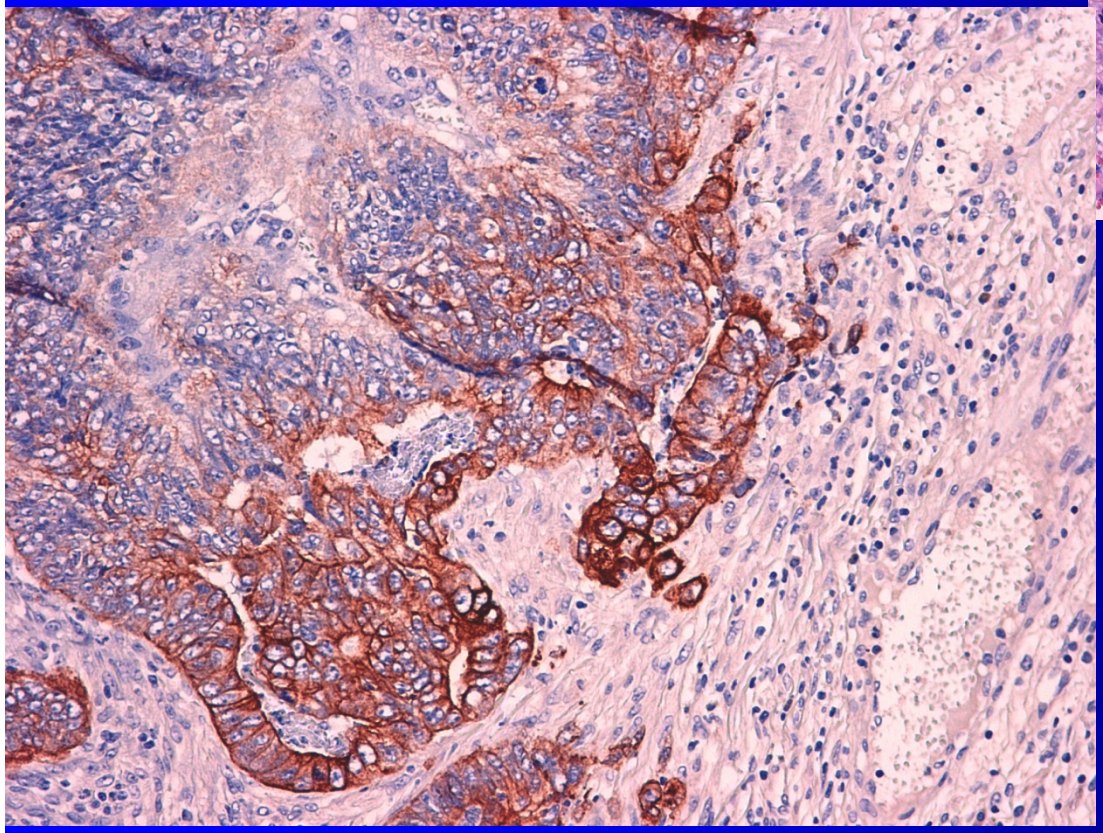
- **Istotipo (WHO 2000)**
- **Grado di differenziazione (WHO 2000)**
- **Origine**
- **Livello di infiltrazione (Haggitt/Kikuchi)**
- **Margine di resezione profondo**
- **Invasione vascolare**
- **Budding tumorale**

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2009

Budding Negativo (basso grado):
0-4 focolai per campo (200x)



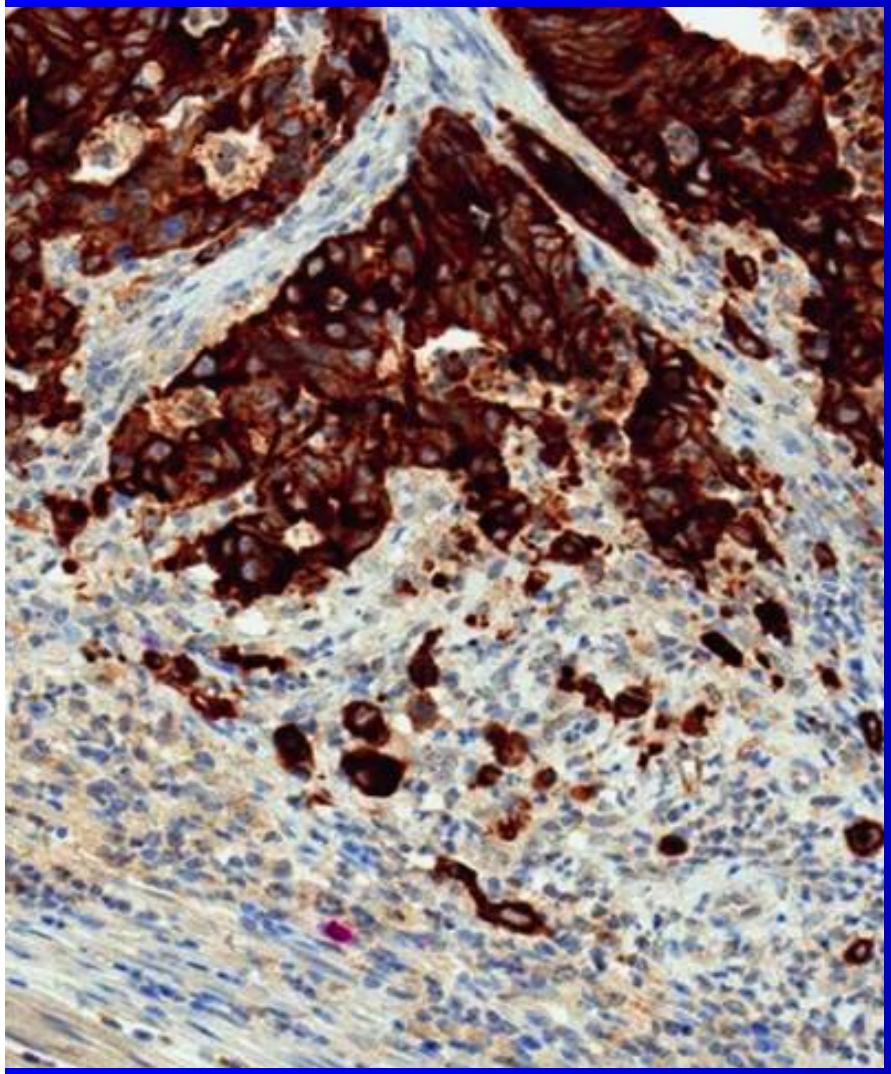


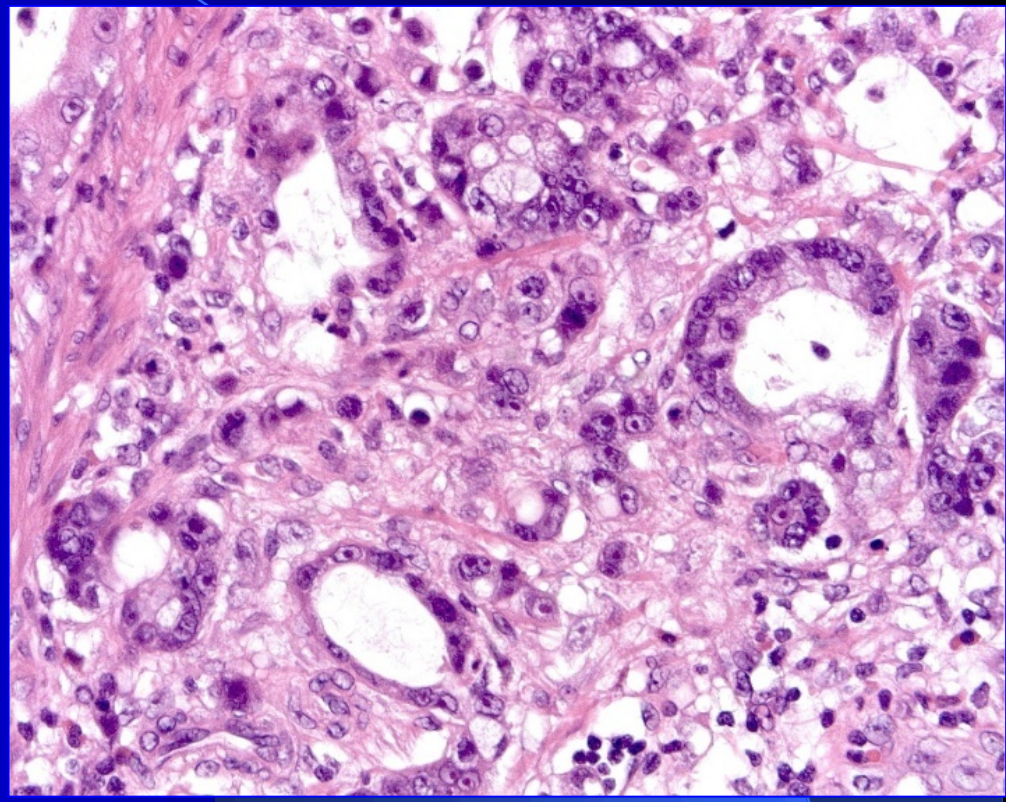
Ueno et al, Gastroenterology 2004

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2009

Budding Positivo (alto grado):
≥ 5 focolai per campo (200x)





Ueno et al, Gastroenterology 2004

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

RegioneEmilia-Romagna

PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

contributi

71

Il protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto

Emilia-Romagna
II edizione - anno 2012

Diagnosi istologica

Si distinguono tre principali gruppi di polipi: adenomi, polipi serrati e altri tipi (polipi infiammatori, polipi giovanili, polipi amartomatosi, etc.) (tabella 2 in Allegato 1).

Polipi serrati

Classificati in cinque categorie:

- ***polipi iperplastici***
- ***adenomi/polipi serrati sessili (con displasia architetturale)***
- ***adenomi/polipi serrati sessili (con displasia citologica)***
- ***adenomi serrati tradizionali***
- ***polipi serrati misti***

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2012

Tabella 3 - Codici polipi cancerizzati pT1

Tipo neoplastico	Codice SNOMED	Codice ICD-O
Adenocarcinoma insorto in adenoma tubulare	M-82103	8210/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma tubulo-villoso	M-82633	8263/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma villoso	M-82613	8261/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma serrato	M-82133	
Adenocarcinoma polipoide	M-81403	8140/3

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2012

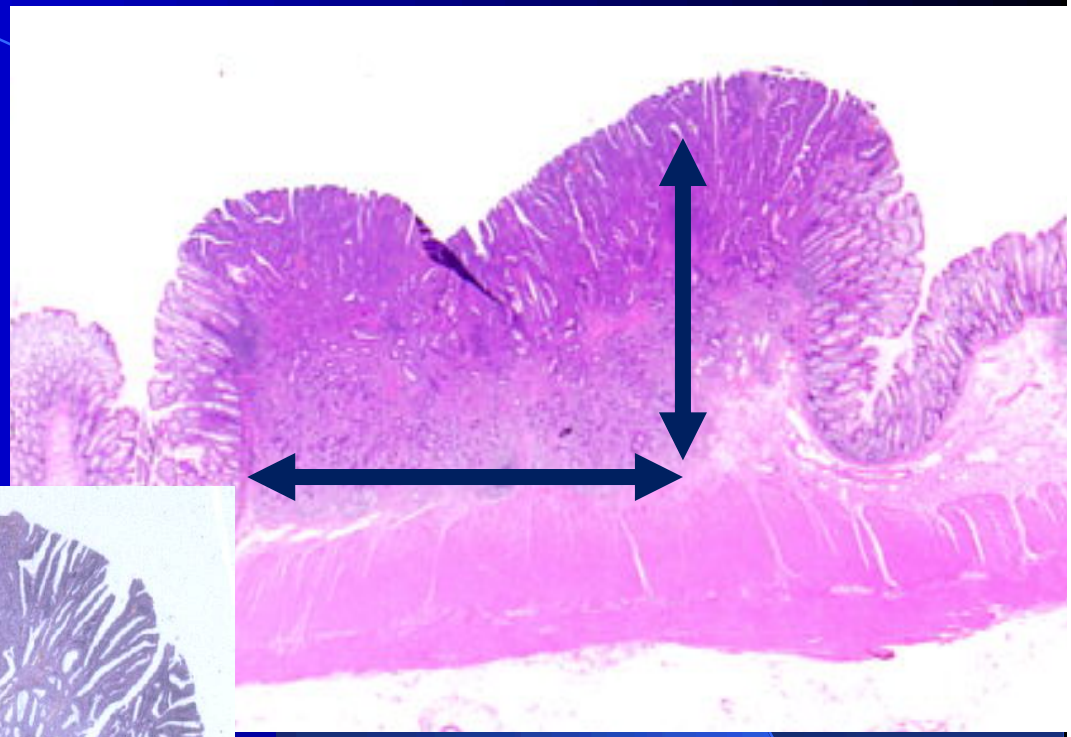
Parametri morfologici:

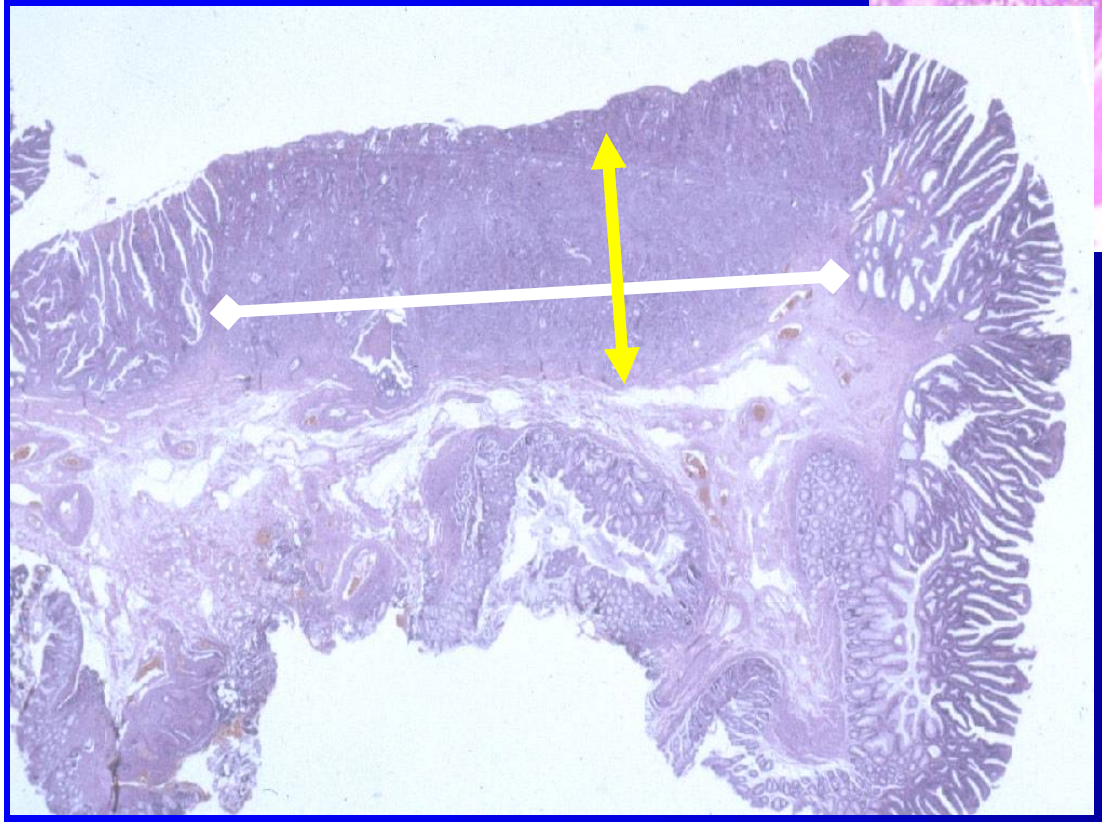
- Istotipo della neoplasia infiltrante (WHO 2010)
- Grado di differenziazione (WHO 2010)
- Origine
- Stato del margine di resezione profondo
- Invasione vascolare
- Livello di infiltrazione
- Spessore e ampiezza della infiltrazione (microstadiazione)
- Budding tumorale

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2012

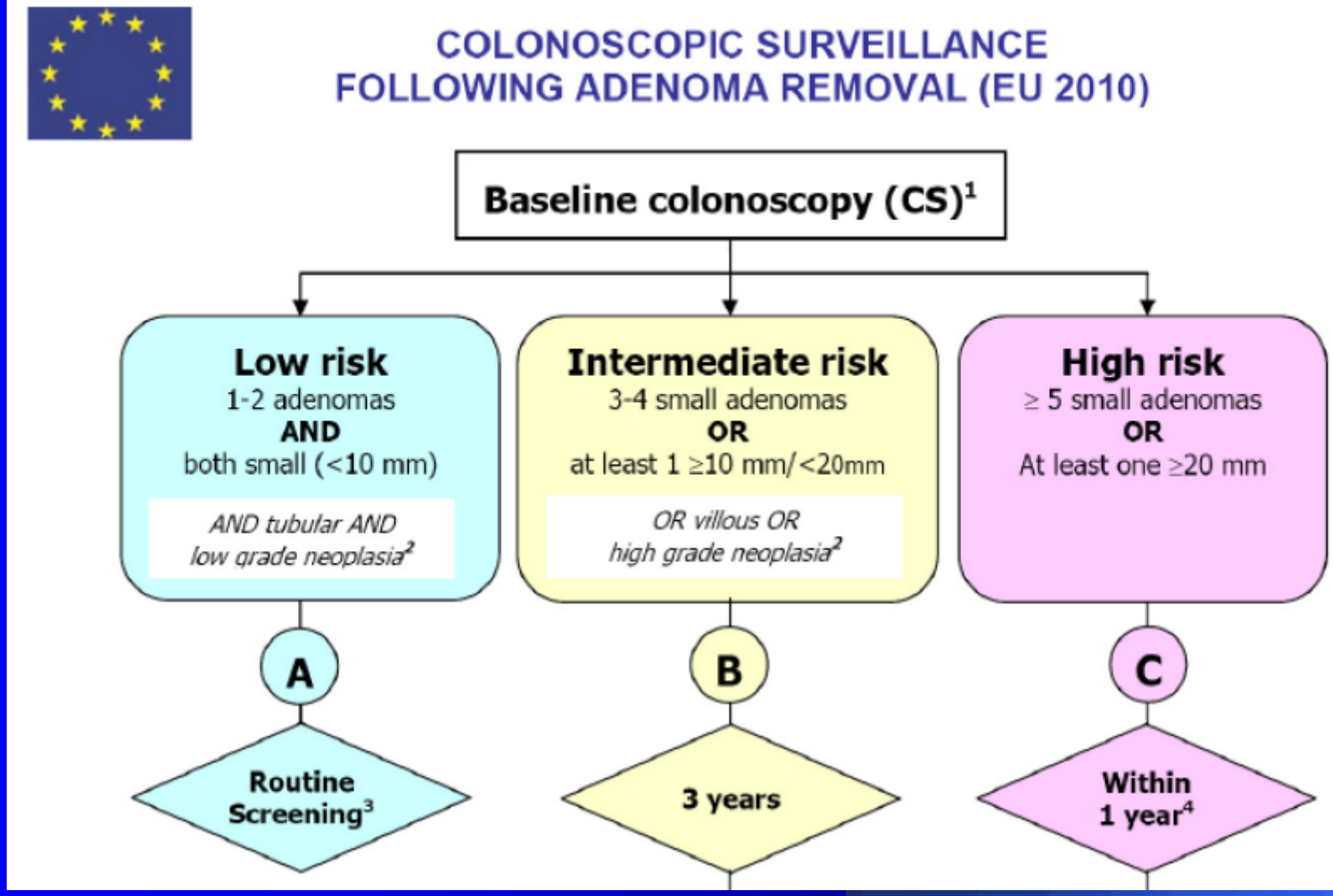
MICROSTADIAZIONE





ANNO 2012

Tabella 1. - Raccomandazioni per il primo follow up e successivi



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

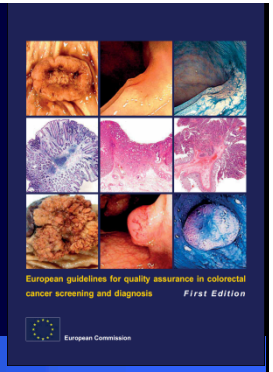
ANNO 2012

Descrizione macroscopica e dimensioni

Deve essere effettuata una descrizione macroscopica in caso di polipectomie endoscopiche e di resezioni maggiori con tecnica di mucosectomia o di resezione chirurgica, riportando le dimensioni o almeno il diametro maggiore della lesione. Nei polipi peduncolati la testa deve essere misurata separatamente dal peduncolo. Nel caso di polipectomia endoscopica in frammenti deve essere descritta la frammentazione e riportate le dimensioni del frammento maggiore. La descrizione macroscopica non è necessaria nel caso di prelievi bioptici.

Le linee guida europee raccomandano che per il management dei pazienti si deve fare riferimento alla misurazione dimensionale delle lesioni polipoidi effettuata dal patologo sulle sezioni istologiche, o sull'intero campione asportato dopo fissazione (quando le dimensioni non consentono la misurazione del diametro maggiore sulle sezioni istologiche). I dati della misurazione endoscopica, meno accurati, dovrebbero essere impiegati solo quando indispensabile (ad esempio in caso di frammentazione della lesione).

Recommendations[1]



7.8 The size of lesions should be carefully measured by the pathologist to the nearest mm on the haematoxylin and eosin slide, or on the fixed specimen when the largest dimension of the lesion cannot be reliably measured on the slide.

Endoscopy measurements are less accurate and should only be used when strictly necessary, e.g. if the lesion is fragmented (III - B).

ANALISI MOLECOLARI

Al momento attuale solo l'analisi mutazionale dell'oncogene KRAS e la valutazione dello stato di funzionalità del DNA mismatch repair con metodica immunoistochimica o mediante analisi della instabilità dei microsatelliti sono impiegate nella pratica clinica.

Mutazione di KRAS. La presenza di mutazione del gene KRAS comporta una mancata risposta alla terapia con anticorpi monoclonali (cetuximab e panitumumab) diretti contro il recettore dell'epidermal growth factor (EGFR) utilizzati nel trattamento del carcinoma colo-rettale metastatico. I tumori dei pazienti candidati a questo tipo di terapia devono essere pertanto sottoposti ad analisi mutazionale di KRAS e solo i pazienti con tumore privo di mutazione nei codoni 12 e 13 possono essere trattati con anticorpi anti-EGFR.

Stato di funzionalità del DNA mismatch repair

inattivazione di MLH1: perdita di espressione di MLH1 e PMS2

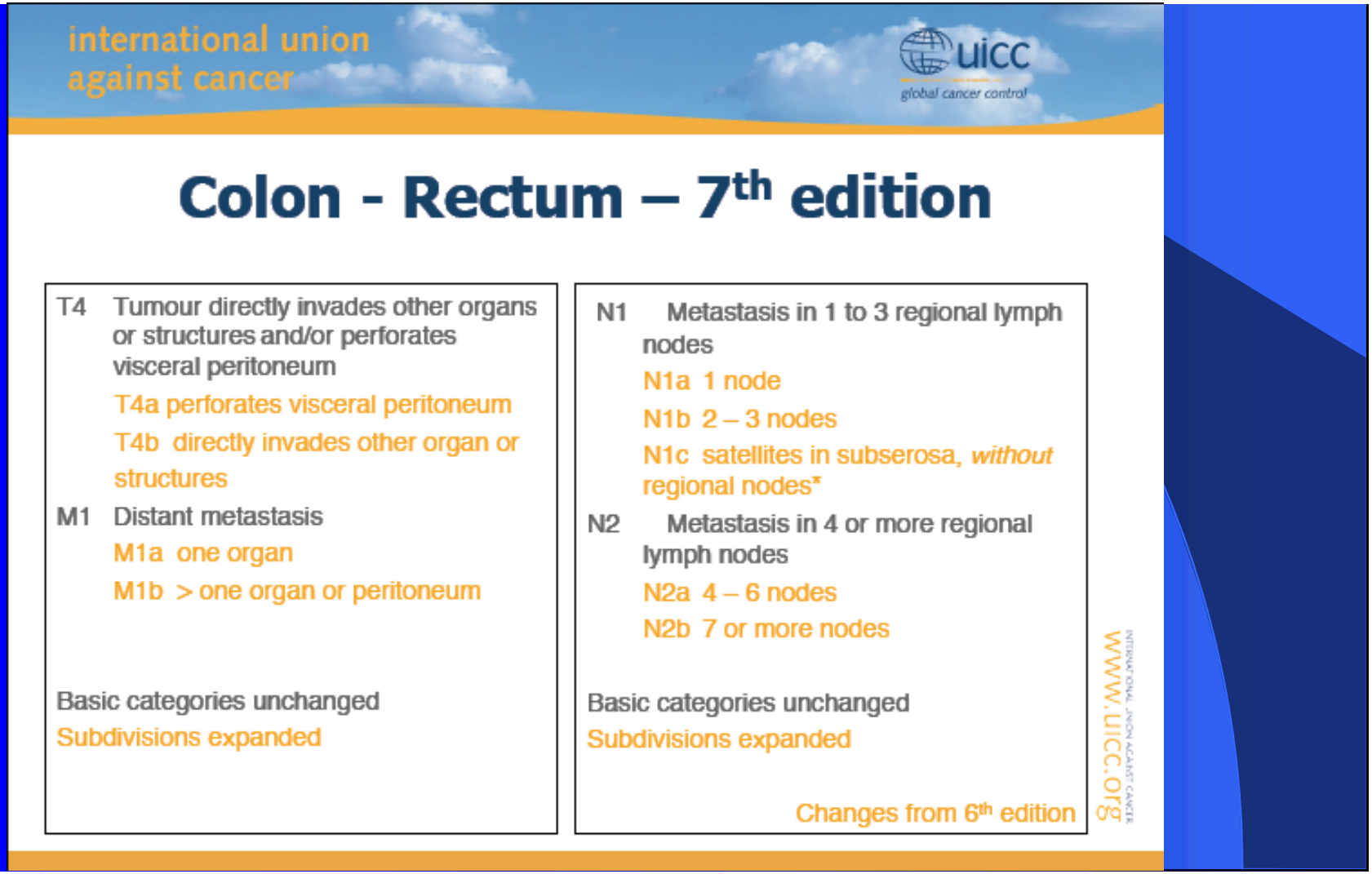
inattivazione di MSH2: perdita di espressione di MSH2 e MSH6

inattivazione di MSH6: perdita selettiva di espressione di MSH6

inattivazione di PMS2: perdita selettiva di espressione di PMS2

Stadiazione

Si raccomanda di effettuare la stadiazione secondo il sistema TNM (VII edizione, 2009). Nel caso venga utilizzato anche un altro sistema di stadiazione, specificare con esattezza a quale si fa riferimento.



What else is new?

Tumour deposit or satellite in colorectal cancer

- N1c
  Tumour deposit(s), i.e. satellites, in the subserosa, or in non-peritonealized pericolic or perirectal soft tissue *without* regional lymph node metastasis

- If a nodule is considered by the pathologist to be a totally replaced lymph node (generally having a smooth contour), it should be recorded as a positive lymph node and counted as such i.e., N1a,N1b, N2a or N2b

	Notes		
No.	**5th Edition**	**6th Edition**	**7th Edition**
4	A tumour nodule greater than 3 mm in diameter in perirectal or pericolic adipose tissue without histological evidence of a residual lymph node in the nodule is classified as regional lymph node metastasis. However, a tumour nodule up to 3 mm in diameter is classified in the T category as discontinuous extension i.e. T3.	A tumour nodule in the pericolic/perirectal adipose tissue without histological evidence of a residual lymph node in the nodule is classified in the pN category as a regional lymph node metastasis if the nodule has the form and smooth contour of a lymph node. If the nodule has an irregular contour it should be classified in the T category and also coded as V1 (microscopic venous invasion) or V2, if it was grossly evident, because there is a strong likelihood that it represents venous invasion.	Tumour deposits (satellites), i.e. macroscopic or microscopic nests or nodules, in the pericolorectal adipose tissue's lymph drainage area of a primary carcinoma without histological evidence of residual lymph node in the nodule, may represent discontinuous spread, venous invasion with extra-vascular spread (V1/2) or a totally replaced lymph node (N1/2). If such deposits are observed with lesions that would otherwise be classified as T1 or T2, then the T classification is not changed, but the nodule is recorded as N1c. If a nodule is considered by the pathologist to be a totally replaced lymph node (generally having a smooth contour), it should be recorded as a positive lymph node and not as a satellite, and each nodule should be counted separately as a lymph node in the final pN determination. (Note of the authors of the European Guidelines for quality assurance in pathology in CRC screening and diagnosis: introduction of N1c category leads to stage shift from II to III for some tumours)

Virchows Arch
DOI 10.1007/s00428-010-0977-6

REVIEW AND PERSPECTIVE

Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis—European recommendations

Phil Quirke · Mauro Risio · René Lambert · Lawrence von Karsa · Michael Vieth

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2013

Progr.Num. 582/2013

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno lunedì 13 **del mese di** maggio
dell' anno 2013 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA

Allegato parte integrante - 1

Agenzia sanitaria e sociale regionale

RegioneEmiliaRomagna

Requisiti per l'accreditamento di Programmi di screening per la prevenzione/diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, della cervice uterina e della mammella

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

ANNO 2013

SERVIZIO DI ANATOMIA PATOLOGICA DI RIFERIMENTO

I Servizi di Anatomia Patologica entrano nel percorso dello screening del carcinoma del colon-retto negli accertamenti di secondo livello, nei casi in cui vengano effettuati prelievi istologici in corso di colonscopia. L'Anatomia Patologica è ulteriormente coinvolta in tutti i casi in cui, in seguito agli approfondimenti diagnostici, venga proposto un piano terapeutico comprendente l'intervento endoscopico o chirurgico.
Le principali caratteristiche da considerare in un laboratorio che si occupa della diagnostica istopatologica nell'ambito dello screening del colon-retto sono:

1. **Requisiti organizzativi**
   a) deve essere individuato un referente patologo con funzioni di riferimento tecnico-professionale.
   b) deve essere adottato il sistema di codifica delle lesioni relativo a topografia e diagnosi in linea con quanto riportato nel "Protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la

diagnosi precoce dei tumori del colon-retto nella Regione Emilia-Romagna" tale da soddisfare il debito informativo regionale.
   c) devono essere definiti e formalizzati tempi di refertazione coerenti con l'intervallo indicato tra endoscopia di screening e successivo trattamento delle lesioni neoplastiche (e comunque non oltre i 15 giorni).
   d) devono essere garantite l'archiviazione e la rintracciabilità dei vetrini e delle relative inclusioni secondo quanto stabilito dalle normative vigenti.

ANNO 2013

2. Processi e procedure

a) devono essere definite e condivise modalità per l'invio dei campioni istologici prelevati endoscopicamente o in corso di intervento chirurgico
b) devono essere garantite modalità standardizzate per l'acquisizione e l'identificazione dei materiali ricevuti.
c) devono essere garantite modalità standardizzate per la descrizione e il campionamento dei materiali ricevuti.
d) devono essere garantite modalità standardizzate per le successive attività tecniche di inclusione, taglio e colorazione dei preparati.
e) devono essere garantite modalità standard di refertazione
f) Deve essere garantito un sistema di archiviazione dati e previste procedure e modalità di conservazione dei blocchetti e dei vetrini, in particolare devono essere garantite procedure affinché il sistema di archiviazione dei dati si interfacci con il centro screening per le attività di competenza.

ANNO 2013

3. Caratteristiche generali del referto anatomo-patologico

Il referto deve essere strutturato in maniera tale da rendere efficace e completo lo scambio di notizie tra il Servizio di Anatomia Patologica e i medici coinvolti nel percorso; deve inoltre fornire ai rispettivi centri di raccolta dati (Centri screening) tutte le informazioni utili per la costruzione di un data-base completo e uniforme.

In particolare:

a) devono essere presenti i dati anagrafici completi del paziente

b) ogni referto deve contenere (secondo quanto riportato nella richiesta di esame), le notizie cliniche, l'eventuale quadro endoscopico, la procedura endoscopica o chirurgica e l'elenco dei campioni inviati per l'esame istologico, con le rispettive sedi.

c) deve essere effettuata una descrizione macroscopica in caso di polipectomie endoscopiche complete, di resezioni sottomucose di polipi sessili, di resezioni maggiori con tecnica di mucosectomia o di resezione chirurgica.
La descrizione macroscopica non è necessaria nel caso di prelievi bioptici, anche multipli.
Nel caso di polipectomia endoscopica in frammenti (piece-meal), deve essere descritta la frammentazione e riportate le dimensioni del frammento maggiore.

d) ogni lesione inviata per esame istologico ed identificata come campione a se stante deve avere la propria diagnosi, rispettando il codice identificativo (numero o lettera) riportato nella descrizione macroscopica, se presente, o nell'elenco dei campioni inviati.

e) tutti i referti devono essere firmati dal o dai patologi che hanno effettuato la diagnosi.

4. **Diagnosi anatomopatologica delle lesioni endoscopiche**

La diagnosi anatomopatologica delle lesioni asportate in corso di endoscopia per screening deve riportare:

a) l'istotipo delle lesioni

i) in caso di adenomi, il tipo di architettura: tubulare, villosa o tubulo-villosa.

ii) in caso di adenomi, il grado della displasia, suddivisa in basso grado ed alto grado, quest'ultima equivalente alla displasia grave del sistema precedente. Pur essendo formalmente corrette dal punto di vista diagnostico, si raccomanda di non utilizzare nell'ambito dello screening le dizioni di "Carcinoma in situ" o di "Carcinoma intramucoso".

iii) in caso di adenomi con displasia di alto grado, deve essere fornito se possibile lo stato del margine di escissione

iv) in caso di adenomi cancerizzati (lesione adenomatosa comprendente area di carcinoma infiltrante che supera la muscolaris mucosae con invasione della tonaca sottomucosa) devono essere riportati:

1. il tipo di lesione in cui è originato
2. i parametri morfologici descritti nel paragrafo sottoriportato

b) i parametri morfologici nell'adenoma cancerizzato:

l'adenoma cancerizzato costituisce la forma più precoce di carcinoma dotato di potenzialità metastatiche.

Nel referto devono essere sempre riportati almeno i seguenti parametri:

i) il grado di differenziazione (basso/alto grado).

ii) la presenza/assenza di invasione vascolare

iii) lo stato del margine di resezione profondo

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

Grazie

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna