

Seminario Regionale

Ferrara, 30 marzo 2007

Diagnosi e trattamento dei polipi coloretali:
problematiche emergenti nel programma di
screening dei tumori del colon-retto

Polipi serrati: classificazione e diagnostica istopatologica

Prof. Giovanni Lanza

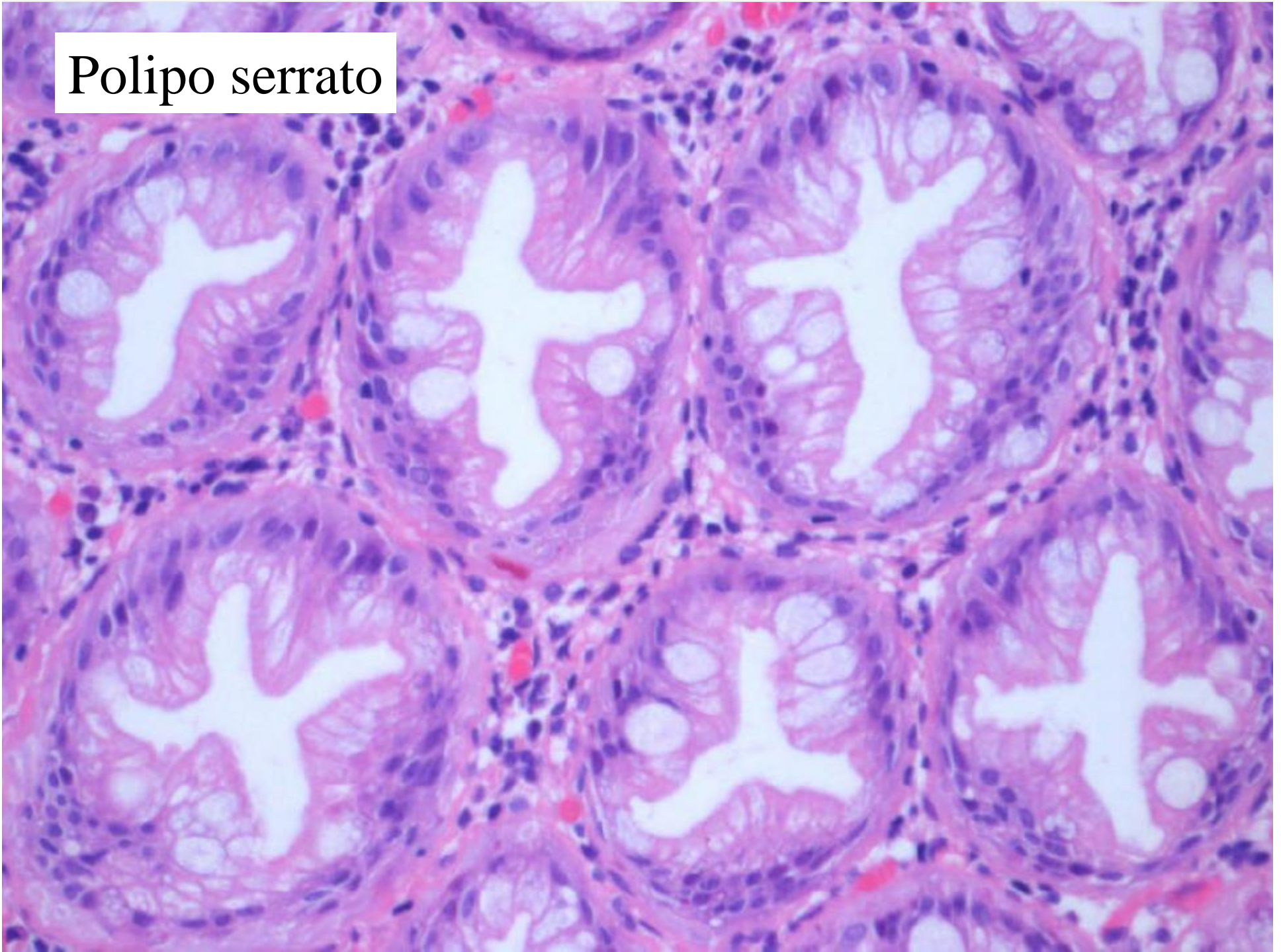
Programma di Patologia Gastroenterica

Azienda Ospedaliero Universitaria Arcispedale S. Anna di Ferrara

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica

Università degli Studi di Ferrara

Polipo serrato



Breve storia dei polipi serrati

- 1984: Urbanski et al. descrivono un caso di adenocarcinoma insorto in polipo misto iperplastico/adenomatoso.
- 1990: Longacre e Fenoglio-Preiser analizzano una serie di polipi con aspetti misti di adenoma e HP e coniano il termine di adenoma serrato (*serrated adenoma*).

Breve storia dei polipi serrati

- 1996: Torlakovic e Snover dimostrano che la poliposi iperplastica è associata ad un elevato rischio di sviluppo di adenocarcinoma. Gli autori, inoltre, analizzando le caratteristiche istologiche dei polipi presenti in questa condizione introducono il termine di adenoma serrato sessile (*sessile serrated adenoma*). Viene infine suggerito di denominare questa forma di poliposi come *sessile serrated adenomatosis* (serrated adenomatous polyposis).

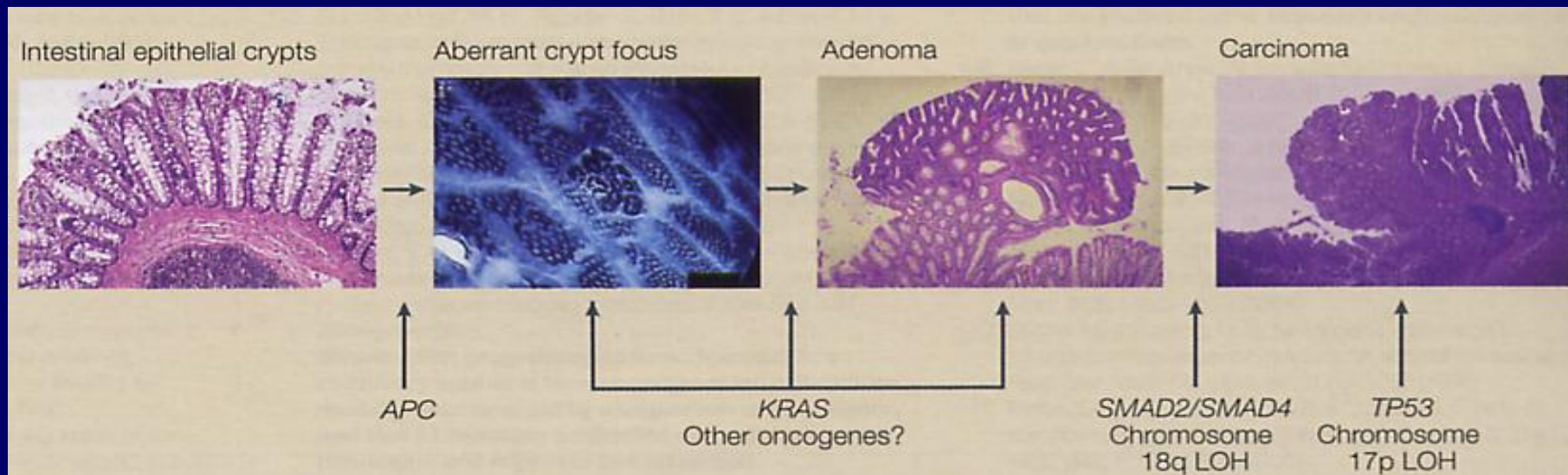
Breve storia dei polipi serrati

- 1996 – 2003: il concetto di adenoma serrato sessile non trova generale accettazione.
- 2003: Torlakovic et al. pubblicano uno studio molto dettagliato sui polipi serrati sporadici che vengono suddivisi in due categorie (con *proliferazione normale* e con *proliferazione anormale*) e viene proposta una nuova classificazione. I SSA vengono indicati come i probabili precursori morfologici dei CRC MSI-H.

Breve storia dei polipi serrati

- 2003: uno studio morfologico di Goldstein et al. supporta la teoria che il SSA rappresenta il precursore del CRC MSI-H.
- 2005: Review di Snover et al. in cui vengono definiti i criteri classificativi e diagnostici dei polipi serrati coloretali.

Patogenesi del carcinoma coloretta



Chromosomal instability

MOLECULAR GENETIC PATHWAYS TO COLORECTAL CANCER

**SUPPRESSOR
PATHWAY**
85%

Chromosomal
instability

Cytogenetic
abnormalities
Allelic losses
Aneuploidy

Target genes:
APC
p53
genes on 18q
(DCC, Smad4, Smad2)

NORMAL MUCOSA

Genomic instability

CARCINOMA

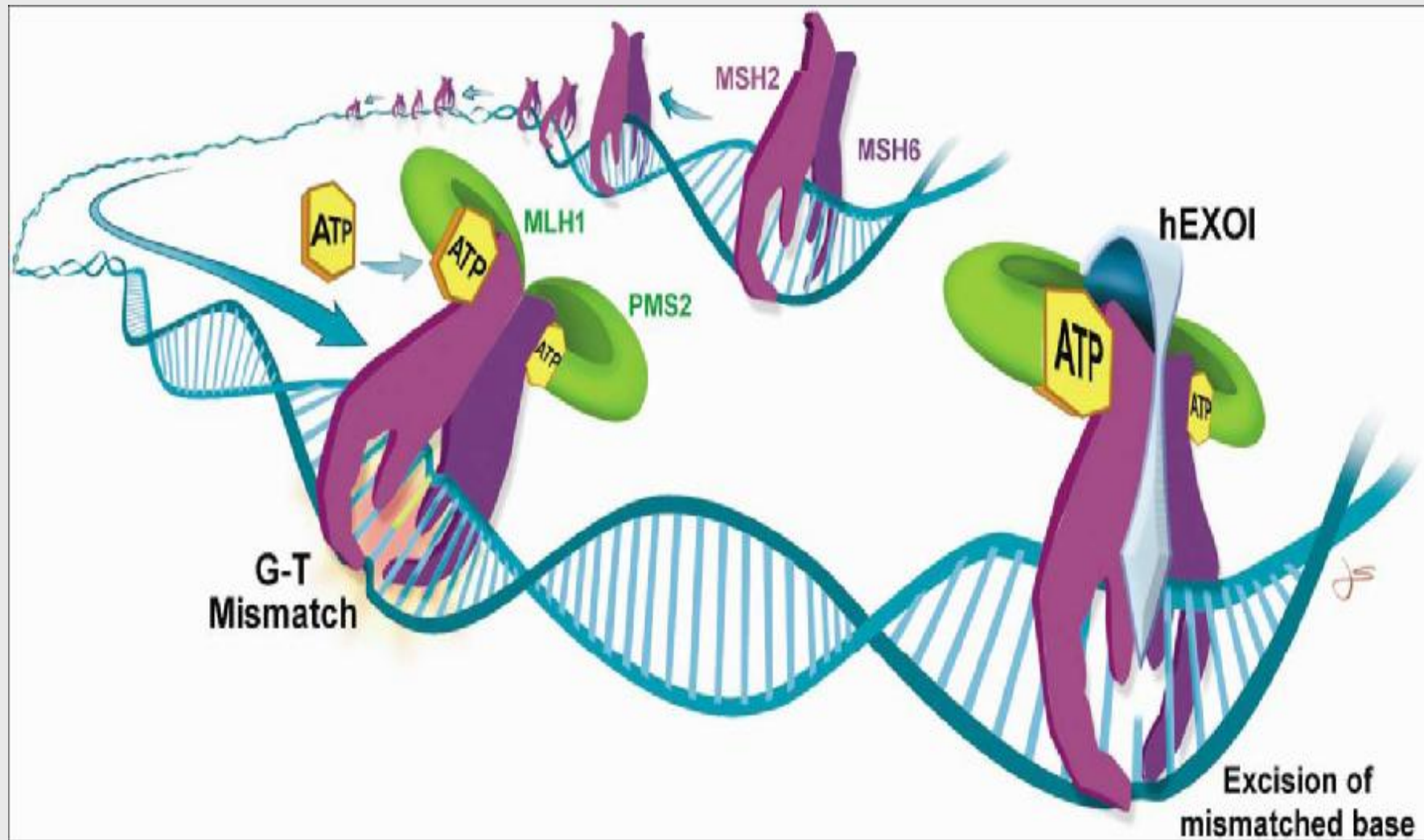
**MUTATOR
PATHWAY**
15%

Microsatellite
instability

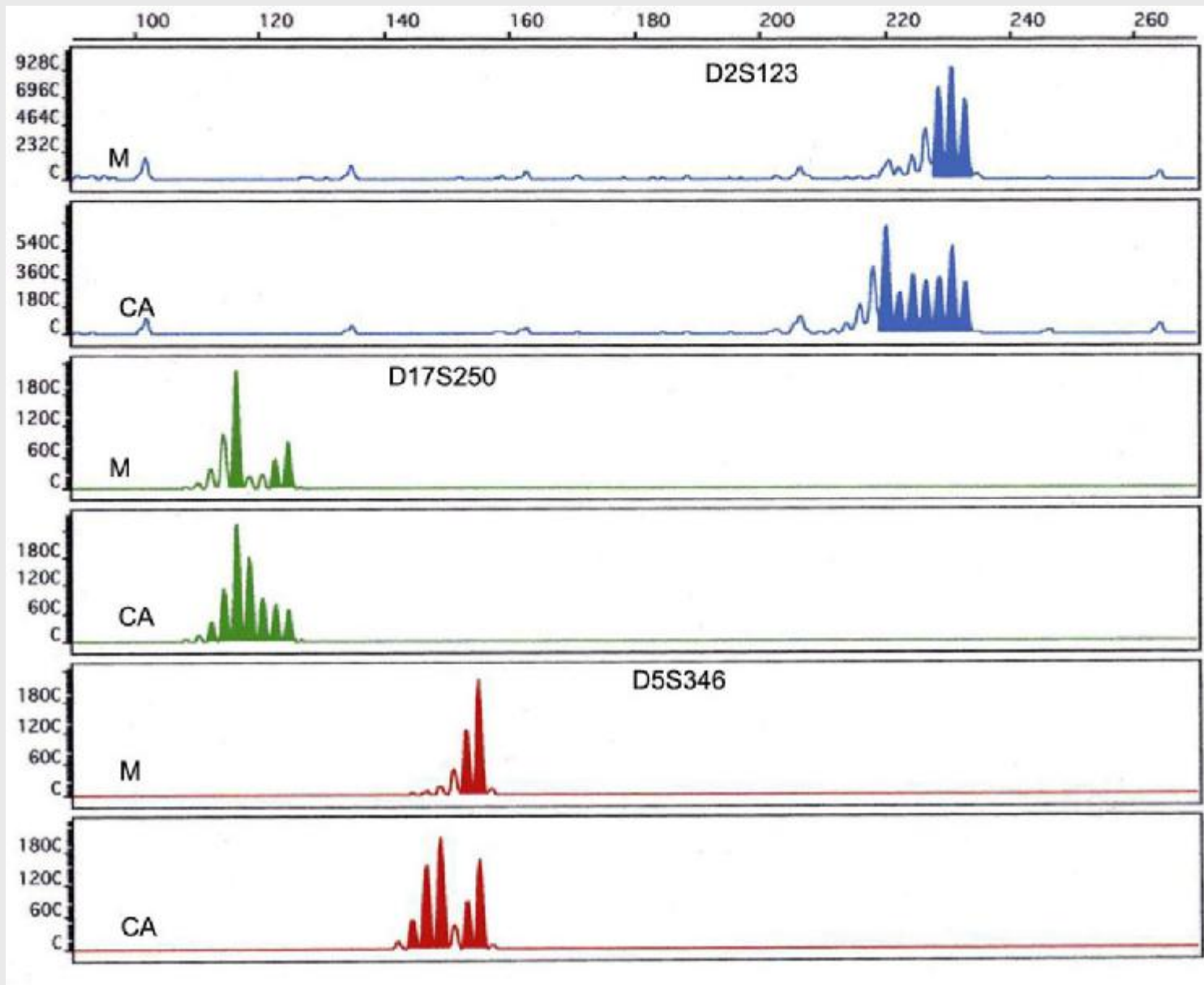
Stable
Karyotype
No allelic losses
Diploidy

Target genes:
TGFBR2, Bax
IGFR2
hMSH3, hMSH6
B-catenin

DNA mismatch repair system



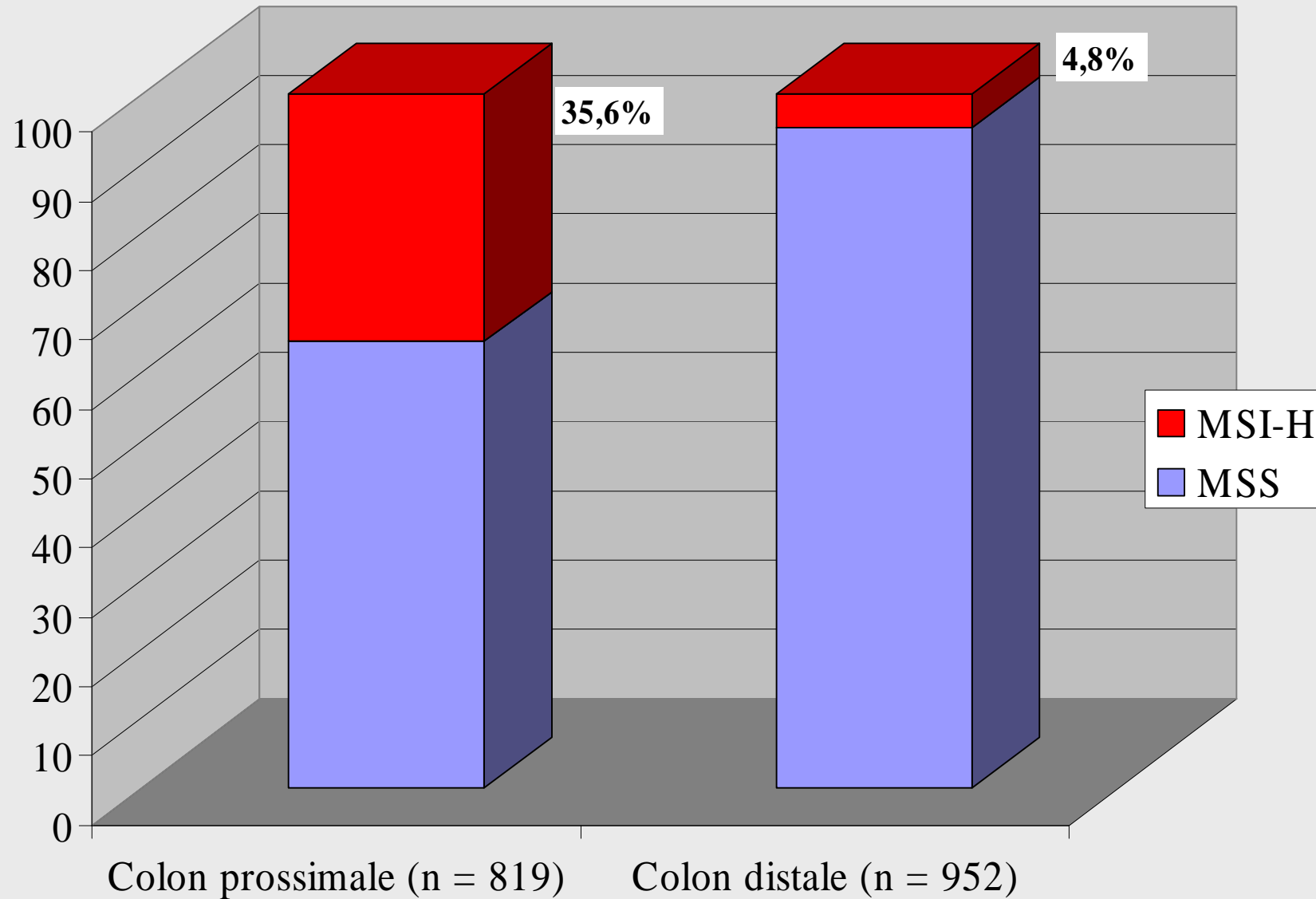
Instabilità dei microsatelliti (MSI)



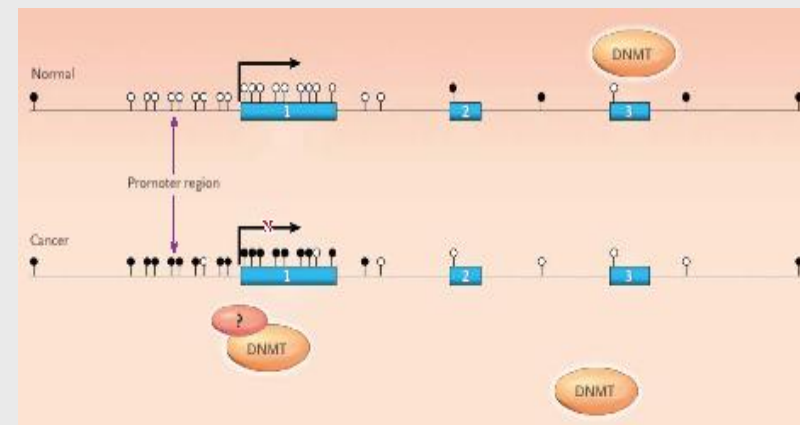
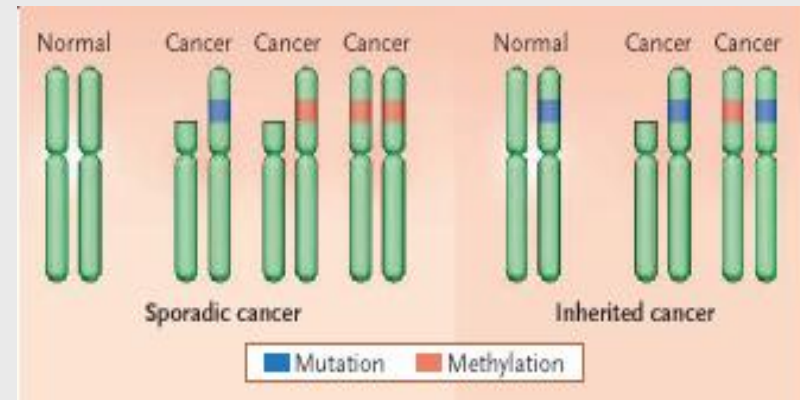
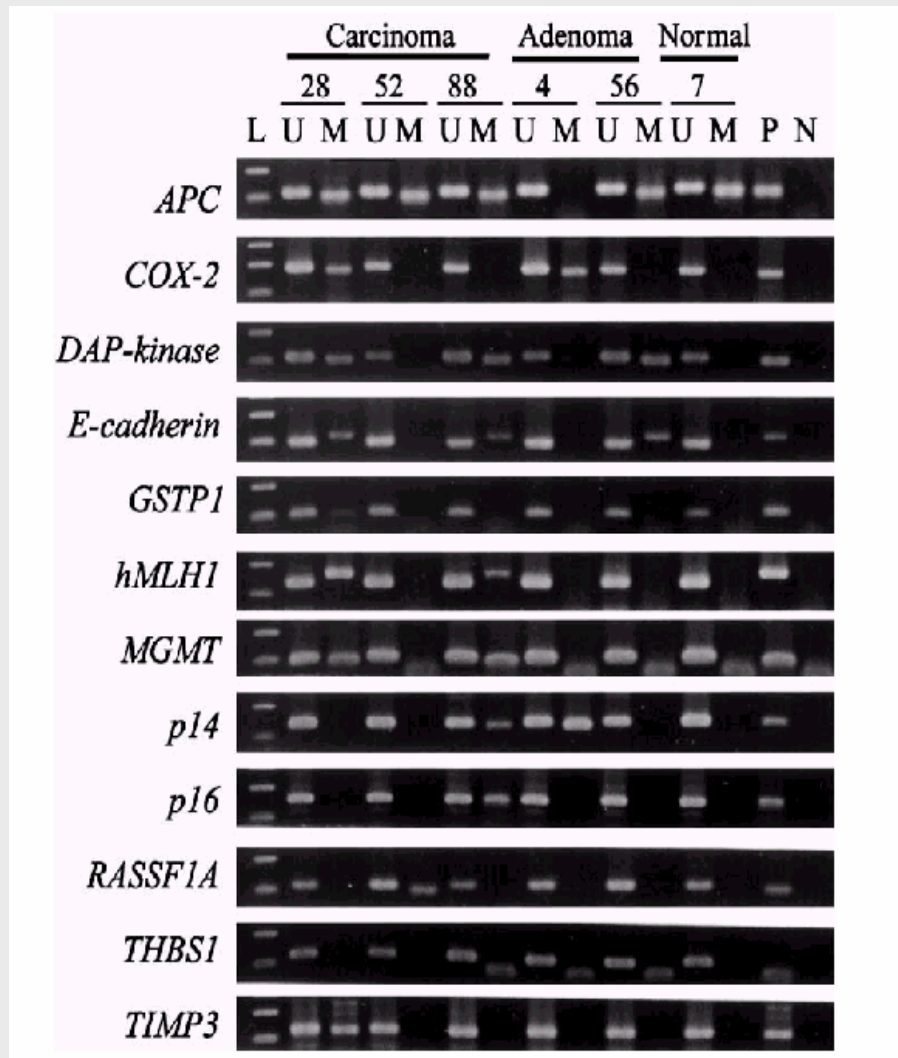
CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DEL CCR IN BASE AL TIPO DI INSTABILITA' GENETICA

	INSTABILITA' CROMOSOMICA	INSTABILITA' DEI MICROSATELLITI
SEDE	COLON DISTALE	COLON PROSSIMALE
SESSO	MASCHILE	FEMMINILE
ETA'	MEDIO-AVANZATA	AVANZATA
POTENZIALE METASTATICO	ELEVATO	BASSO
PROGNOSI	SFAVOREVOLE	FAVOREVOLE
RISPOSTA AL 5-FU	PRESENTE/ASSENTE	ASSENTE
DIFFERENZIAZIONE	BASSO GRADO	ALTO GRADO
ISTOTIPO	ADENOCARCINOMA	MUCOIDE/MIDOLLARE
TIL	ASSENTI	PRESENTI
ALTERAZIONI CROMOSOMICHE	FREQUENTI	RARE
CONTENUTO NUCLEARE DI DNA	ANEUPLOIDE	DIPLOIDE
ALTERAZIONI DI APC, p53, 18q	FREQUENTI	RARE

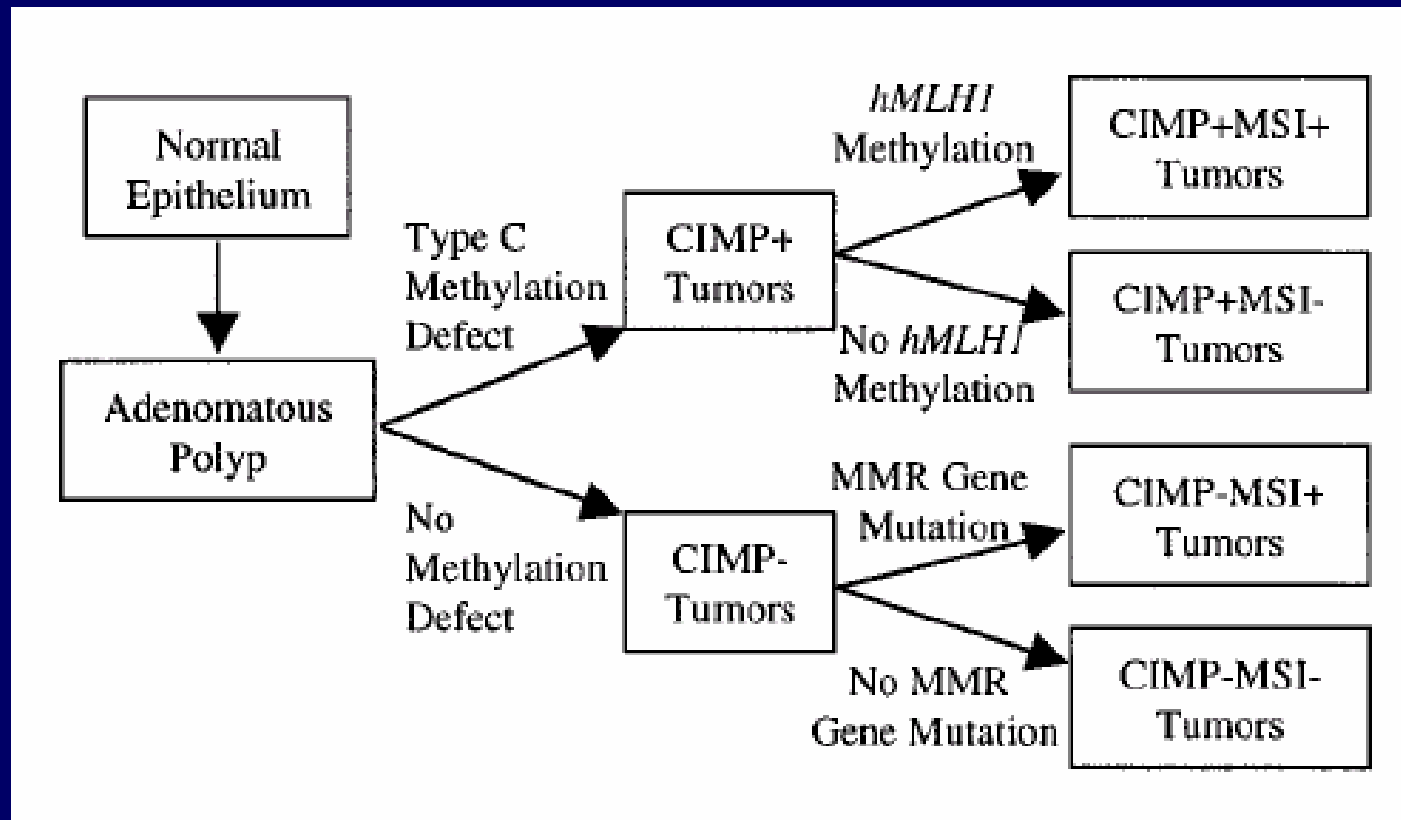
Casistica Anatomia Patologica di Ferrara 1771 Carcinomi colo-rettali



Metilazione e carcinoma coloretto

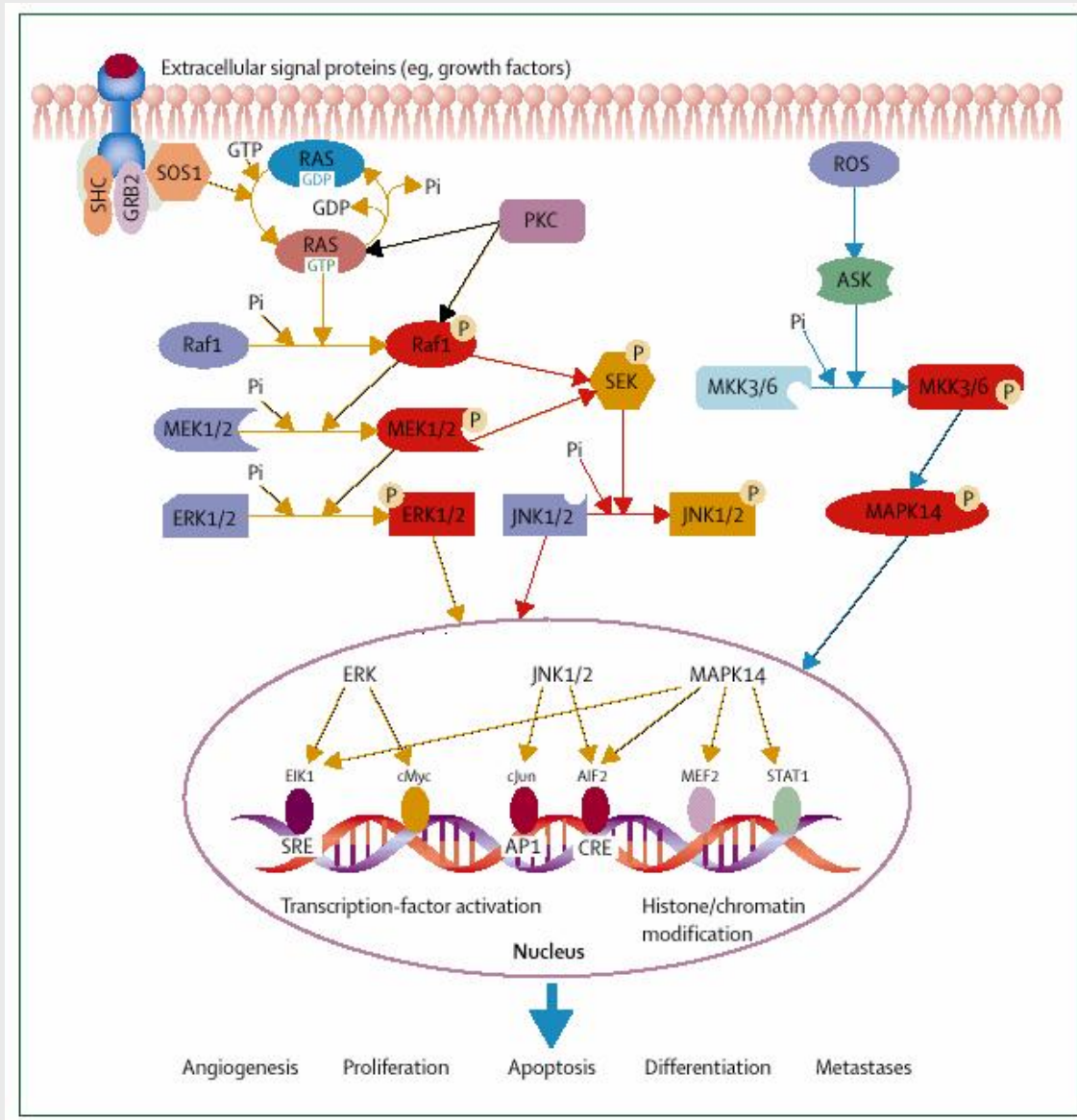


CpG island methylator phenotype (CIMP)

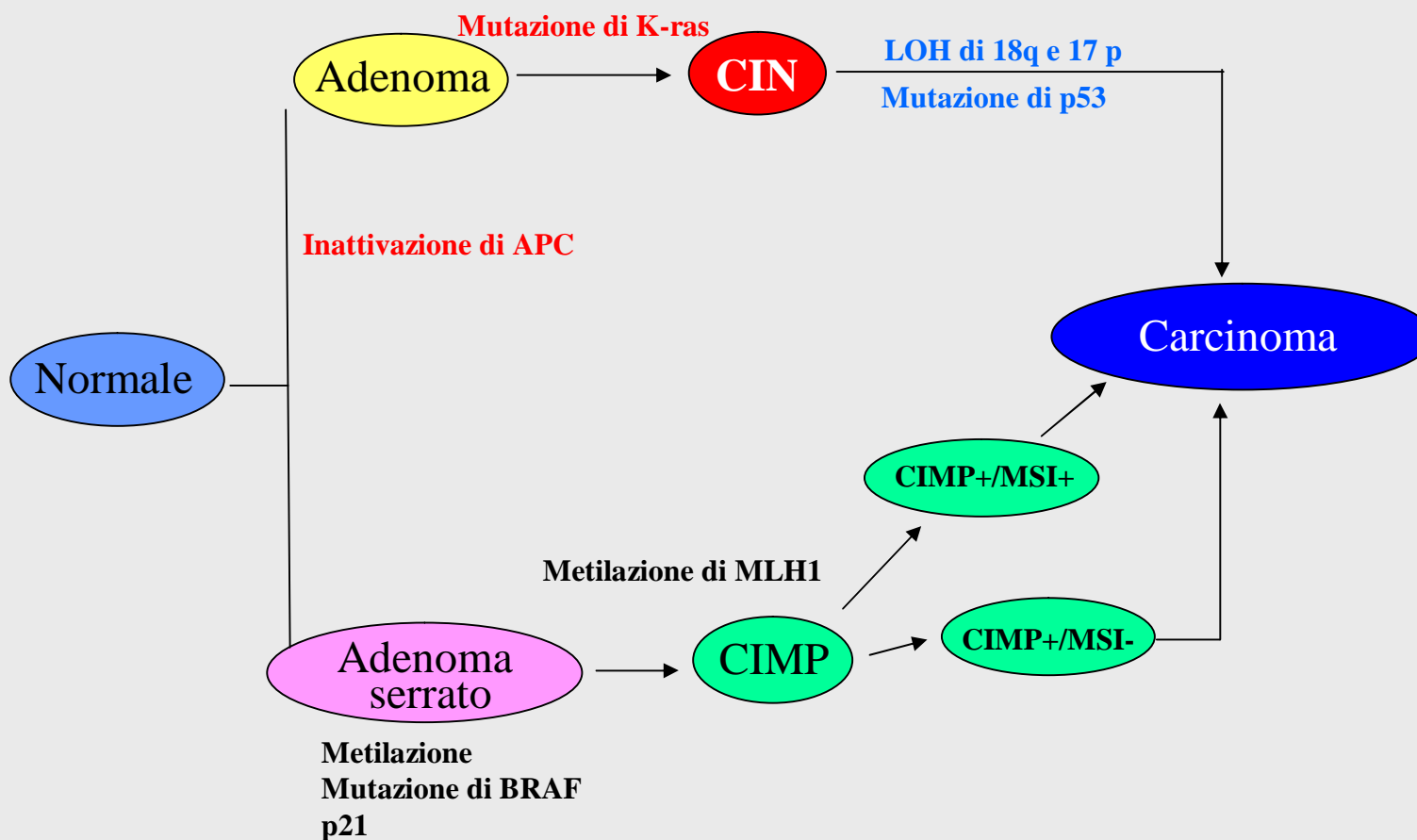


Toyota et al. 1999

MAPK signalling pathways



Sequenza adenoma-carcinoma

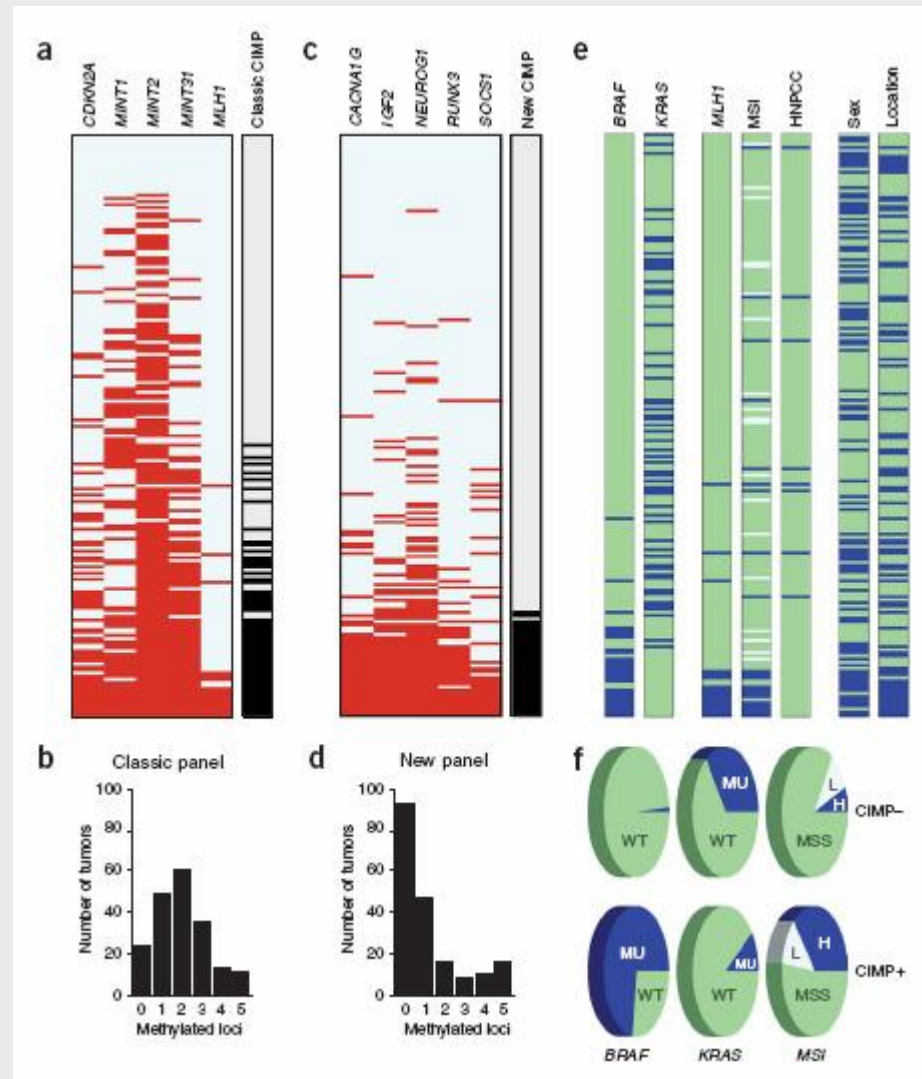


Serrated neoplasia pathway

CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with *BRAF* mutation in colorectal cancer

Daniel J Weisenberger^{1,9}, Kimberly D Siegmund^{2,9}, Mihaela Campan¹, Joanne Young³, Tiffany I Long¹, Mark A Faasse¹, Gyeong Hoon Kang⁴, Martin Widschwendter⁵, Deborah Weener¹, Daniel Buchanan³, Hoey Koh⁶, Lisa Simms⁶, Melissa Barker³, Barbara Leggett⁶, Joan Levine², Myungjin Kim¹, Amy J French⁷, Stephen N Thibodeau⁷, Jeremy Jass⁸, Robert Haile² & Peter W Laird¹

Nature Genetics 2006; 38: 787-793



Nature Genetics 2006; 38: 787-793

Classificazione molecolare del CRC

in base a:
 MSI-status
 Metilazione di MLH1
 Espressione MMRP
 Fenotipo CIMP

ID database	MSI status	CIMP						CIMP	MMRP
		CA	IGF2	NEUROG1	RUN3	SOC51	MLH1		
V05a8	MFI-1	U	-	-	J	U	U	0	MLH1
V05a2	MFI-1	U	-	-	J	U	U	0	MSH2
V05a1	MFI-1	U	-	-	J	U	U	1	MSH2
V0528	MFI-1	0	-	-	J	-	0	1	MLH1
V0529	MFI-1	0	-	-	J	0	1	0	MLH1
V0320	MFI-1	0	-	-	J	0	1	0	MLH1
V0320	MFI-1	1	-	1	J	0	0	2	POS
V0310	MFI-1	1	-	1	J	0	0	2	MSH2
V0316	MFI-1	1	-	-	J	0	1	2	MLH1
V0579	MFI-1	1	-	1	1	0	1	3	MLH1
V0557	MFI-1	1	-	1	1	0	0	4	MLH1
V0570	MFI-1	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V0577	MFI-1	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V0570	MFI-1	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V0570	MFI-1	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V0376	MFI-4	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V0317	MFI-4	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
V037	MFI-4	1	-	1	1	0	1	4	MLH1
#0777	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0750	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0770	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#077	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0771	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0774	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0779	MFI-4	1	-	1	1	-	1	5	MLH1
#0711	MFI-6	11	-	-	1	11	11	0	POS
#0711	MFI-6	11	-	-	1	11	11	0	POS
#0528	MFI-6	U	-	-	J	U	U	0	POS
#0512	MFI-6	U	-	-	J	U	U	0	POS
#0512	MFI-6	U	-	-	J	U	U	0	POS
#0516	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
#0516	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
#0514	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
#0529	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V05a2	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V05a6	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V0510	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V0511	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V0511	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V0515	MFI-6	1	-	-	J	U	U	1	POS
V0510	MFI-6	U	-	-	J	U	U	1	POS
V0518	MFI-6	1	-	1	J	U	U	2	POS
V05a1	MFI-6	U	-	1	J	-	U	2	POS
V05a8	MFI-6	U	-	1	J	-	U	2	POS
V0327	MFI-6	1	-	1	J	0	0	2	POS
V0572	MFI-6	1	-	1	1	0	0	4	POS
V0570	MFI-6	1	-	1	1	0	0	4	POS
V0520	MFI-6	1	-	1	1	0	0	4	POS
V0310	MFI-6	1	-	1	1	0	0	4	POS
V0375	MFI-6	1	-	1	1	-	0	5	POS

MSI-H/CIMP-

MSI-H/CIMP+

MSS/CIMP-

MSS/CIMP+

Classificazione dei polipi serrati

- Polipo iperplastico
 - microvescicolare
 - con prevalenza di cellule caliciformi
 - con scarsa produzione di muco
- Adenoma serrato sessile
- Adenoma serrato tradizionale
- Polipo serrato misto

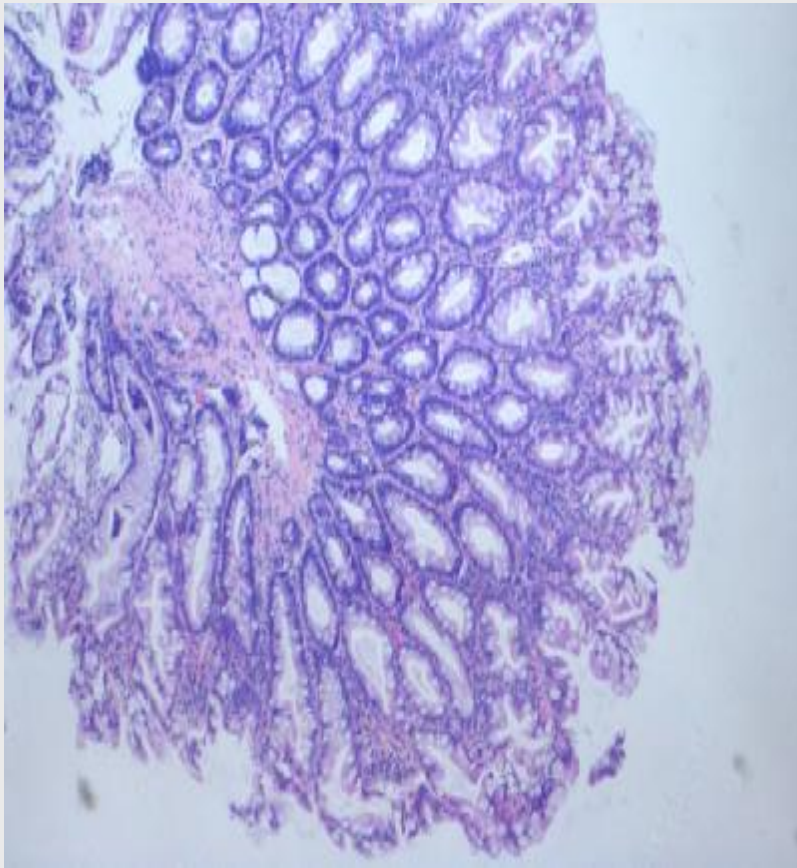
Incidenza, localizzazione e dimensione dei polipi serrati

	n= 414	Prossimale	Distale	<=5 mm
Polipi serrati				
HP goblet cell rich	66 (16%)	32%	68%	92%
HP microvesicular	54 (13%)	26%	74%	78%
SSA	36 (9%)	75%	25%	36%
TSA	3 (0,7%)	66%	33%	33%
MP	7 (1,7%)	57%	43%	43%
Adenomi				
Tubulari	237 (57%)	74%	26%	78%
Tubulo-villosi	11 (2,7%)	55%	45%	0

Serie consecutiva di 190 pazienti sottoposti a colonscopia (cromoendoscopia con magnificazione)

Spring et al. 2006, modificata

Polipo iperplastico

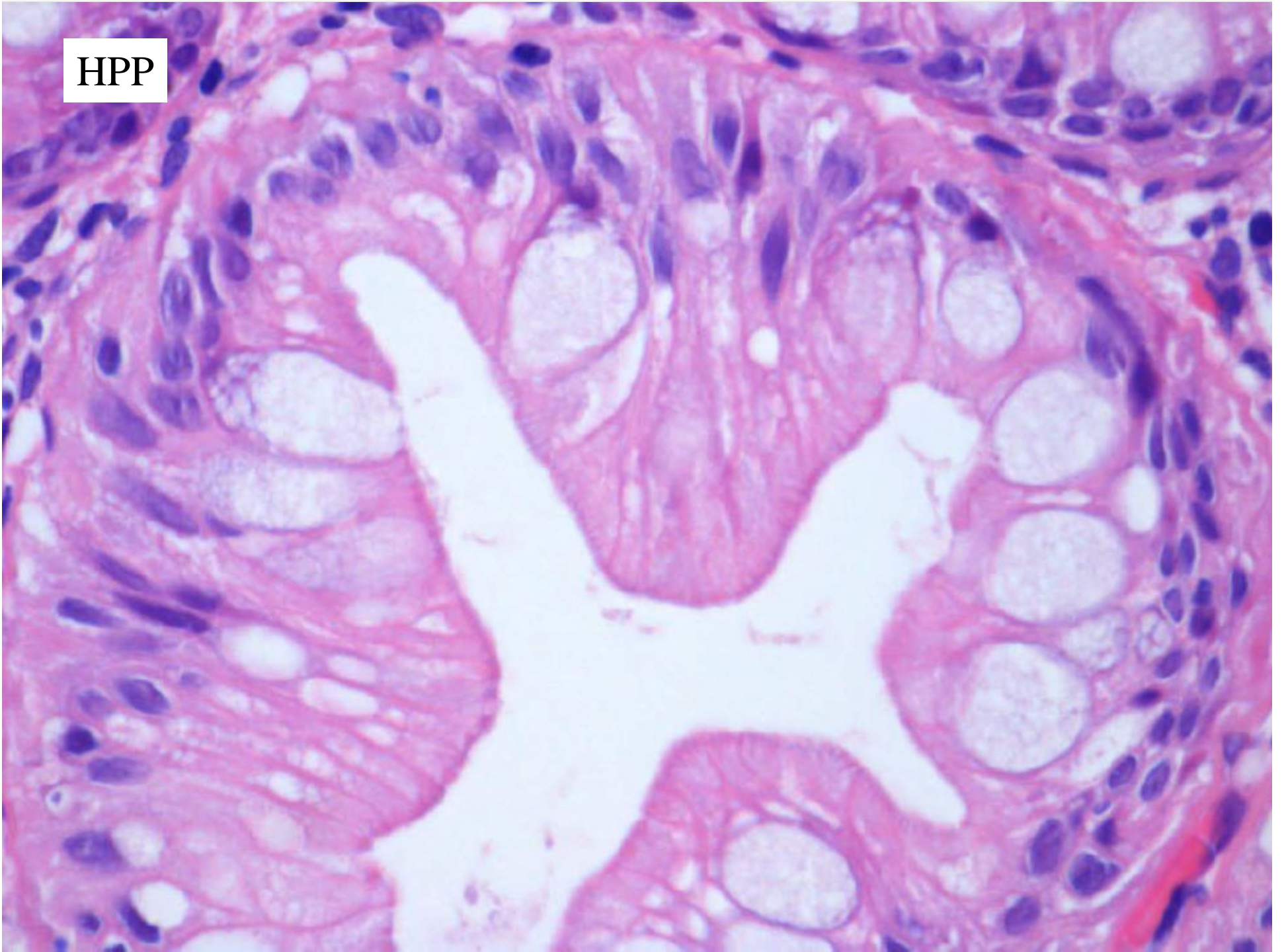


- Piccole lesioni sessili
- Colon distale e retto
- Cripte non ramificate
- Compartimento proliferativo alla base
- Dilatazione e serrazione nella porzione superiore

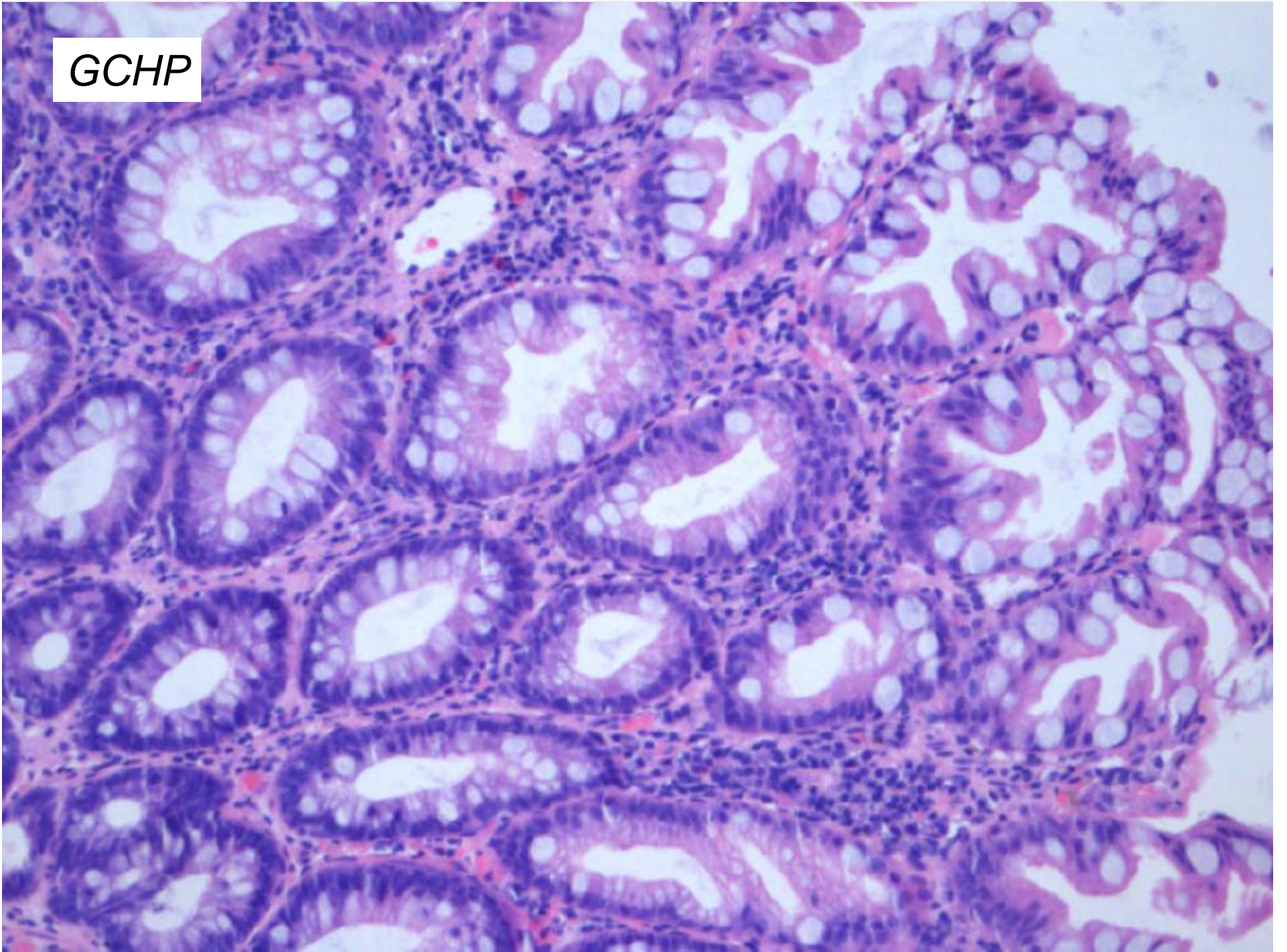
HP – Caratteristiche istologiche

- Ghiandole regolari non ramificate che si dilatano progressivamente verso la superficie
- Compartimento proliferativo, cellule immature e mitosi nella porzione basale
- Serrazione nella porzione superiore delle cripte
- Si distinguono tre sottotipi:
 - **Microvescicolare**, con serrazione più evidente, muco in microvescicole e rare cellule caliciformi
 - **A cellule caliciformi**, con serrazione modesta, numerose cellule caliciformi, molto più frequente nel colon sinistro e retto
 - **A scarsa produzione di muco**, raro, sempre localizzato nel colon sinistro e retto, con serrazione evidente ed ipercromasia nucleare

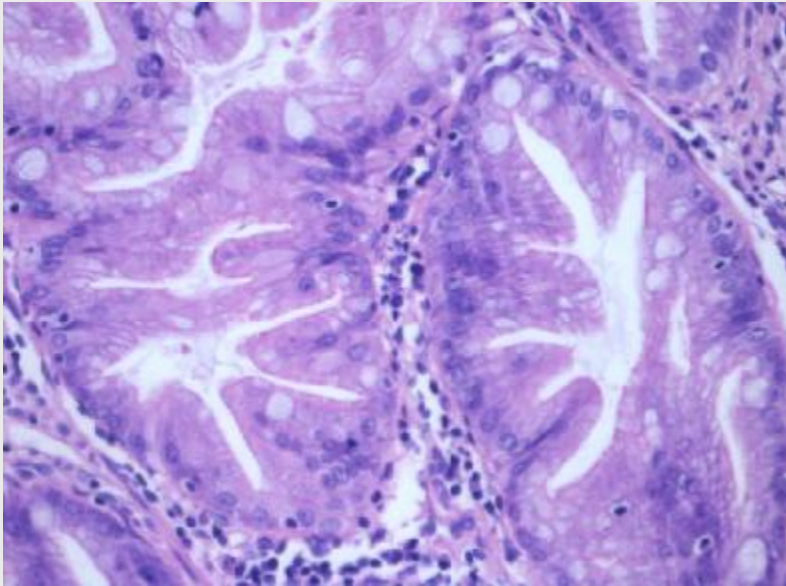
HPP



GCHP



Adenoma serrato sessile

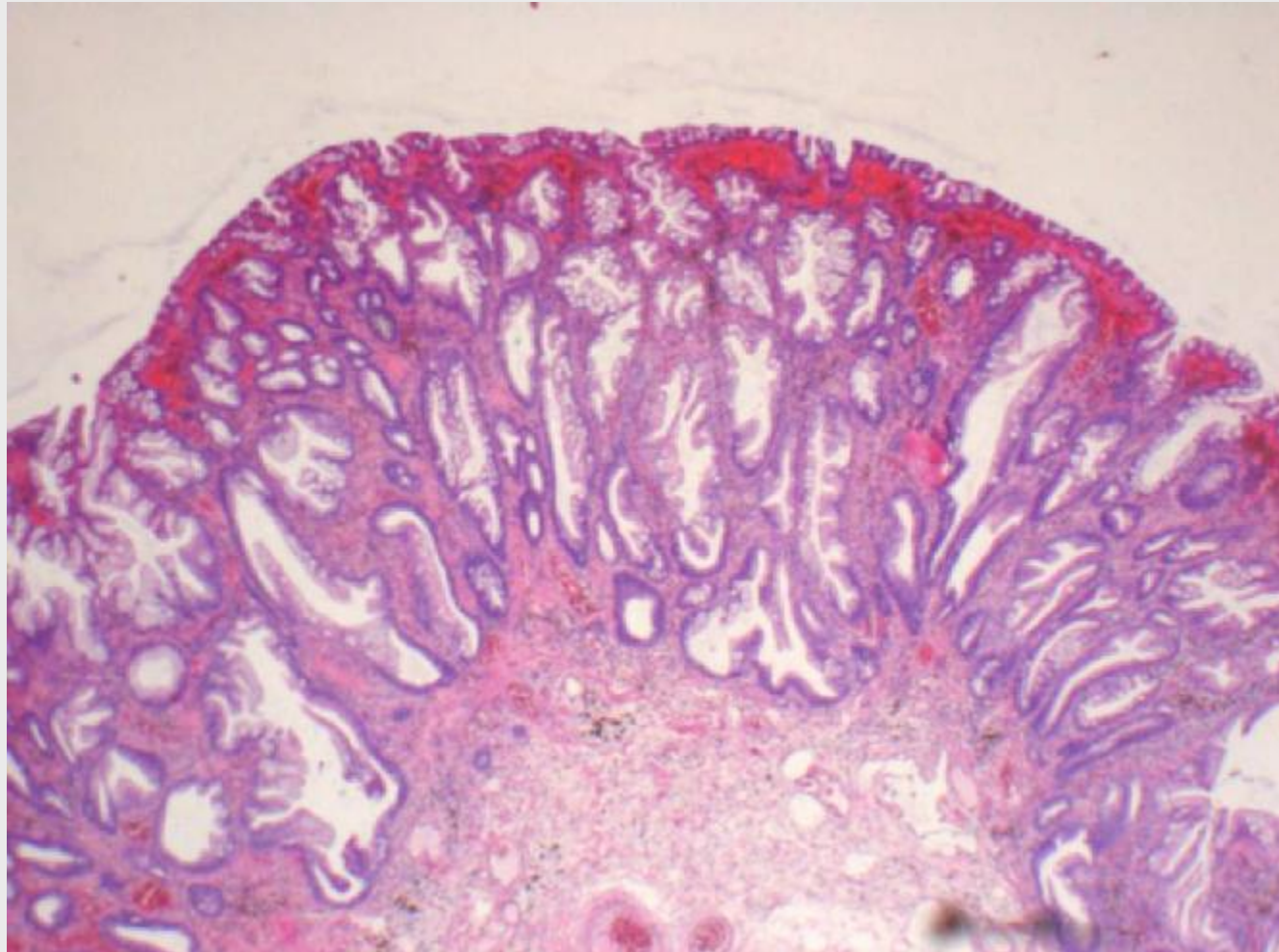


- Colon prossimale
- Dimensioni maggiori del polipo iperplastico
- Sessile e scarsamente rilevato
- Displasia architetturale
- Assenza di atipia citologica
- Denominazioni alternative:
 - Sessile serrated polyp
 - Serrated polyp with abnormal proliferation

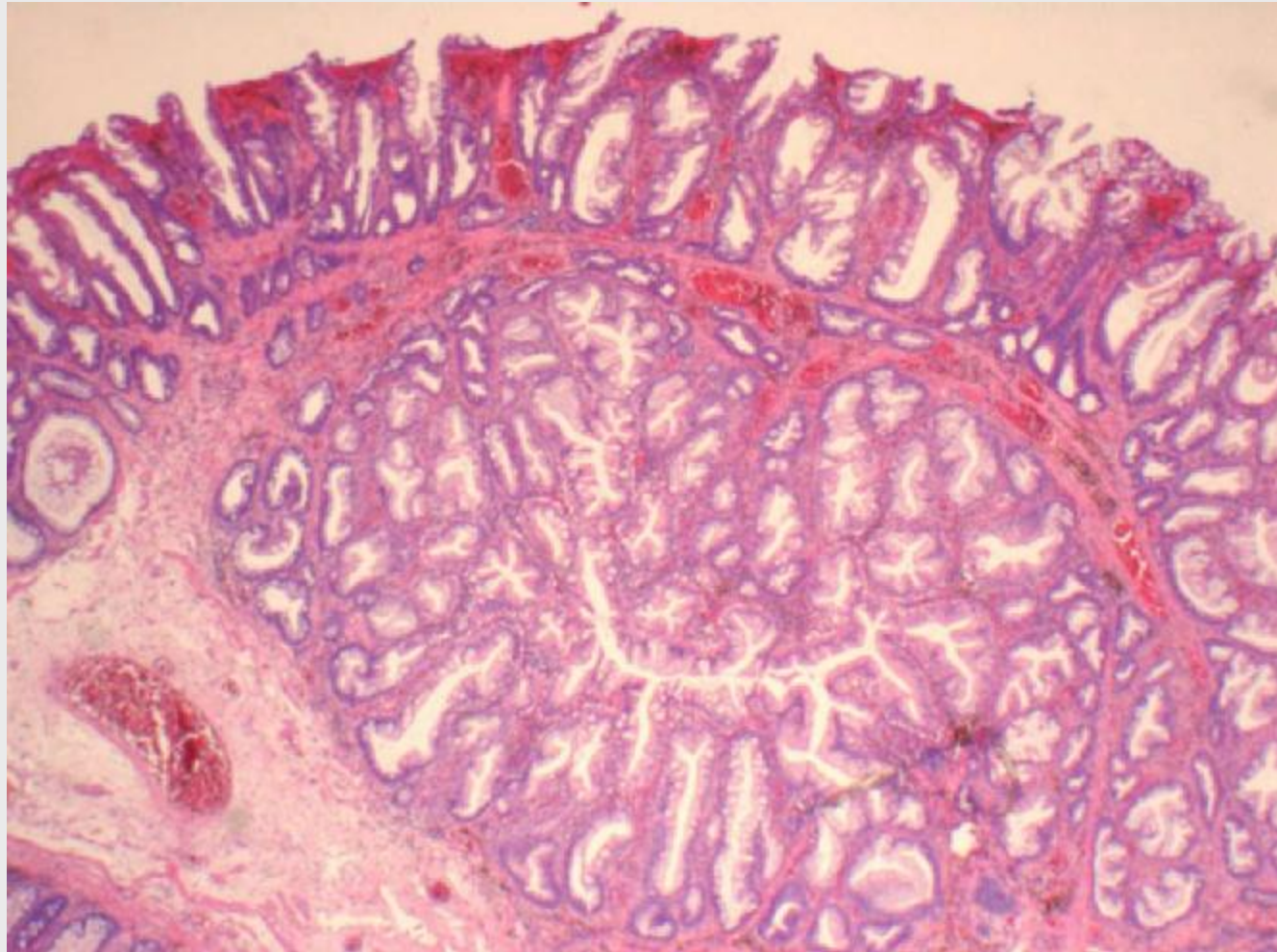
SSA - Caratteristiche istologiche

- **Alterazioni architettrali**
 - Architettura più complessa e meno organizzata rispetto ai HP
 - Ramificazione, dilatazione della porzione basale ed orizzontalizzazione delle cripte
 - Erniazioni ghiandolari attraverso la muscolaris mucosae
- **Aspetti dismaturativi**
 - Presenza di cellule mature con fenotipo caliciforme o foveolare e di serrazione nella porzione basale delle cripte
 - Spostamento verso l'alto del compartimento proliferativo con mitosi nella parte superiore delle cripte
 - Asimmetria maturativa
- **Altri aspetti**
 - Presenza di piccoli focolai di pseudostratificazione e di modificazione eosinofila dell'epitelio superficiale
 - Alterazioni nucleari (disegno cromatinico aperto, piccoli nucleoli prominenti, irregolarità del contorno nucleare)
 - Cellule caliciformi distrofiche
 - Abbondante muco nel lume ghiandolare
 - Assenza di cellule neuroendocrine
 - Aree indistinguibili da HPMV

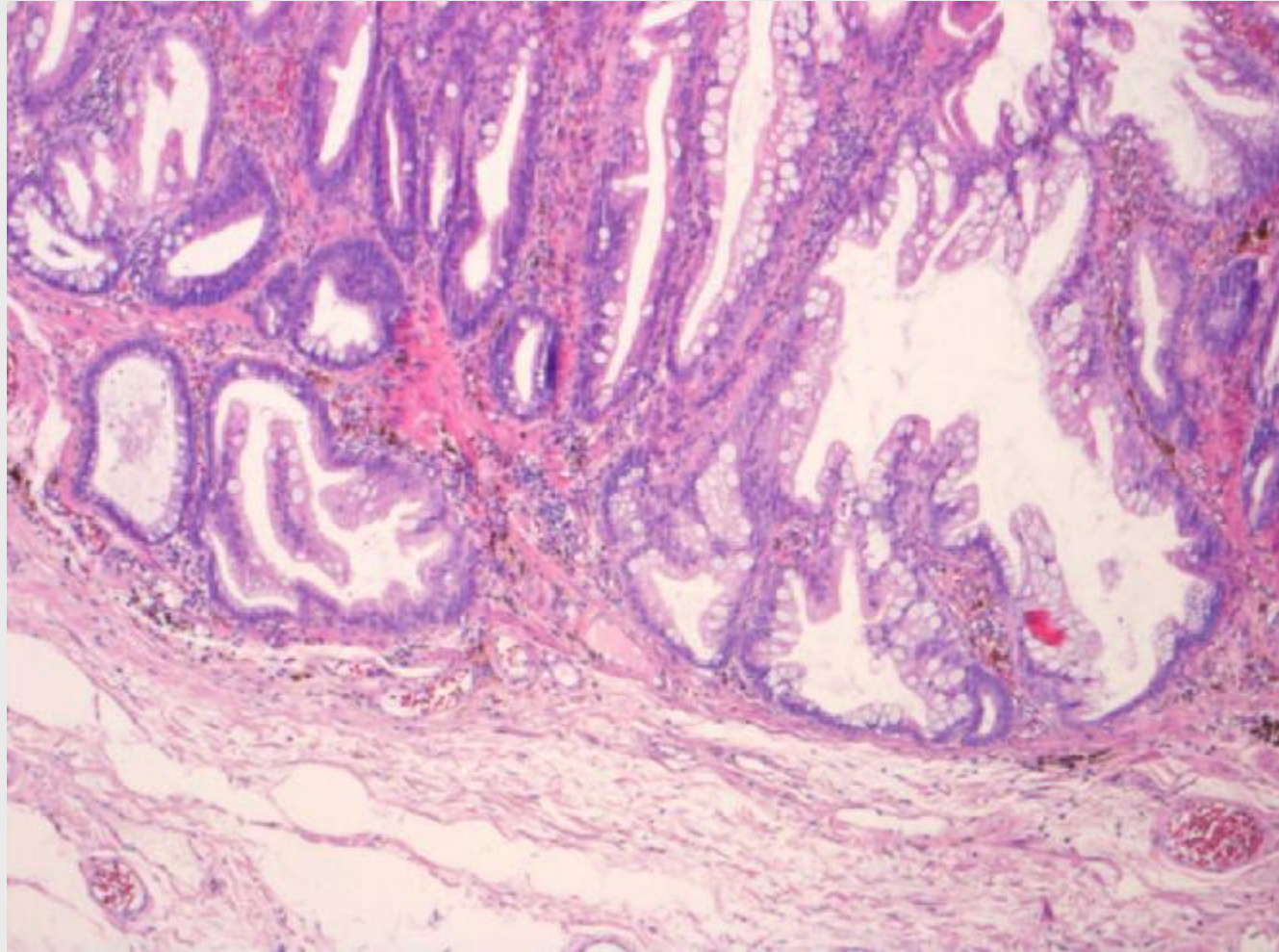
Adenoma serrato sessile



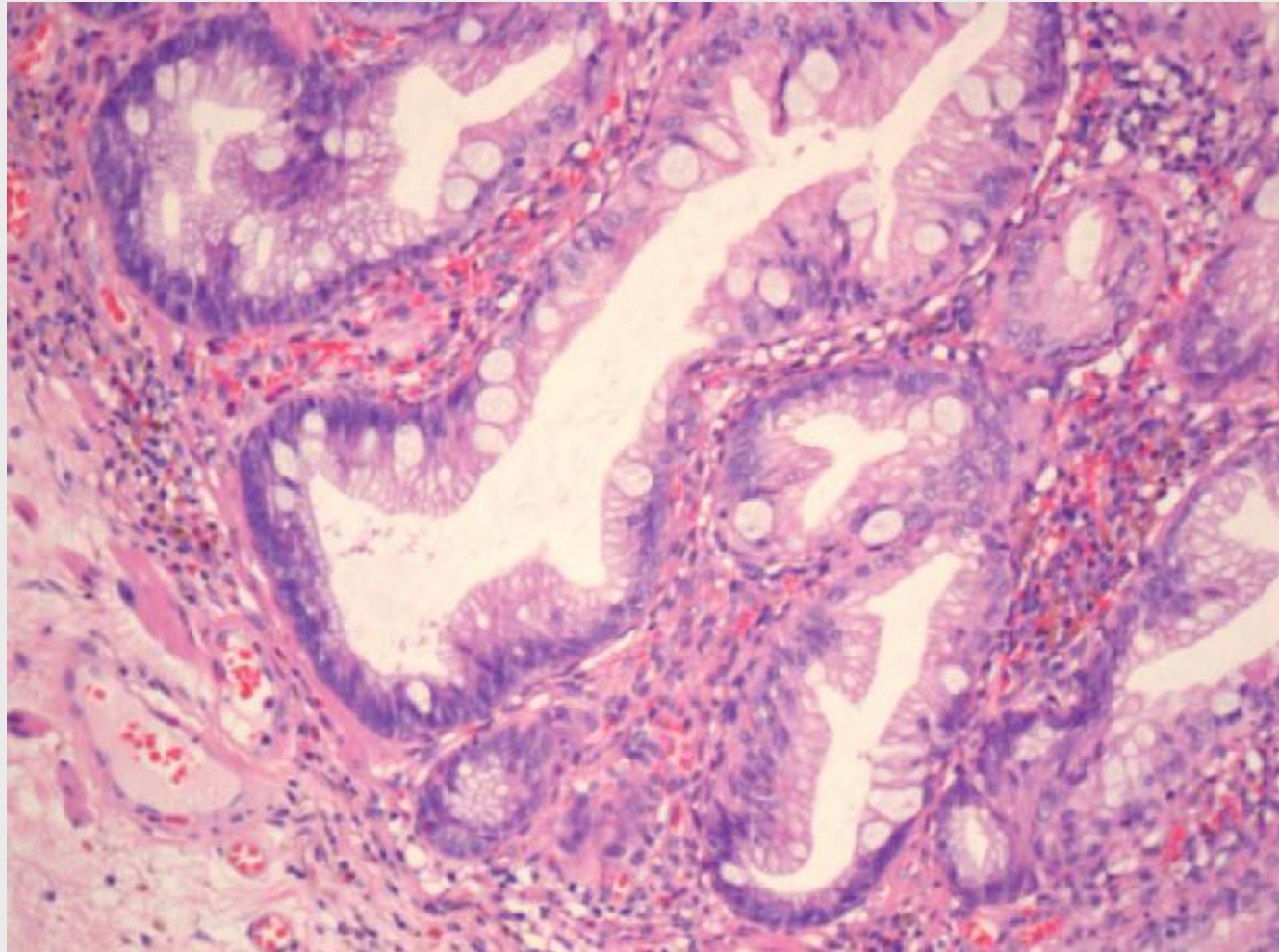
Adenoma serrato sessile



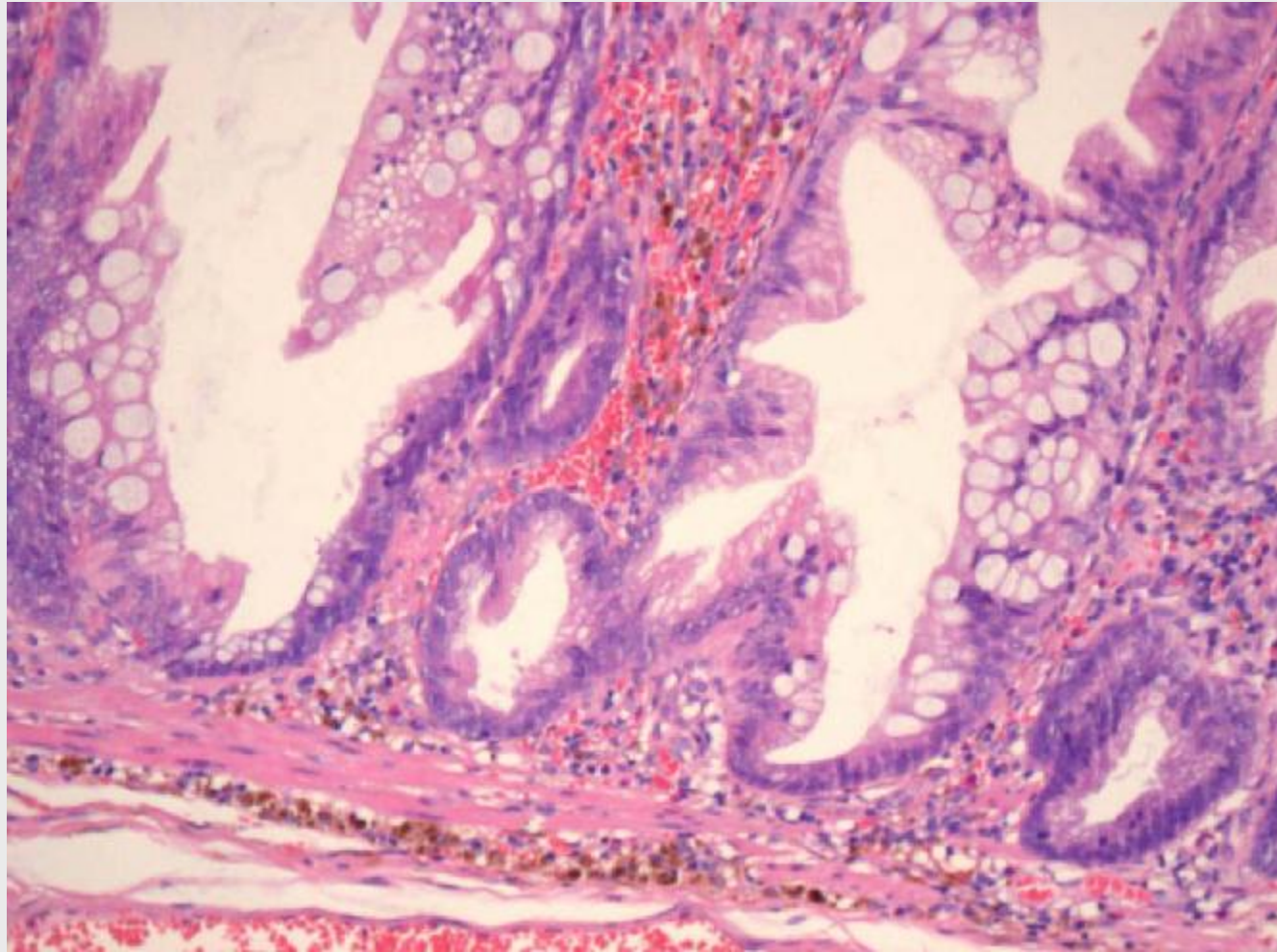
Adenoma serrato sessile



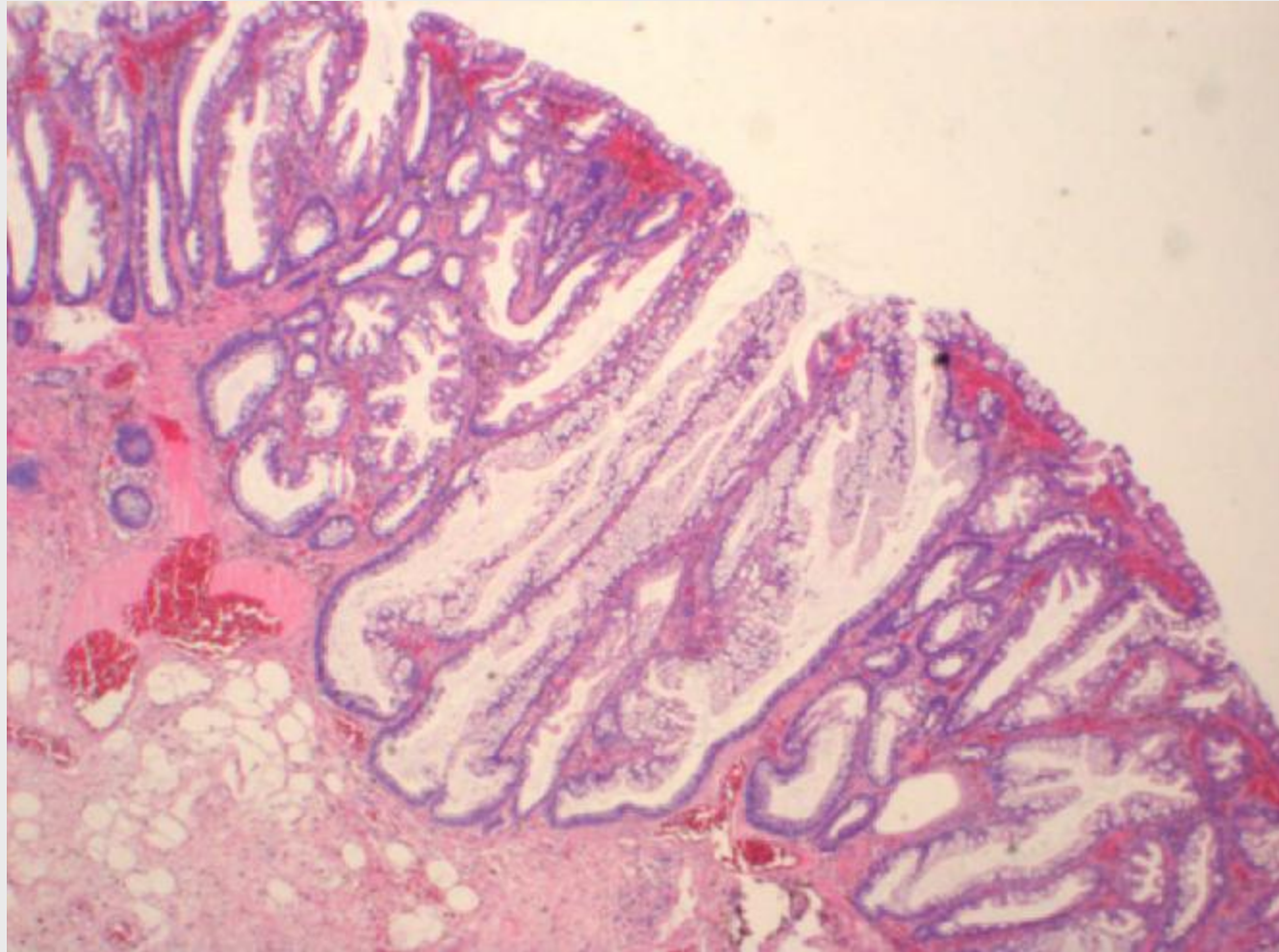
Adenoma serrato sessile



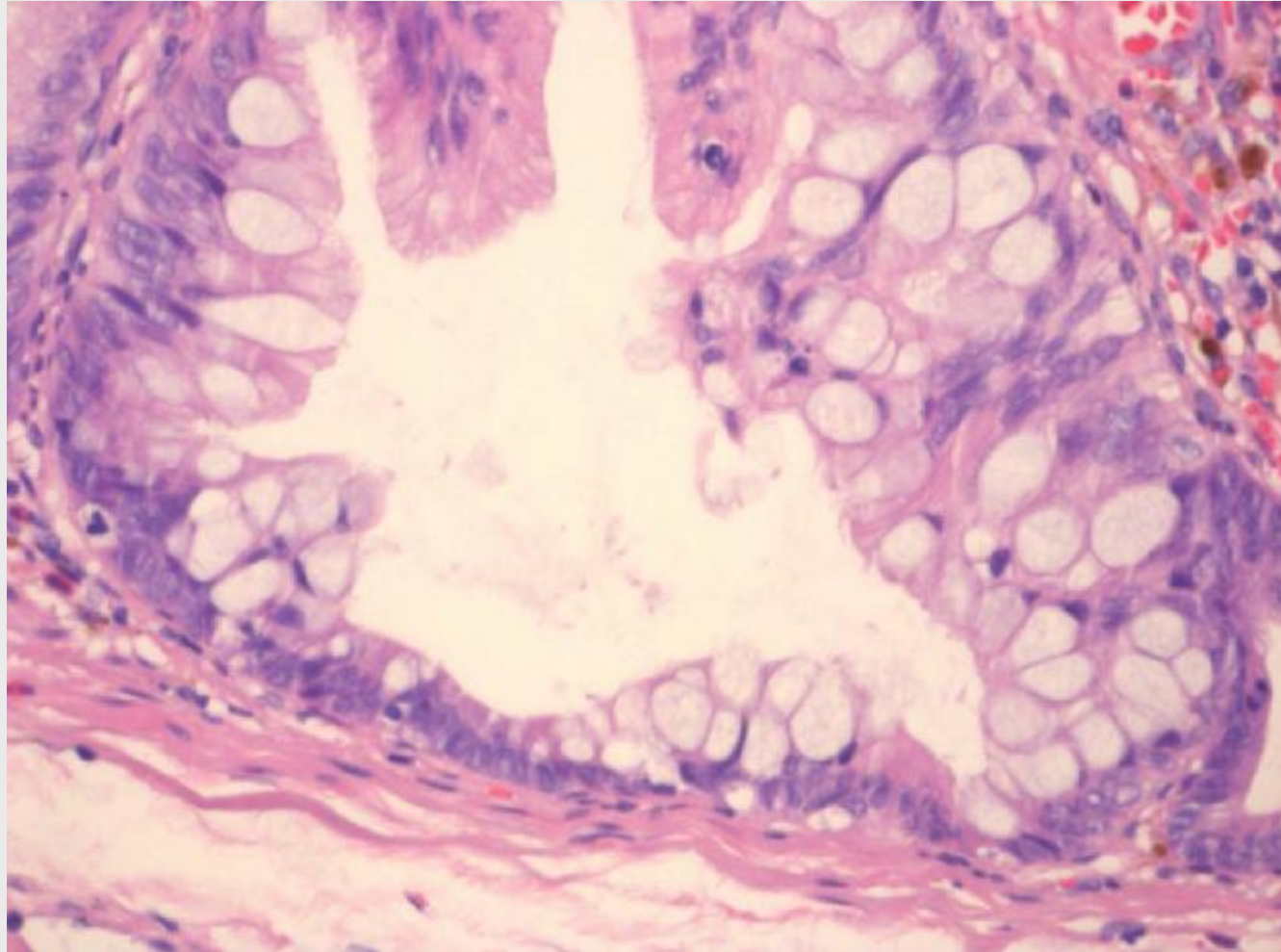
Adenoma serrato sessile



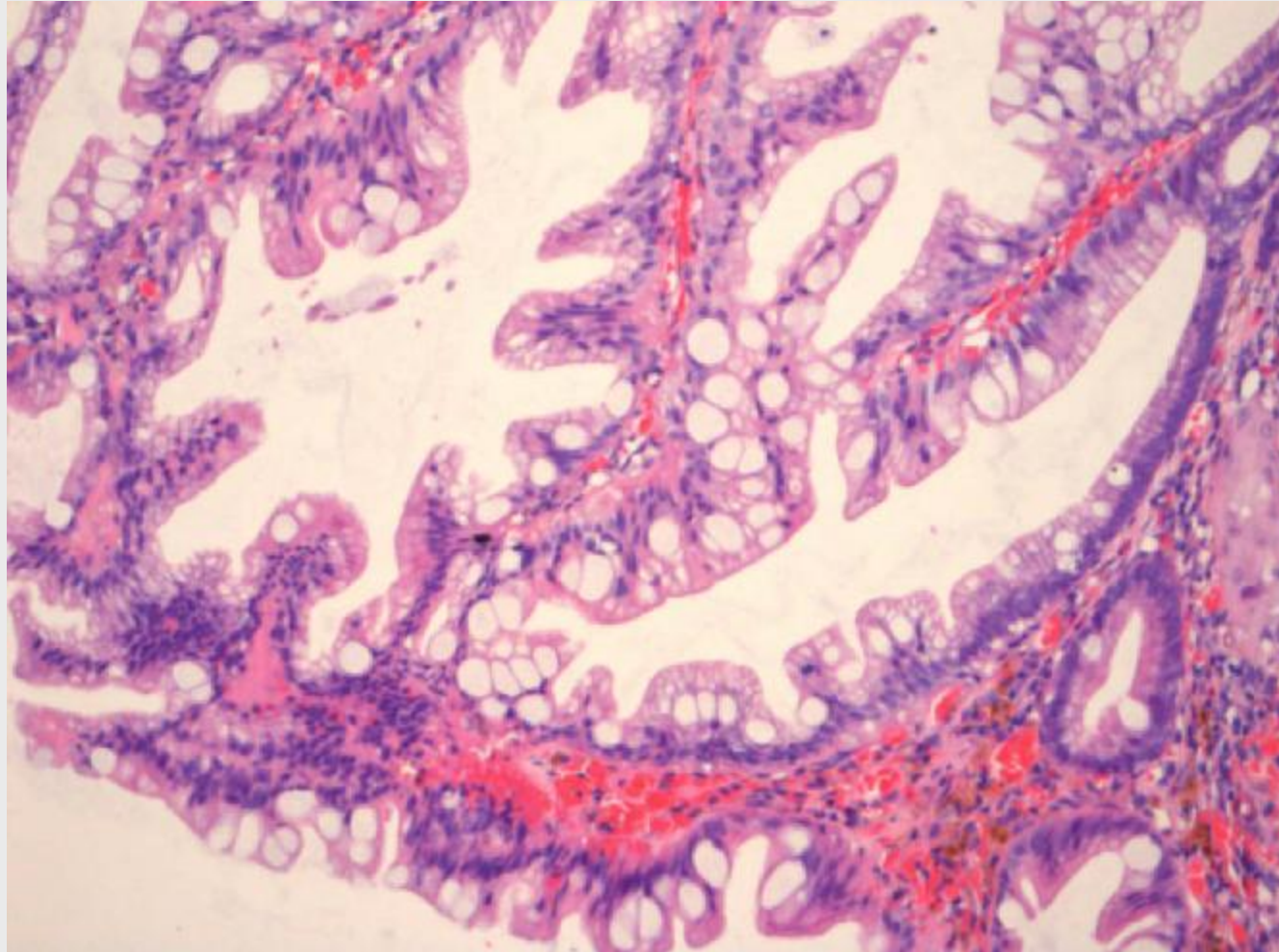
Adenoma serrato sessile



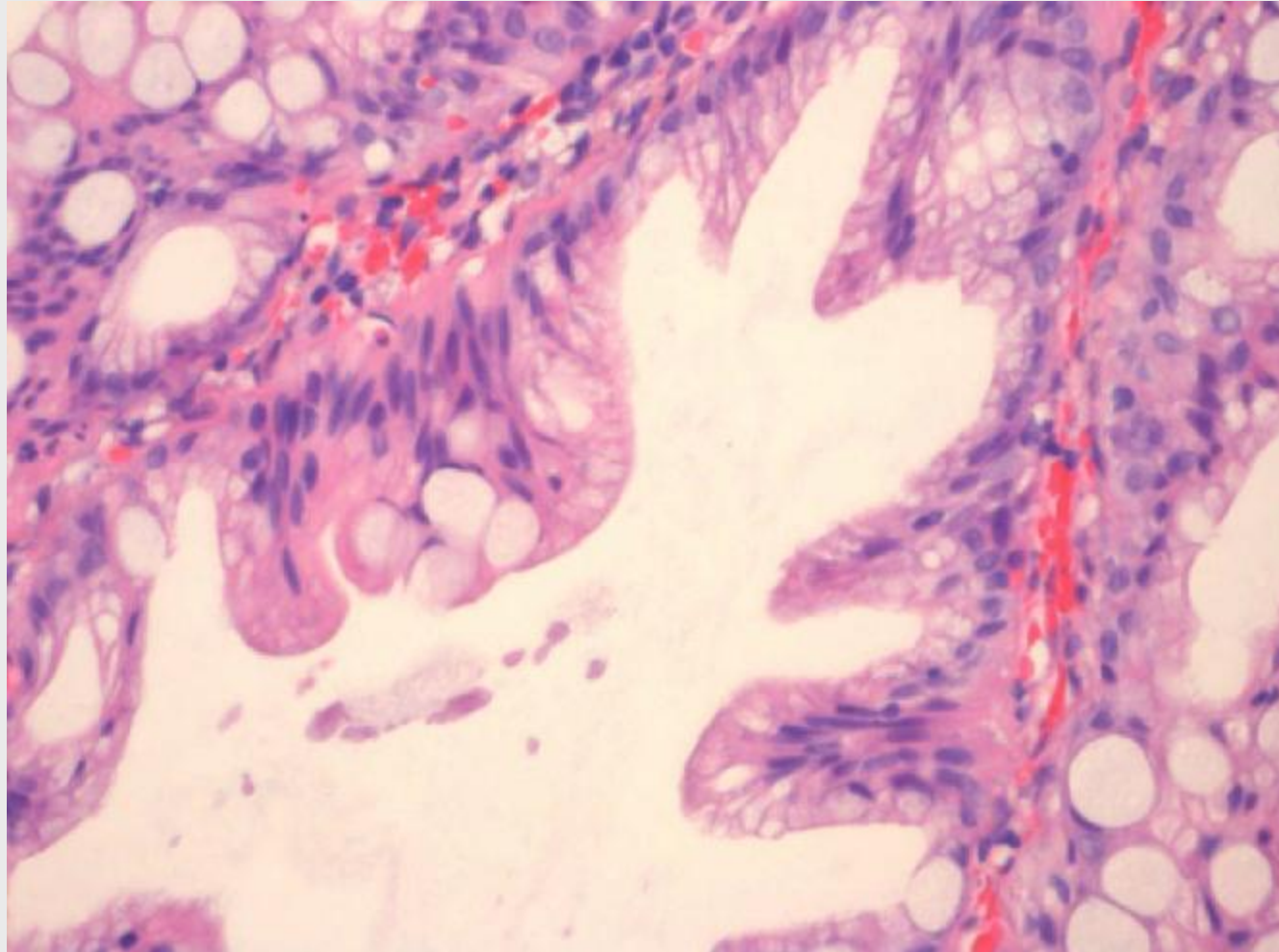
Adenoma serrato sessile



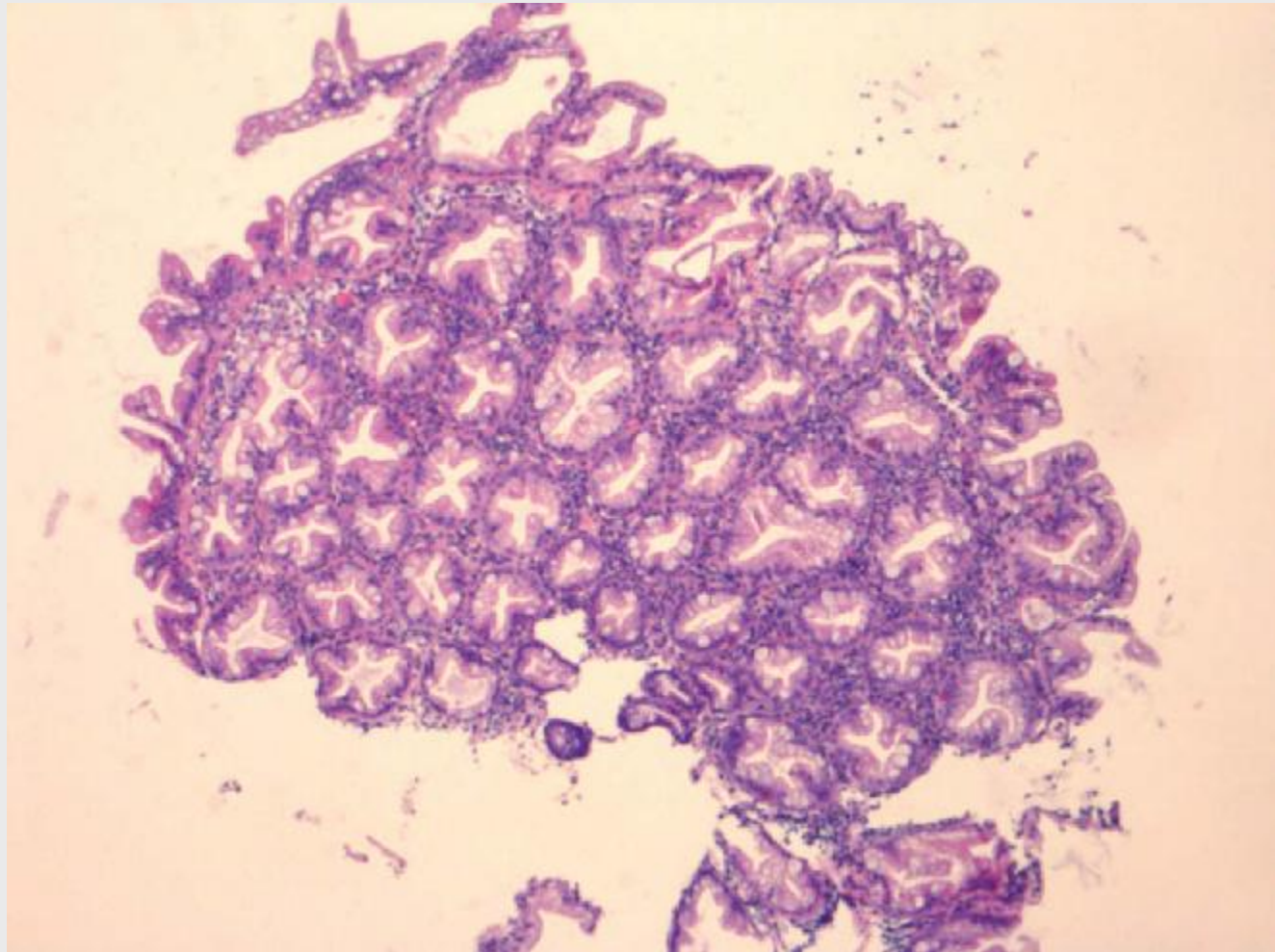
Adenoma serrato sessile



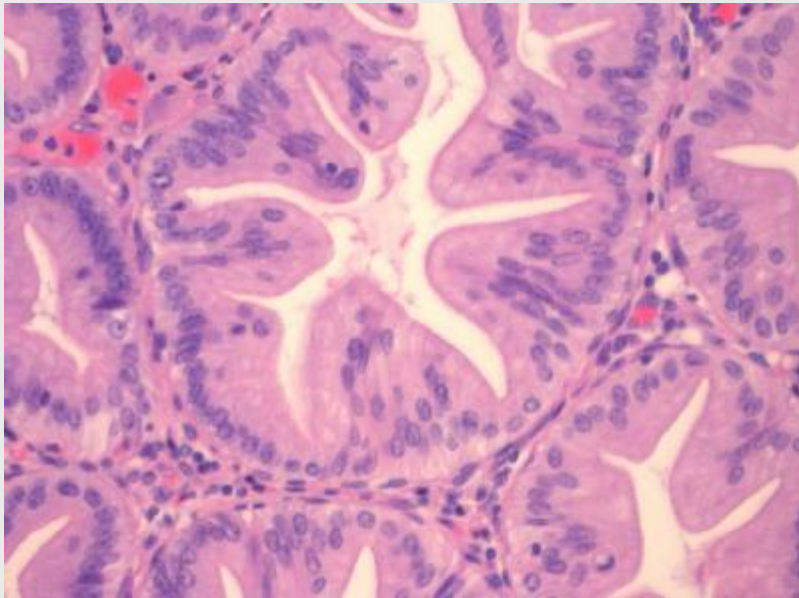
Adenoma serrato sessile



Polipo serrato sessile (probabile polipo iperplastico)



Adenoma serrato tradizionale

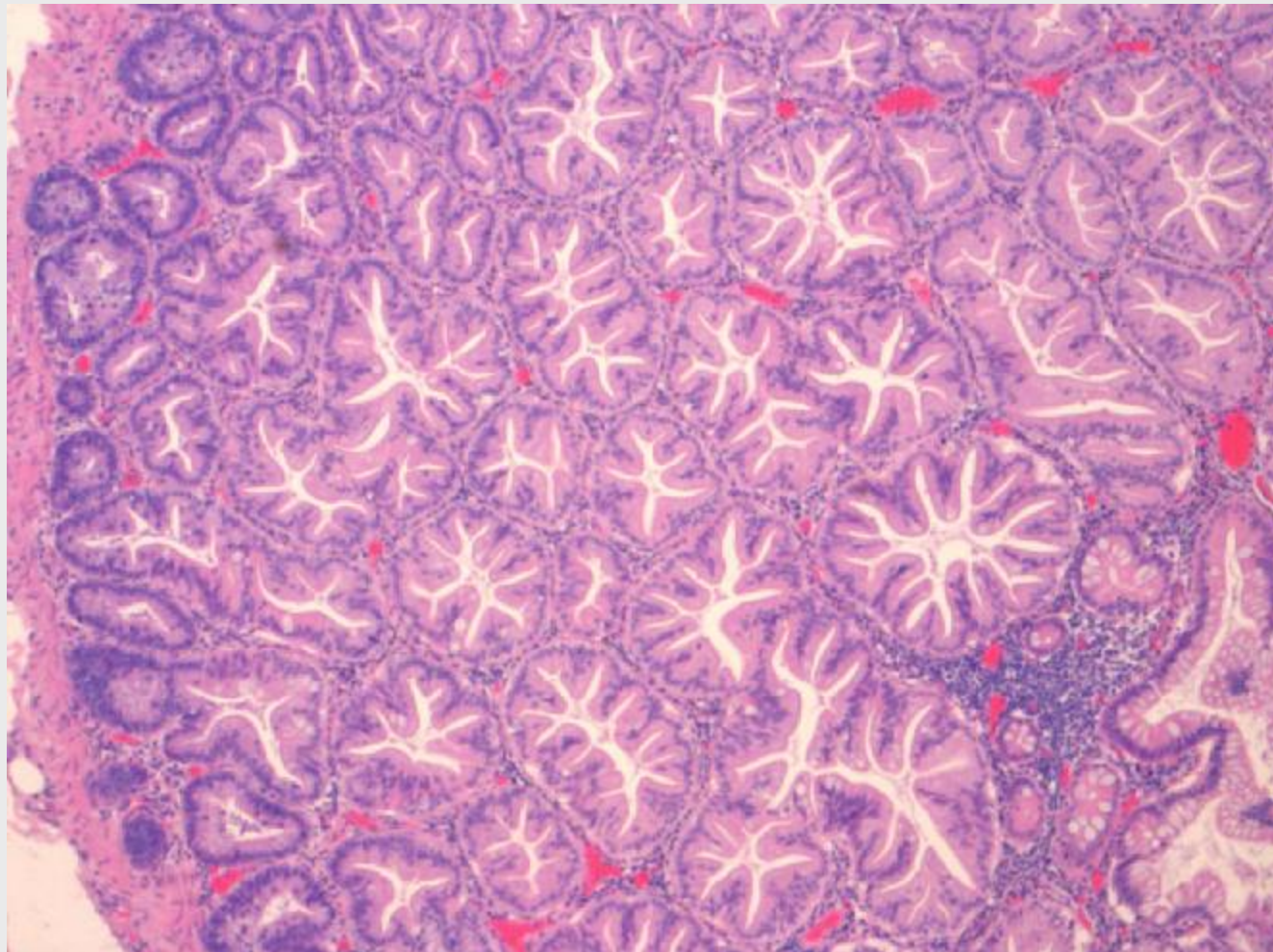


- Colon distale
- Dimensioni maggiori dei HP e SSA
- Peduncolato e villosa
- Displasia architetturale
- Displasia citologica
- Eosinofilia citoplasmatica

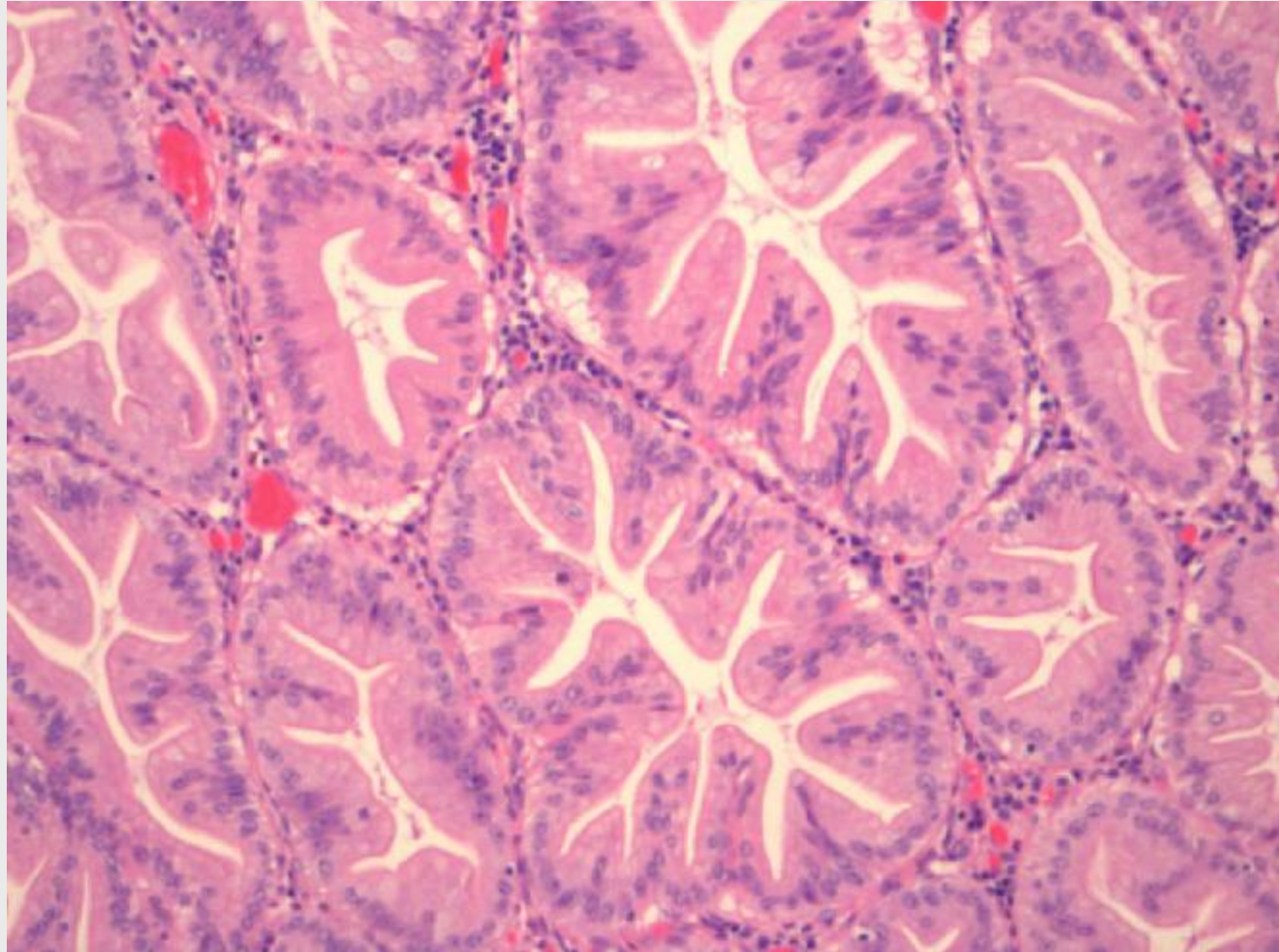
TSA – Caratteristiche istologiche

- Struttura villosa, architettura complessa con serrazione prominente
- Principalmente composto da cellule colonnari con citoplasma eosinofilo, nucleo centrale allungato, ipercromico
- Modesta pseudostratificazione nucleare
- Micropapille superficiali con nuclei molto allungati
- Mitosi rare (basso numero di cellule positive con MIB1)
- Basso numero di cellule caliciformi, ma sono descritti casi con numerose cellule caliciformi

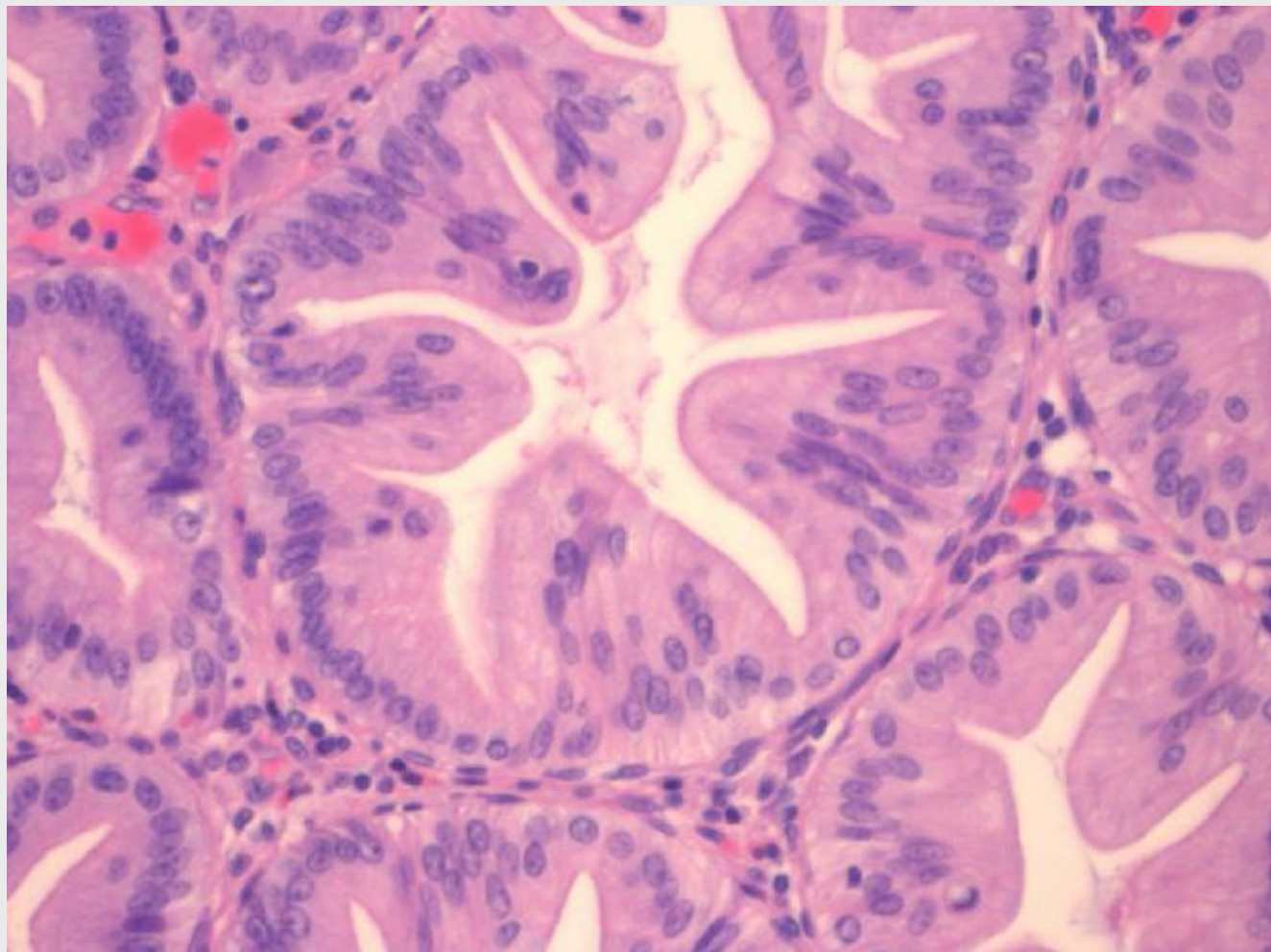
Adenoma serrato tradizionale



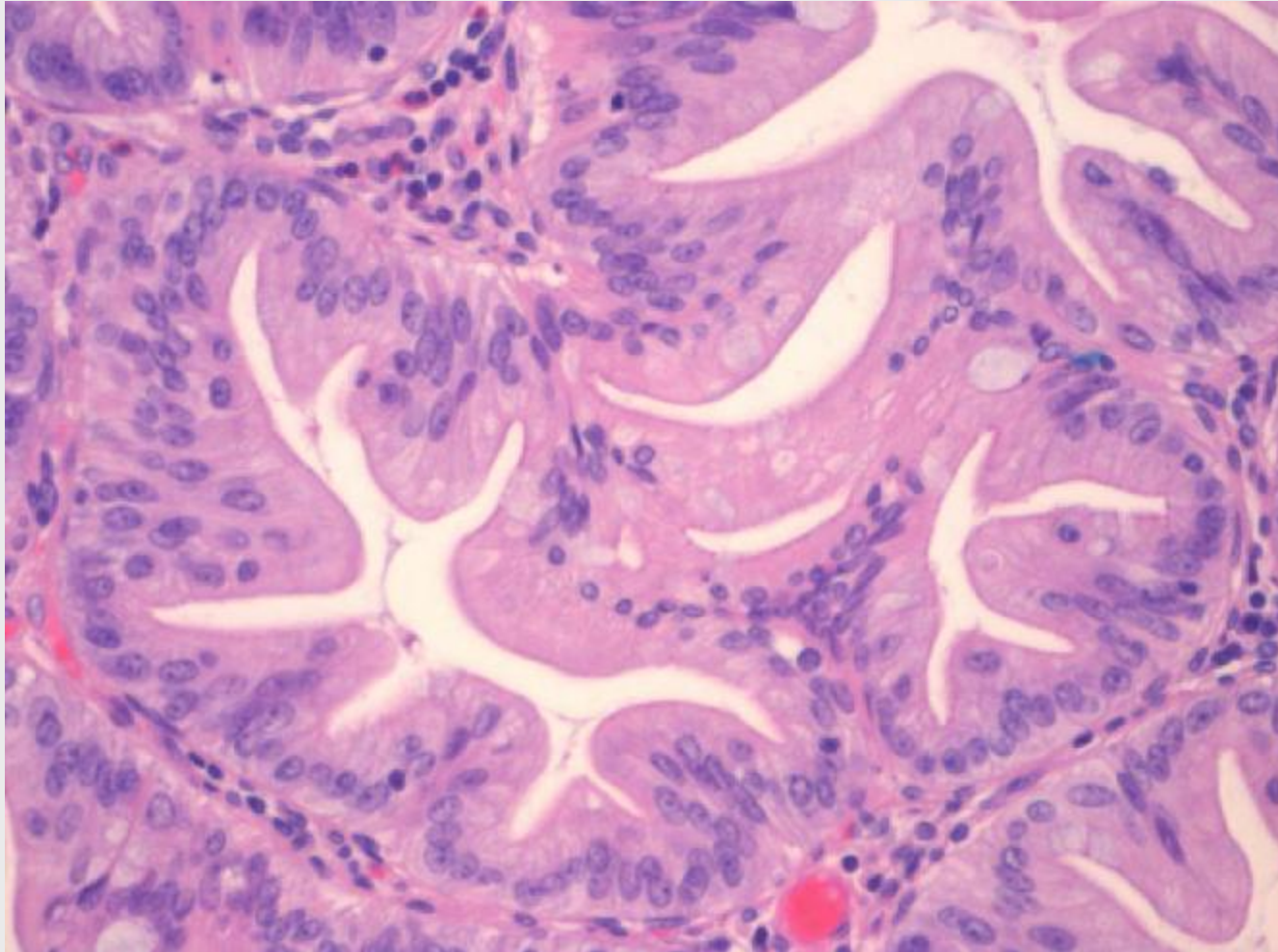
Adenoma serrato tradizionale



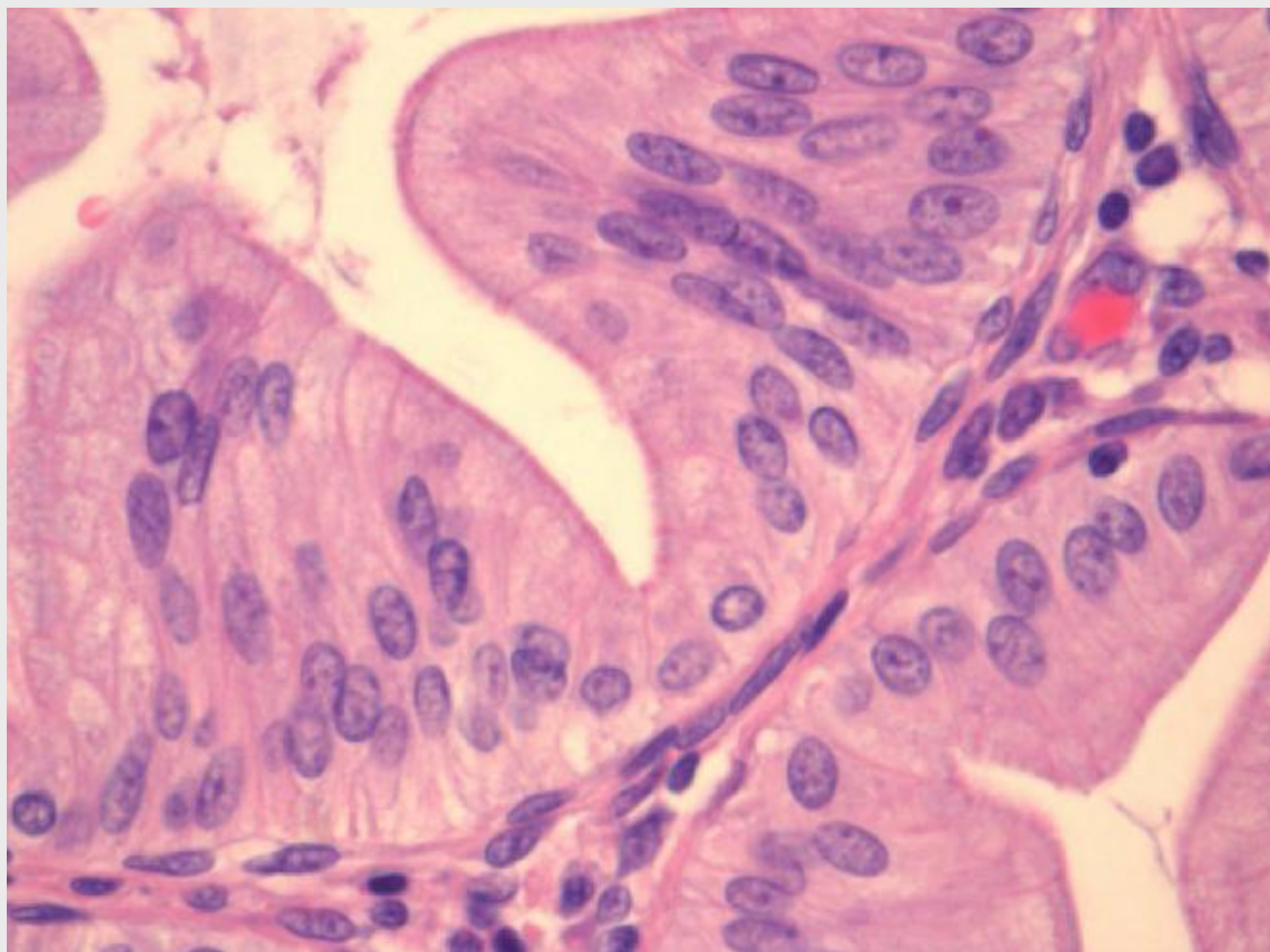
Adenoma serrato tradizionale



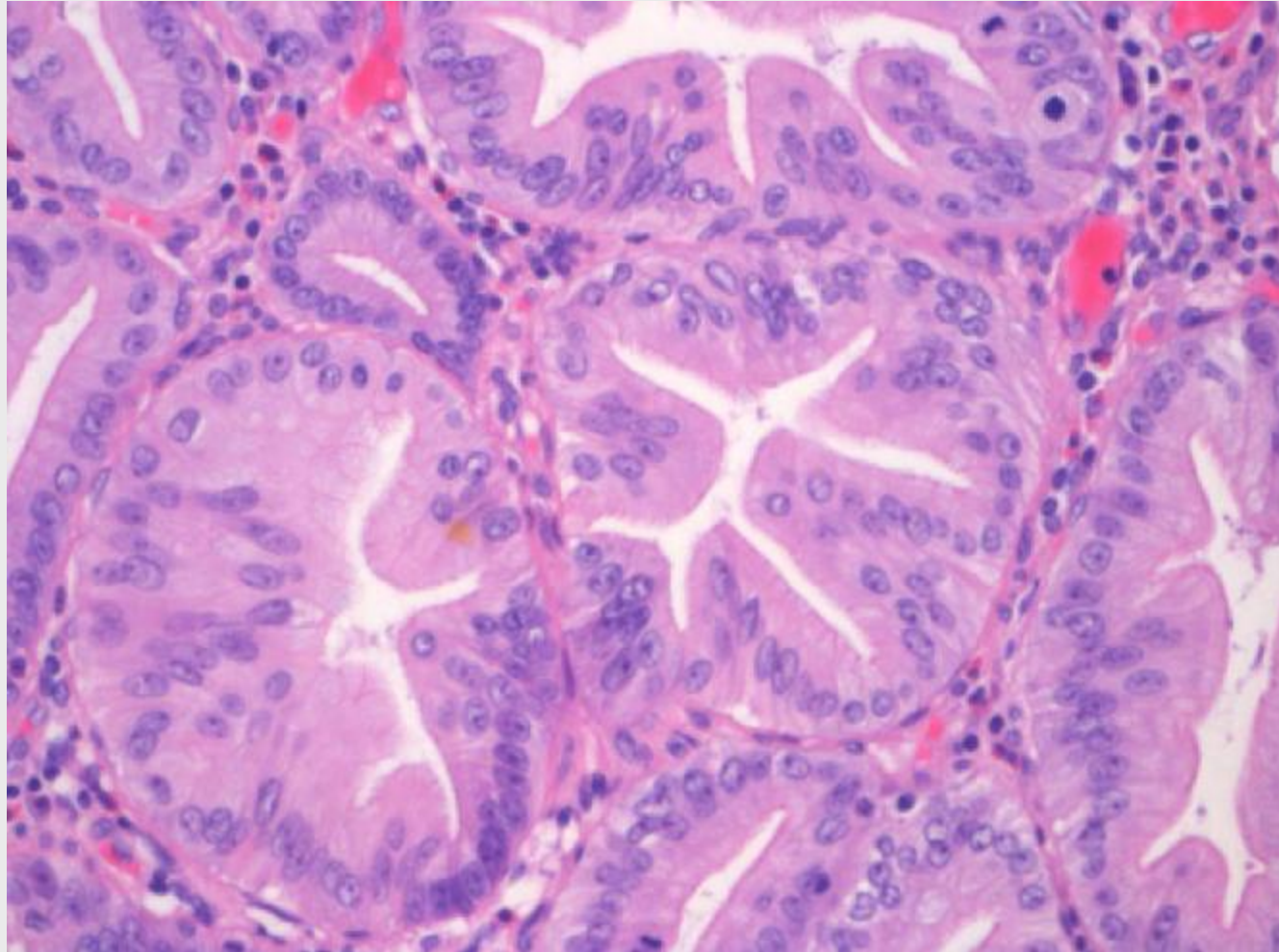
Adenoma serrato tradizionale



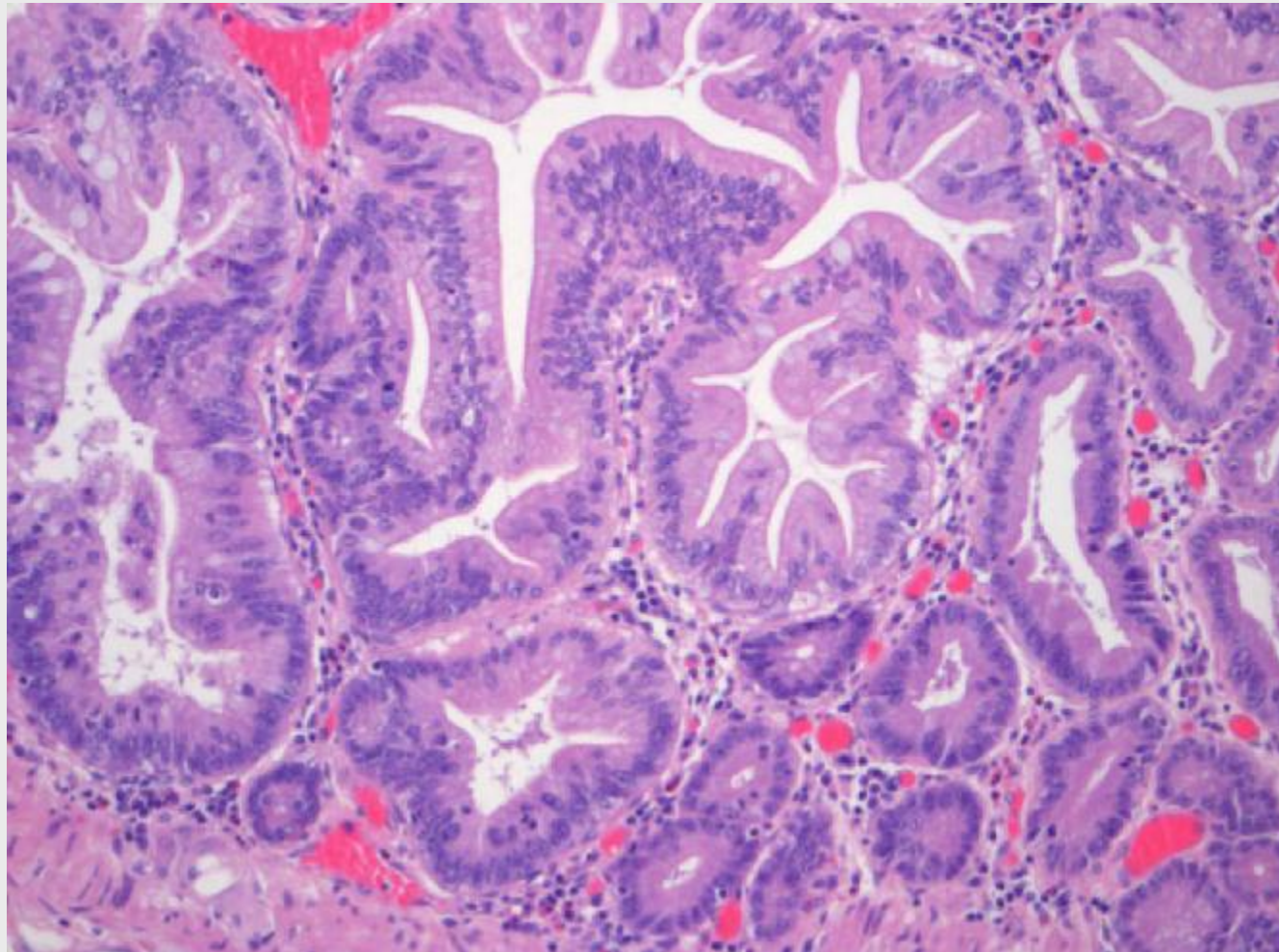
Adenoma serrato tradizionale



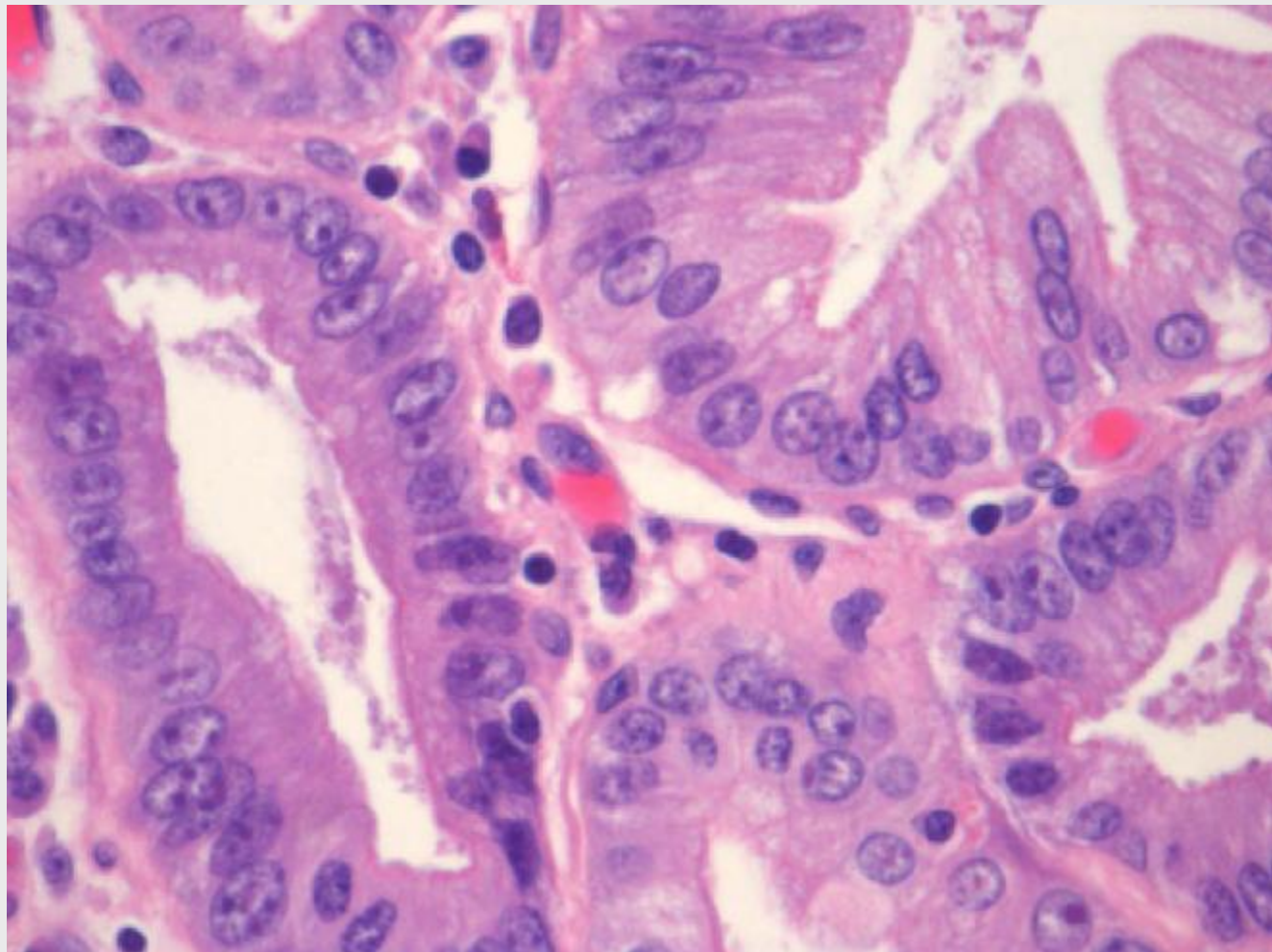
Adenoma serrato tradizionale



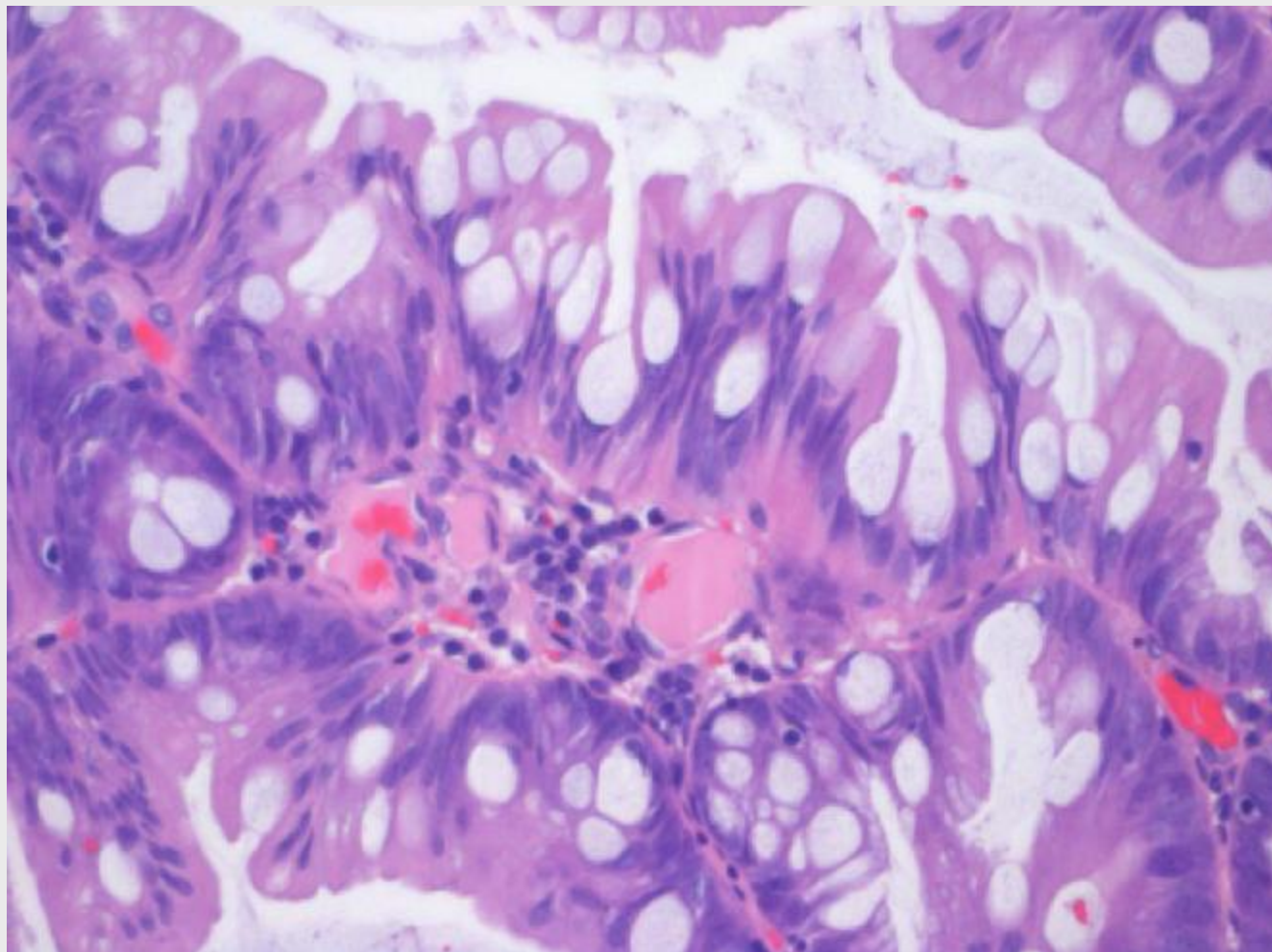
Adenoma serrato tradizionale

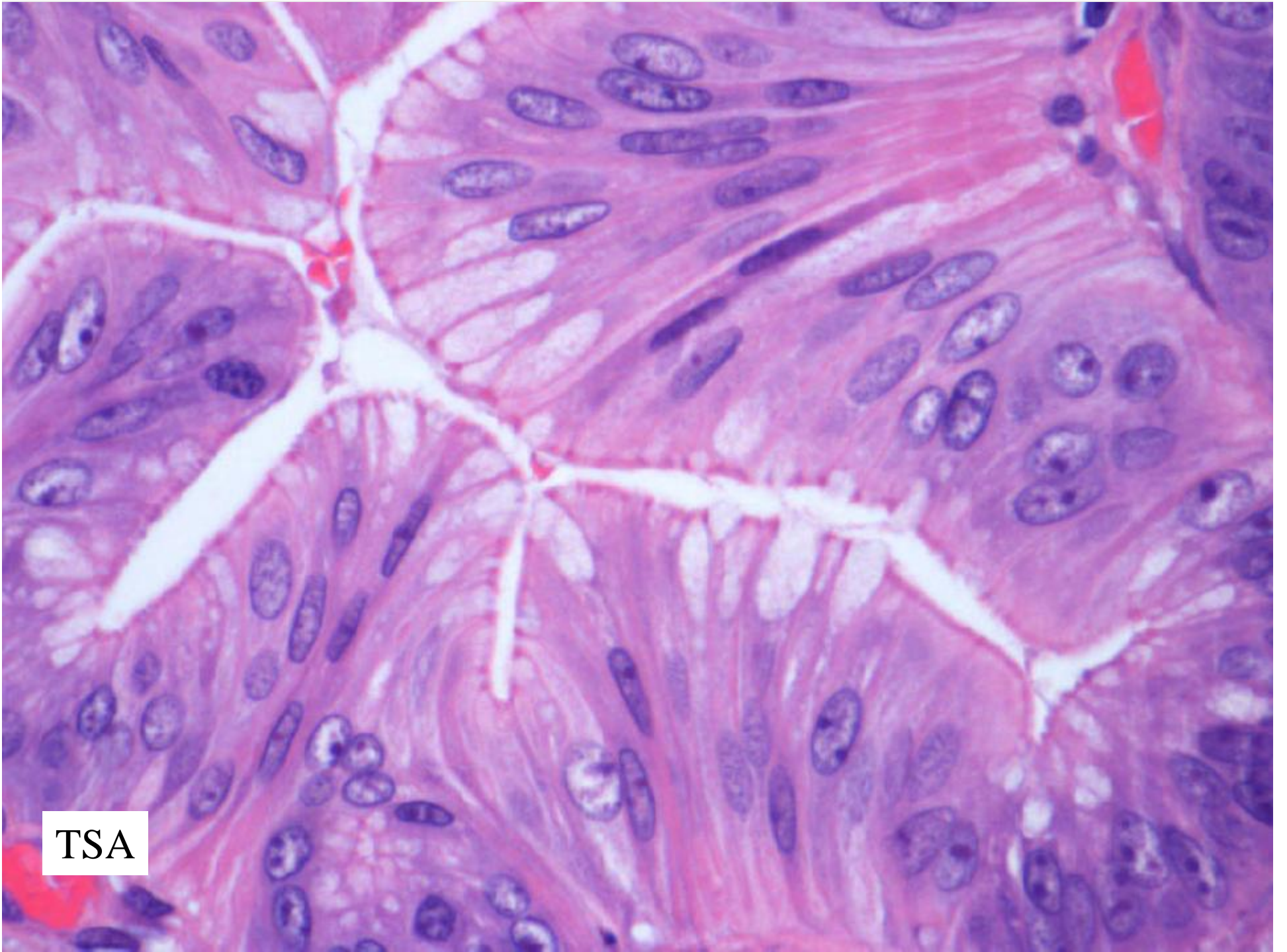


Adenoma serrato tradizionale



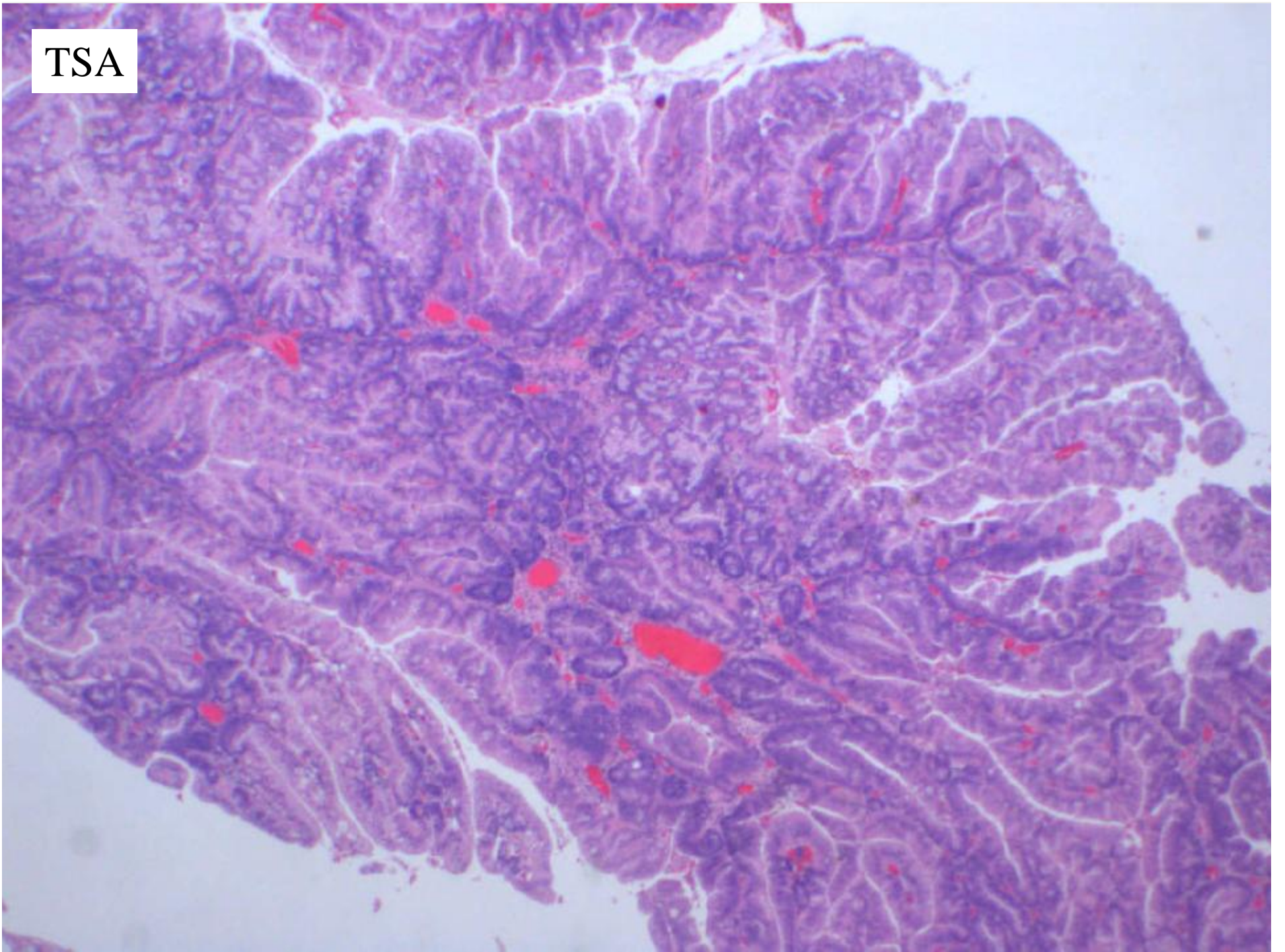
Adenoma serrato tradizionale



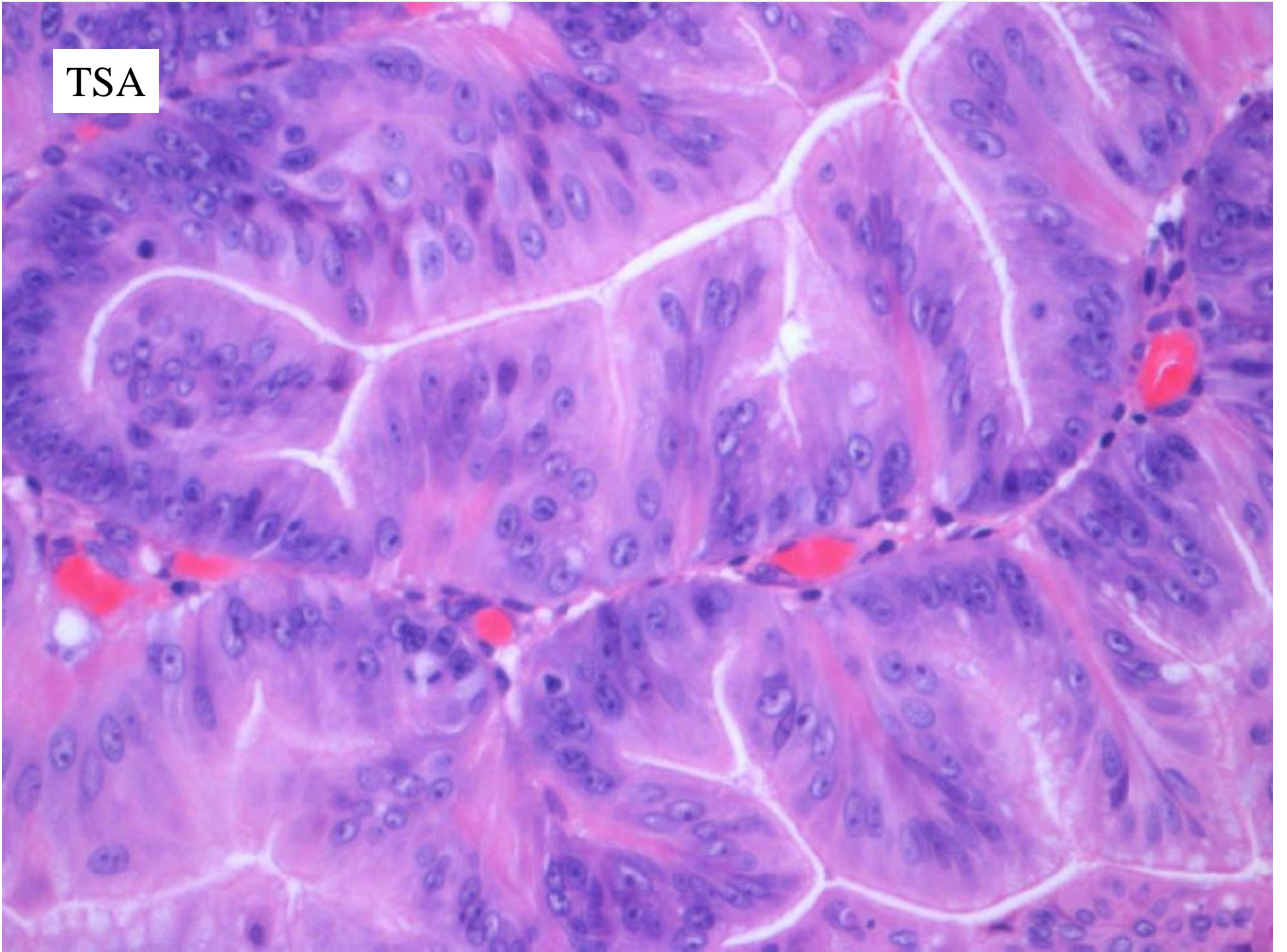


TSA

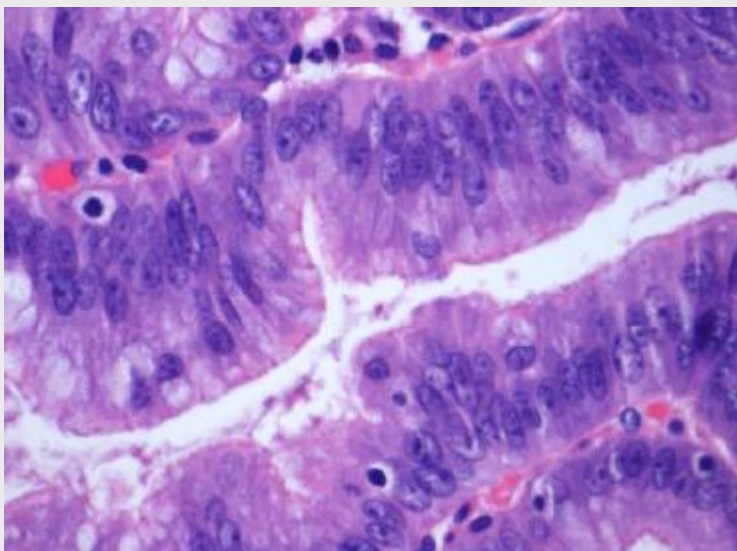
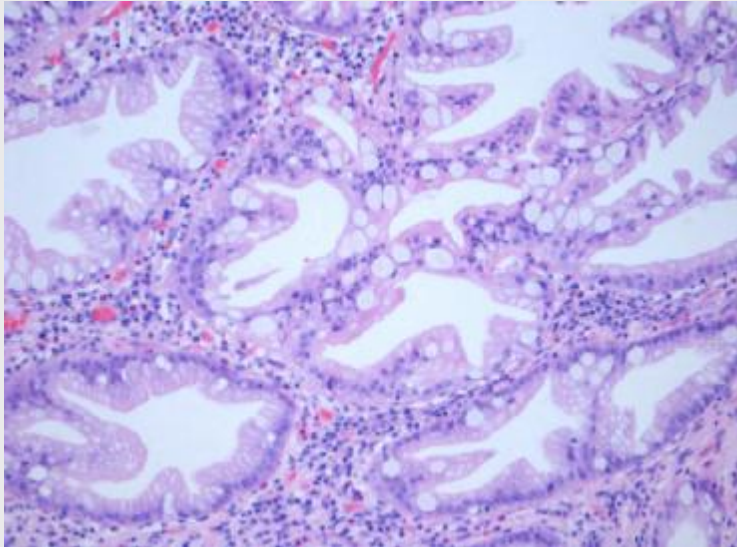
TSA



TSA



Polipi serrati misti



- Duplice componente “iperplastica” ed adenomatosa
- La comp. iperplastica è costituita da un SSA
- La comp. adenomatosa può essere di tipo serrato o di tipo convenzionale
- Altre denominazioni:
 - SSA con displasia citologica
 - SSA avanzato

Classificazione dei polipi serrati

	DISPLASIA ARCHITETTURALE	DISPLASIA CITOLOGICA
POLIPO IPERPLASTICO	ASSENTE	ASSENTE
ADENOMA SERRATO SESSILE	PRESENTE	ASSENTE
ADENOMA SERRATO TRADIZIONALE	PRESENTE	PRESENTE
POLIPO SERRATO MISTO	PRESENTE	PRESENTE

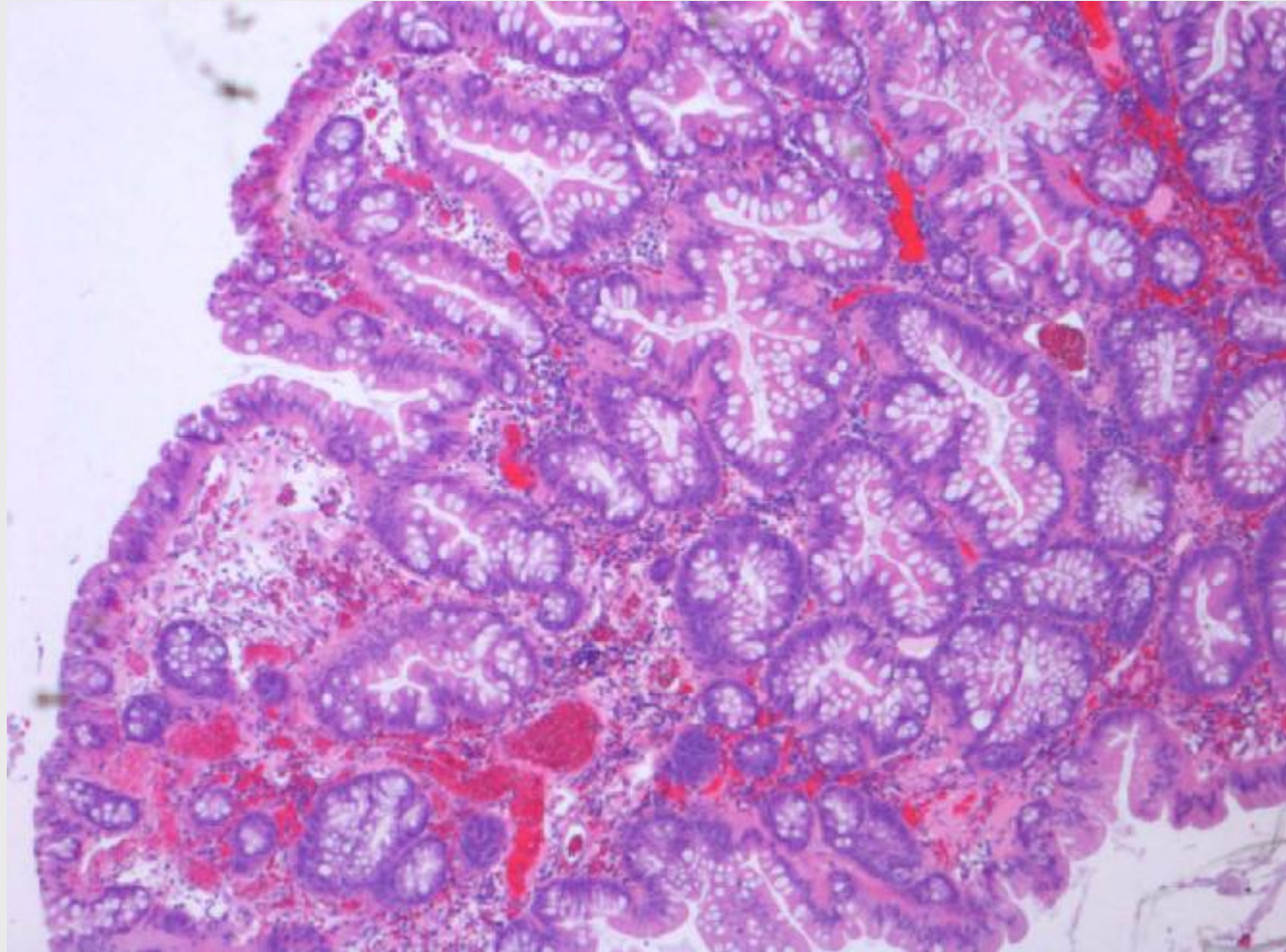
Polipi serrati – Diagnosi differenziale

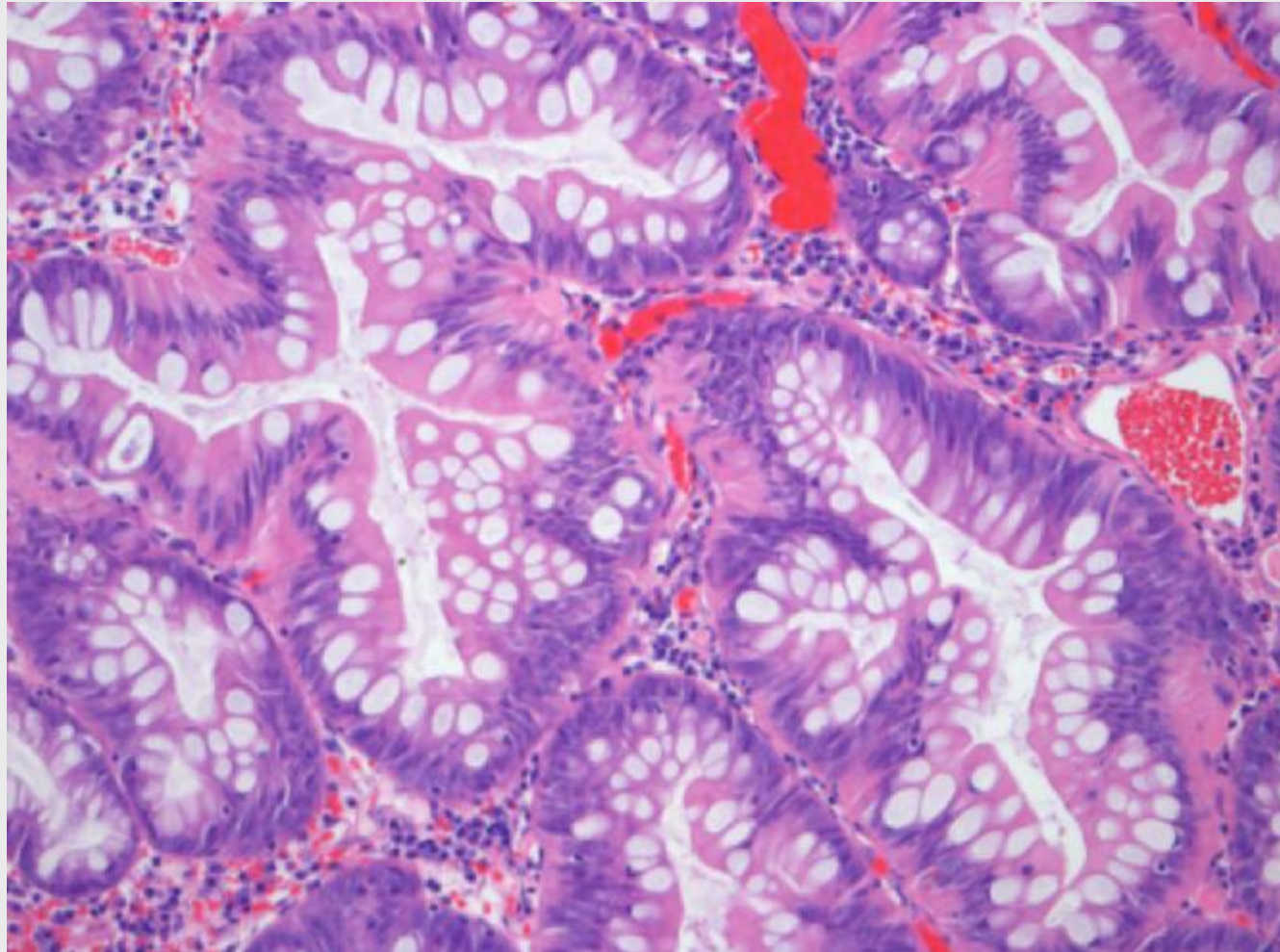
- Esiste una certa sovrapposizione tra le caratteristiche istologiche dei diversi tipi di lesione, con conseguenti **difficoltà diagnostiche**.
- Allo stato attuale non esistono **colorazioni immunoistochimiche** di valido ausilio nella diagnostica differenziale dei polipi serrati.

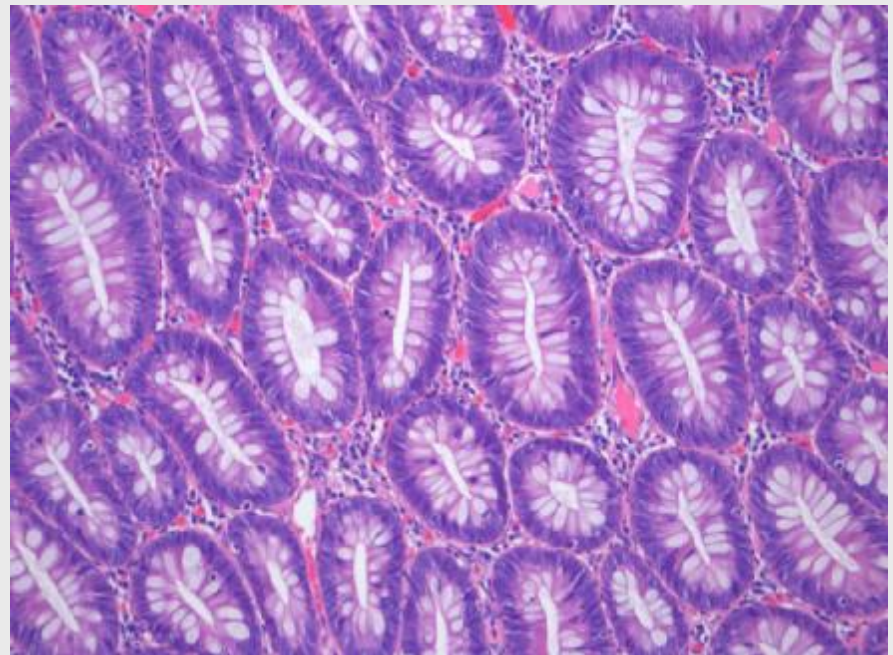
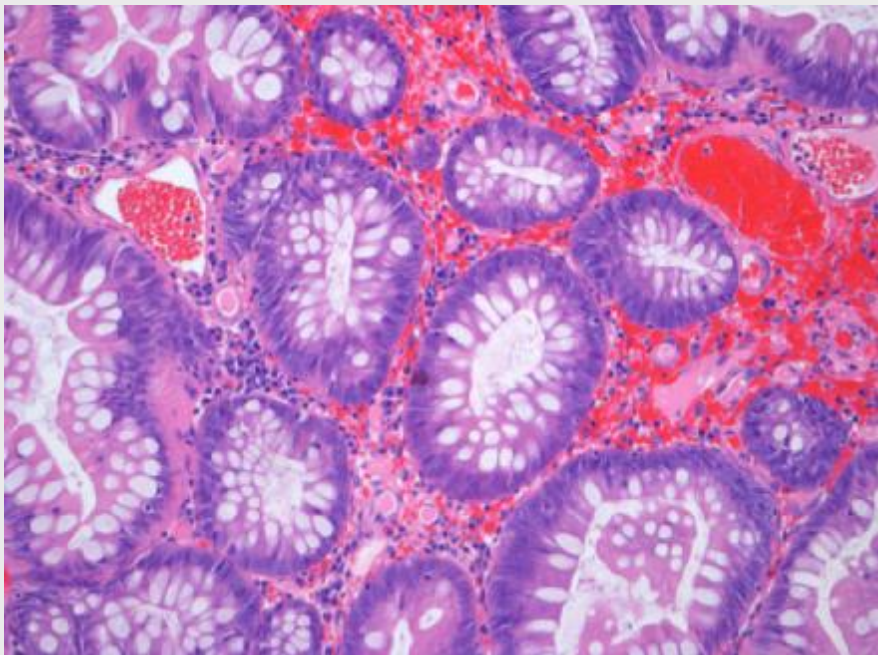
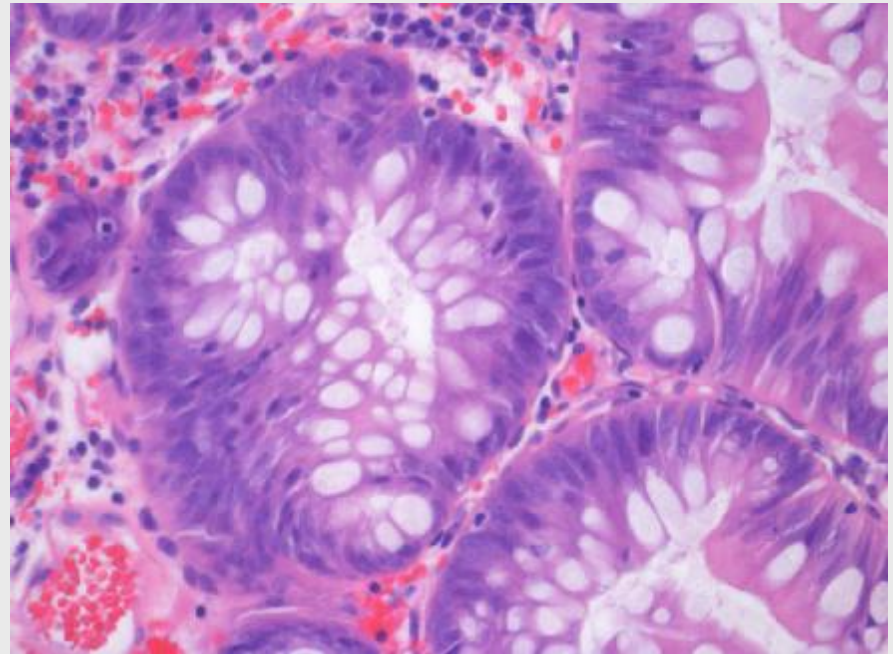
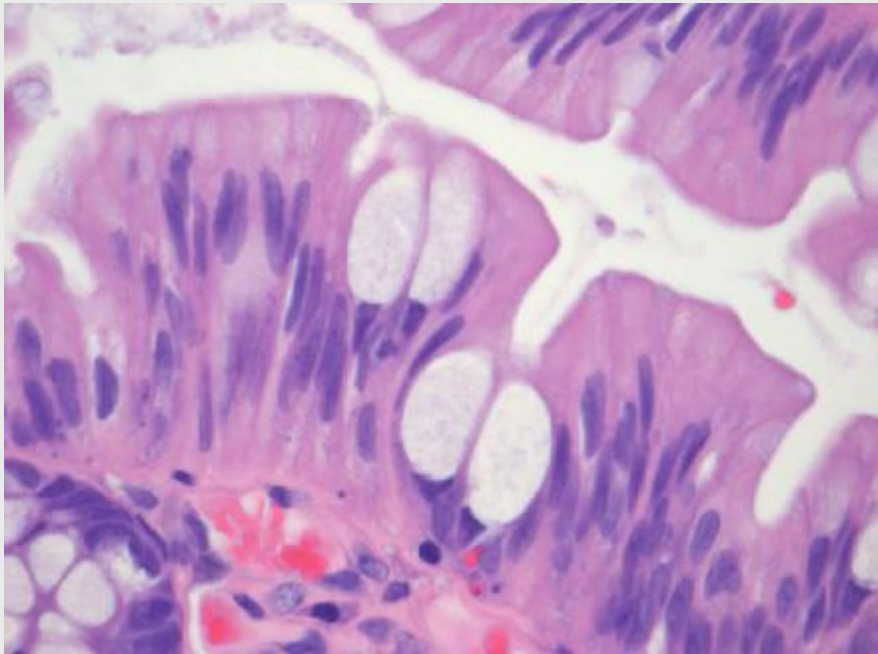
■ Table 1 ■
Terminology for Reporting Serrated Polyps of the Large Intestine

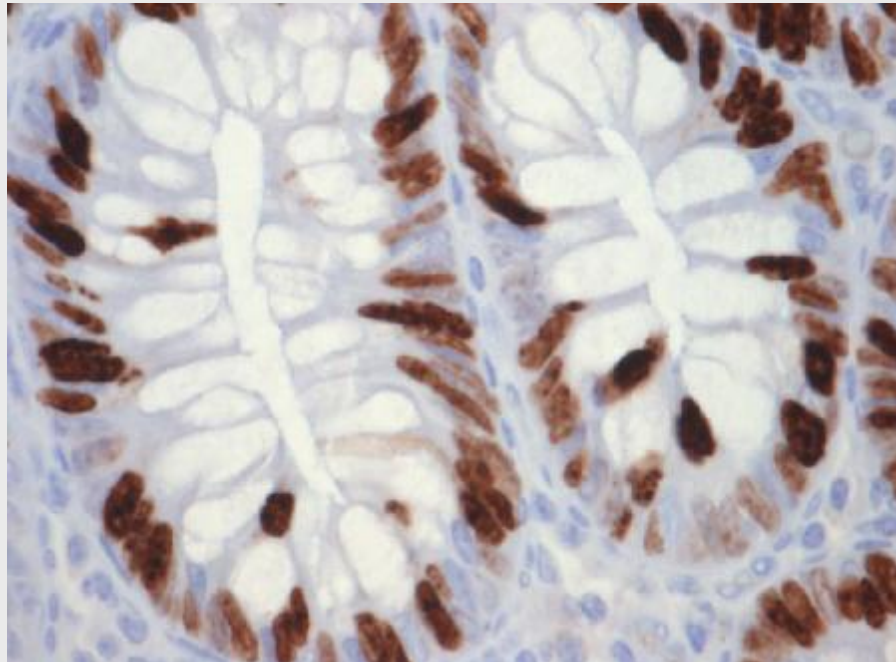
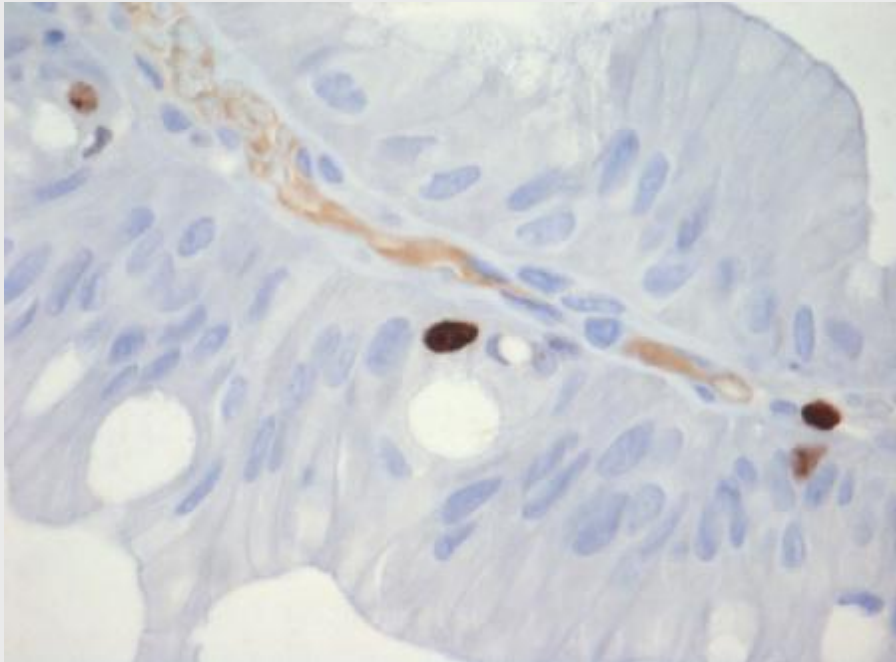
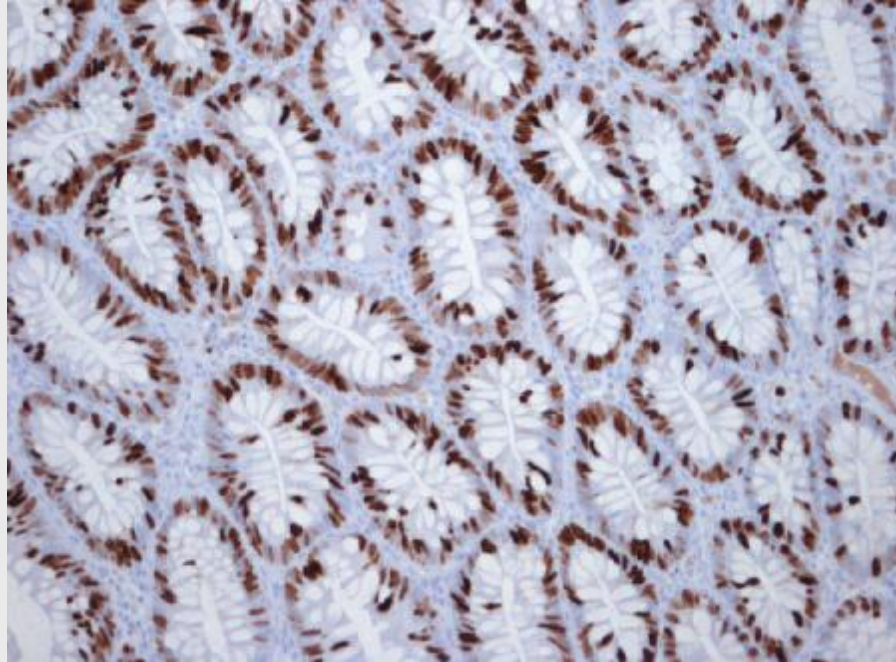
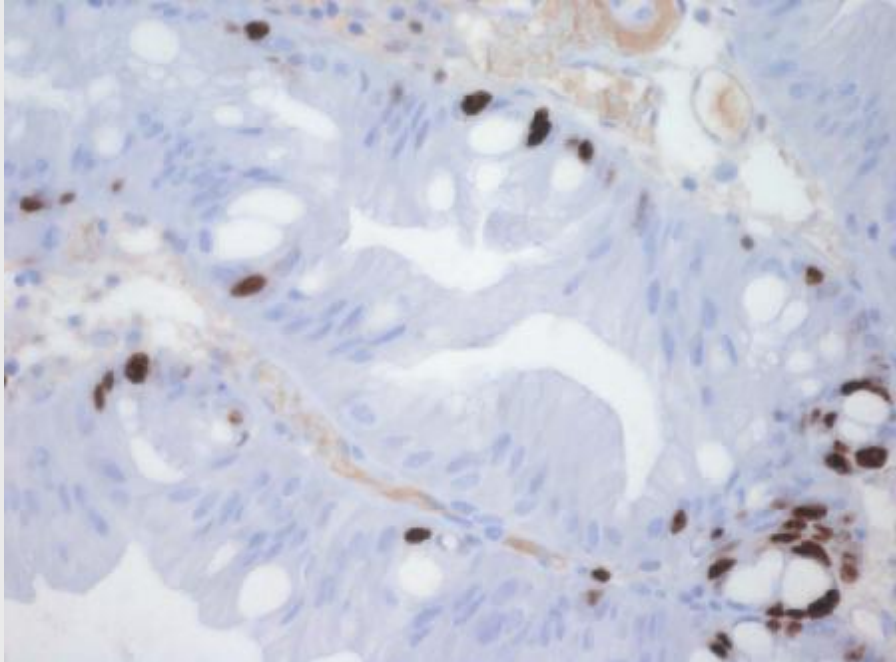
1. Hyperplastic polyp
 - Microvesicular type (optional)
 - Goblet cell-rich type (optional)
 - Mucin-poor type (optional)
 2. Sessile serrated adenoma
 3. Traditional serrated adenoma
 4. Mixed serrated polyp (list individual components in parentheses, eg, mixed sessile serrated adenoma-tubular adenoma)
 5. Sessile serrated polyp (with a comment that this is an equivocal diagnosis that includes both hyperplastic polyp and sessile serrated adenoma; one should try to favor 1 or the other in the comment, based on the location and size of the lesion, eg, large right-sided lesions “favor” SSA, small left-sided lesions favor HPP)
-

Snover et al. 2005









Indicazioni per il trattamento

Dati acquisiti:

- Esiste un tipo di polipo serrato (SSA) istologicamente distinto e distinguibile dai HP e TSA.
- Il SSA rappresenta il precursore di almeno una parte dei CRC MSI-H.
- La progressione da SSA a ADC avviene in più tappe, in particolare attraverso una fase intermedia di polipo misto (SSA-TA).
- I pazienti con SSA multipli e di grandi dimensioni (poliposi iperplastica) sono ad elevato rischio di sviluppo di carcinoma.

Indicazioni per il trattamento

Aree di incertezza:

- Tempo di progressione da SSA a carcinoma invasivo.
- Recurrence rate dei SSA se incompletamente asportati.

Considerazioni:

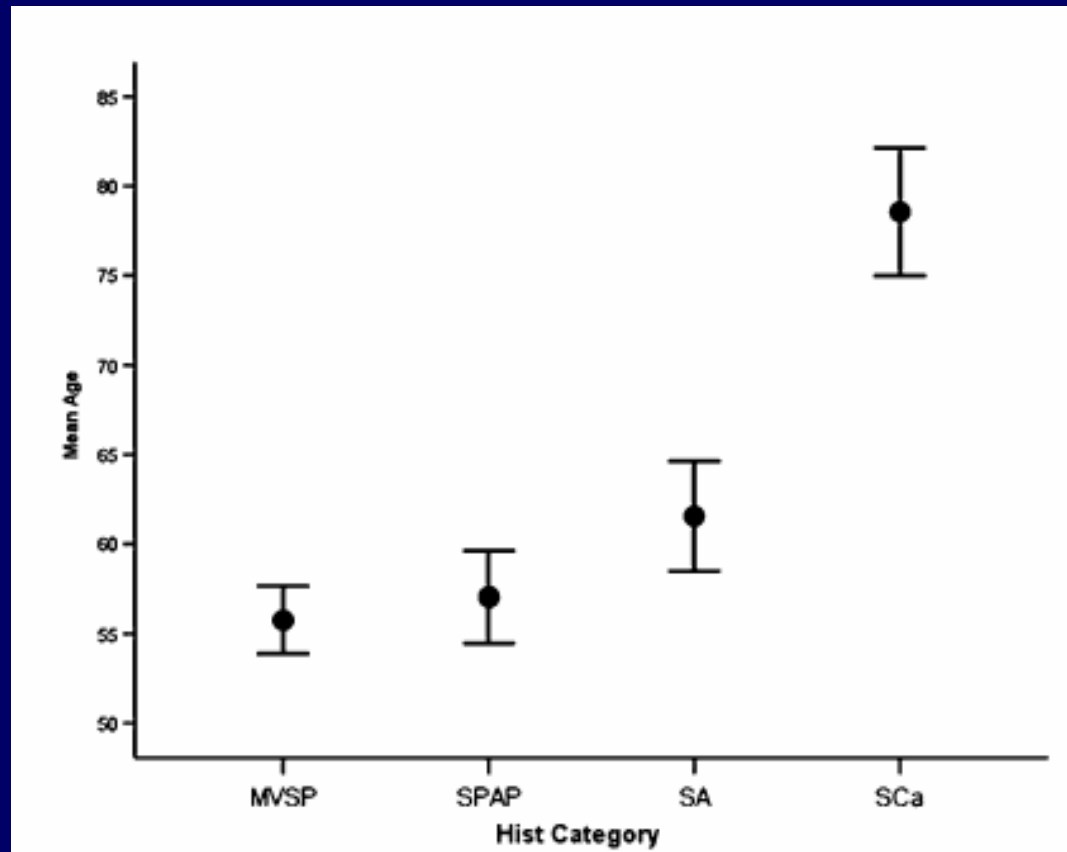
- Nella letteratura meno recente il precursore del CRC MSI-H veniva indicato come una lesione a rapida progressione.
- Secondo dati più recenti il SSA (al contrario dei polipi misti) non sembra essere contraddistinto da una rapida progressione o da una elevata frequenza di recidiva.

Hyperplastic-like Colon Polyps That Preceded Microsatellite-Unstable Adenocarcinomas

Neal S. Goldstein, MD, Punam Bhanot, MD, Eva Odish, HTL(ASCP), and Susan Hunter, SI(ASCP)

Table 1
Study Group Polyps and Subsequent Adenocarcinoma

	Polyp-Adenocarcinoma Interval			
	≥10 y	6 to <10 y	3 to <6 y	<3 y
No. of polyps	30	28	29	19
Mean polyp dimension (mm)	4.8	5.6	6.6	7.5



Serrated neoplasia pathway: età media del paziente in relazione al tipo istologico della lesione (solo casi con mutazione di BRAF)

O'Brien et al. 2006

Small Colonic Microsatellite Unstable Adenocarcinomas and High-Grade Epithelial Dysplasias in Sessile Serrated Adenoma Polypectomy Specimens

A Study of Eight Cases

■ Table 1 ■

Maximum Dimension of Serrated Polyps and Malignant Components*

Case No.	Serrated Polyp	Invasive Adenocarcinoma	High-Grade Dysplasia
1	10	3	—
2	6	2	—
3	7	3	—
4	7	2	—
5	8	4	—
6	7	3	—
7	9	—	3
8	12	—	4

* Slide-based measurement in millimeters.

SSA con displasia e carcinoma invasivo

Table 1
Summary of SSA Staining Pattern and Outcome

Case No./ Sex/Age (y)	Location	Size (cm)	Lesion	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Outcome
1/M/72	Mid-descending	1.0	HGD and focal invasion	SSA, +; HGD, -; invasive, -	SSA, +; HGD, -; invasive, -	+	+	No follow-up colonoscopies
2/M/56	Rectosigmoid	1.3	HGD	SSA, +; HGD, +	SSA, +; HGD, +	+	+	No follow-up colonoscopies
3/F/60	Ascending	0.3	HGD	SSA, +; HGD, -	SSA, +; HGD, -	+	+	Subsequent B-cell lymphoma; no follow-up colonoscopies
4/M/54	Distal sigmoid	1.0	HGD and invasive	SSA, +; HGD, +; invasive, +	SSA, +; HGD, +; invasive, +	+	+	No residual polyp on follow-up colonoscopy
5/F/82	Ascending	0.5	HGD	SSA, +; HGD, -	SSA, +; HGD, -	+	+	Residual SSA and additional SSAs; later follow-up with hyperplastic polyps
6/F/87	Proximal ascending	0.6	HGD and focal invasion	SSA, +; HGD, -*	SSA, +; HGD, -*	+	+	Died of CHF and COPD; "colon mass," but no autopsy performed
7/F/81	Descending	1.4	HGD	SSA, +; HGD, -	SSA, +; HGD, -	+	+	No follow-up colonoscopies
8/M/71	Rectosigmoid	1.0	HGD	SSA, +; HGD, +	SSA, +; HGD, +	+	+	No follow-up colonoscopies
9/F/80	Transverse	0.3	HGD and invasive	SSA, unavailable; HGD, -; invasive, -	SSA, unavailable; HGD, -; invasive, -	+	+	No follow-up colonoscopies
10/F/67	Ascending	1.0	LGD	SSA, + (weak); LGD, -/weaker	SSA, +; LGD, -	+	+	No follow-up colonoscopies
11/F/72	Ascending	1.4	HGD and invasive	SSA, +; HGD, +; invasive, +	SSA, +; HGD, +; invasive, +	+	+	Right partial colectomy with no residual lesion

CHF, congestive heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HGD, high-grade dysplasia; LGD, low-grade dysplasia; SSA, sessile serrated adenoma; +, positive; -, negative.

* No invasive component present on stained sections.

Sheridan et al. 2006

Interval Colorectal Cancer

- Carcinoma coloretale che si sviluppa in pazienti sotto sorveglianza colonscopica
- Può essere determinato da **fattori inerenti la colonscopia** (mancata identificazione di lesioni, asportazione incompleta di polipi) o da **fattori di natura biologica** (neoplasie a rapida crescita)

	Interval cancer	Noninterval cancer
MSI-H	14 (30%)	10 (10%)
MSI-L/MSS	32 (70%)	87 (90%)
Total	46	97

(odds ratio, 3.7; 95% CI, 1.5-9.1)

Sawhney et al. 2006

Indicazioni per il trattamento

Adenoma serrato sessile

- Rimozione endoscopica completa della lesione
- Se questa non è possibile:
 - In assenza di displasia citologica
 - endoscopie ravvicinate ripetute con biopsia (a partire da 1 anno dalla diagnosi iniziale)
 - In presenza di displasia citologica
 - considerare la resezione chirurgica*

*La resezione chirurgica può essere proposta anche in assenza di displasia citologica a pazienti che non vogliono sottoporsi ad endoscopie ripetute o che si presumono non complianti (in caso di SSA del colon prossimale)

Adenoma serrato tradizionale

- Analoghi a quello dei comuni adenomi (?)

Indicazioni per il trattamento

Follow-up endoscopico

- SSA senza displasia citologica
 - Come per i comuni adenomi
- SSA con displasia citologica
 - Endoscopia di controllo a 12 mesi
 - Intervalli più ravvicinati?
- TSA
 - Come per i comuni adenomi?

Comparison of Microsatellite Instability, CpG Island Methylation Phenotype, BRAF and KRAS Status in Serrated Polyps and Traditional Adenomas Indicates Separate Pathways to Distinct Colorectal Carcinoma End Points

Michael J. O'Brien, MD, MPH, Shi Yang, MD,* Charline Mack, BS,* Huihong Xu, MD,*
Christopher S. Huang, MD,† Elizabeth Mulcahy, MD,* Mark Amorosino, MD,†
and Francis A. Farraye, MD†*

(Am J Surg Pathol 2006;30:1491–1501)

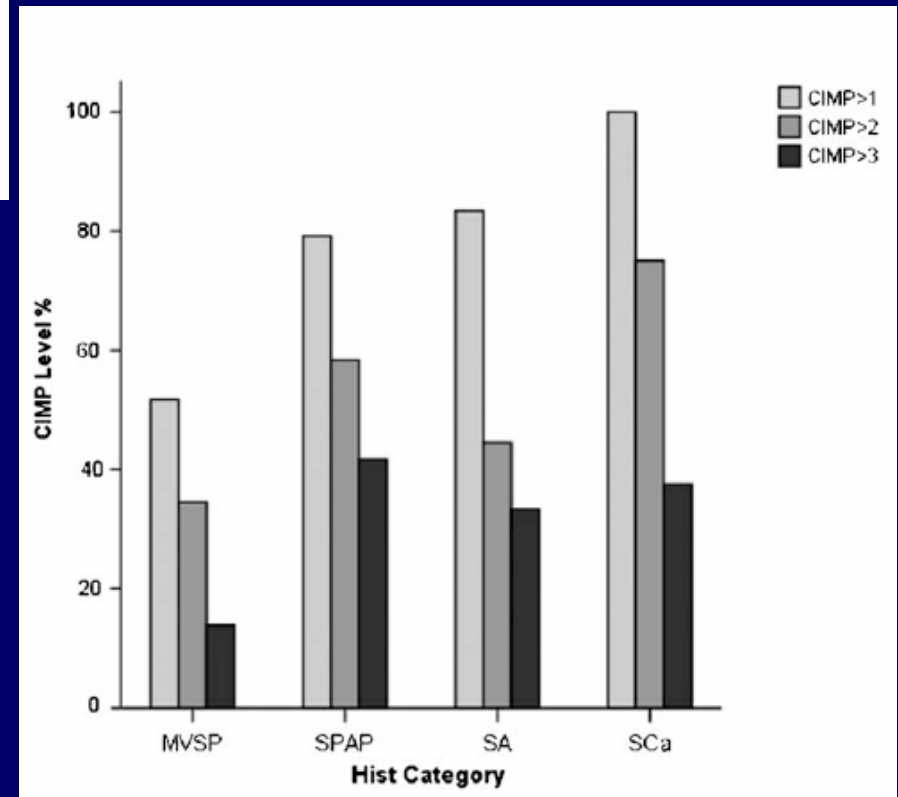
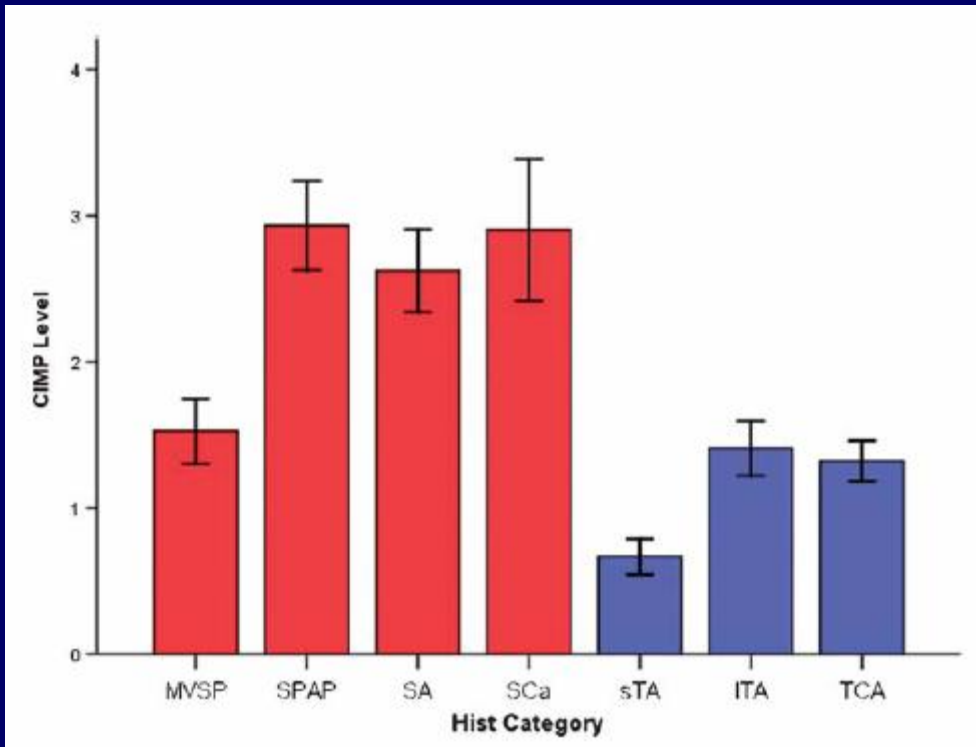
TABLE 2. Histologic Category and Oncogene Mutation Frequency

Histologic Category	Null n (%)	BRAF^(v600e) n (%)	KRAS2 n (%)
GCSP n = 14	5 (35.7)	3 (21.4)	6 (42.9)
MVSP n = 38	4 (10.5)	29 (76.3)	5 (13.2)
SPAP n = 29	3 (10.3)	24 (82.8)	2 (6.9)
SA n = 29	4 (13.8)	18 (62.1)	7 (24.1)
SCa n = 11	2 (18.2)	9 (81.8)	0 (0.0)
sTA n = 30	30 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ITA n = 27	20 (74.1)	0 (0.0)	7 (25.9)
TCa n = 59	37 (62.7)	0 (0.0)	22 (37.3)

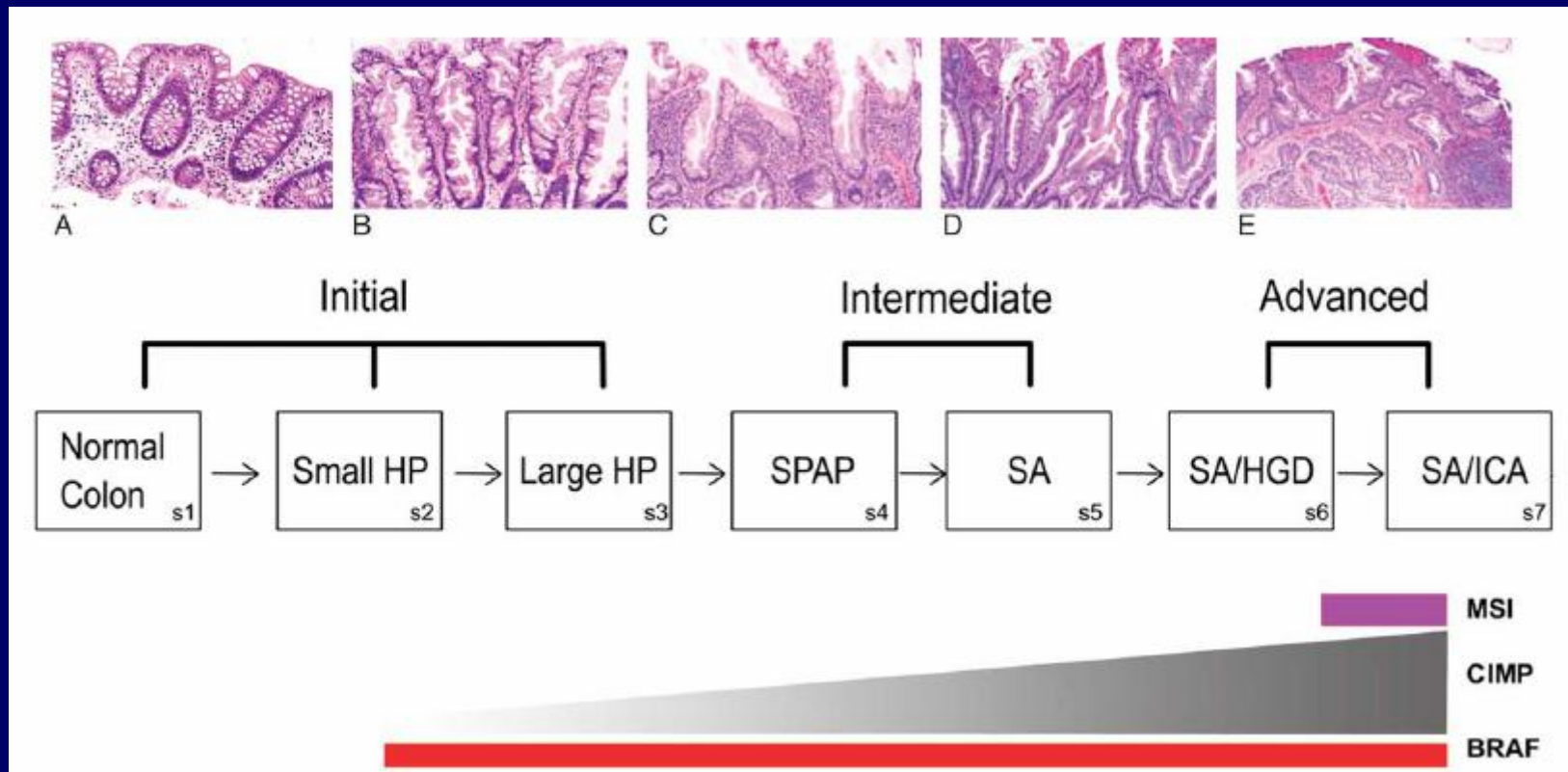
O'Brien et al. 2006

	n	BRAF %	K-ras %	Totale %
Polipi serrati				
HP goblet cell rich	66	20	50	70
HP microvesicular	54	70	11	81
SSA	36	78	8	86
TSA	3	66	0	66
MP	7	57	43	100
Adenomi				
Tubulari	237	0,4	5	5,5
Tubulo-villosi	11	0	55	55

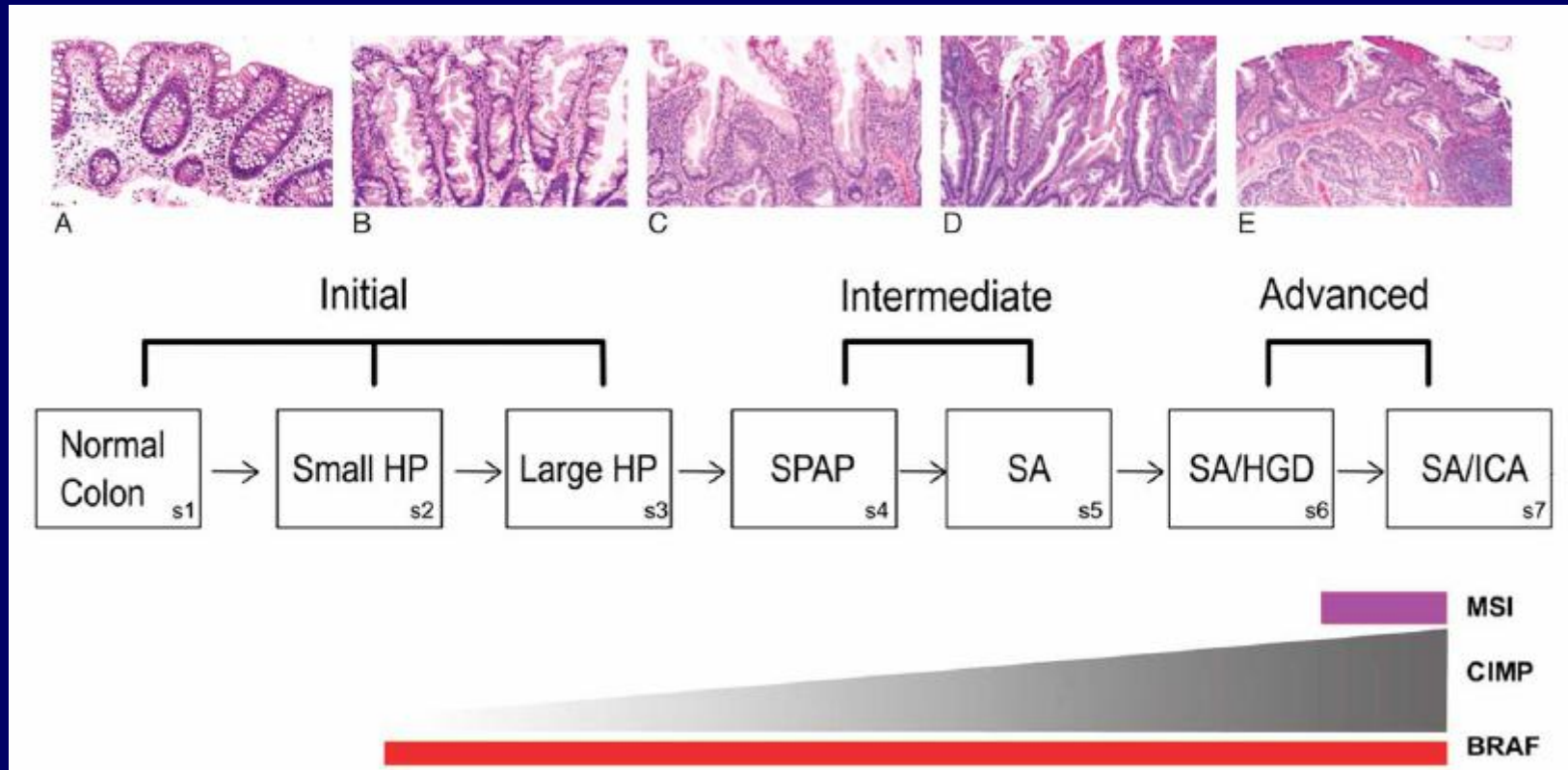
Spring et al. 2006, modificata



O'Brien et al. 2006

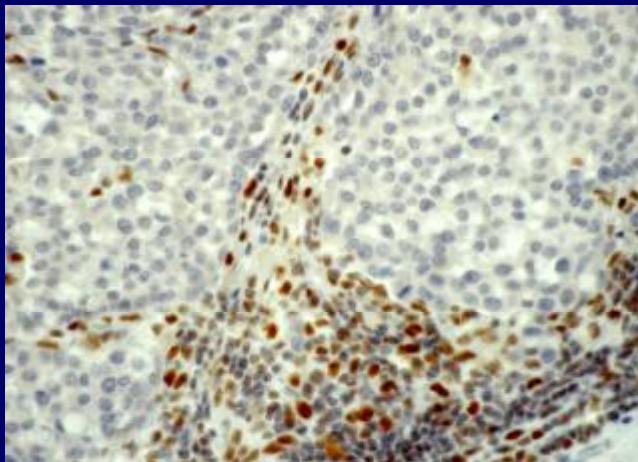
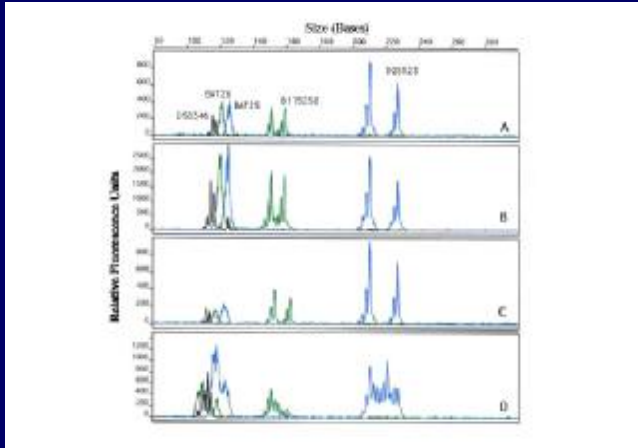


- **La mutazione di BRAF è un evento precoce, frequente e specifico della Serrated Pathway**
- **Il MVHP è precursore del SSA**



- La metilazione delle isole CpG progredisce in relazione allo stadio istologico della lesione
- La comparsa di MSI-H è evento tardivo (transizione adenoma/carcinoma)

Screening biomolecolare della HNPCC con analisi genetica ed immunoistochimica



- Identifica i pazienti con tumore con deficit del DNA mismatch repair
- Identifica il gene potenzialmente mutato (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

UNIVERSITA' DI FERRARA
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI FERRARA

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA E ONCOLOGIA
ANATOMIA, ISTOLOGIA E CITOLOGIA PATOLOGICA
DIRETTORE: Prof. I. NENCI

DIAGNOSTICA BIOMOLECOLARE CARCINOMA DEL COLON-RETTO
RESPONSABILE: Prof. G. LANZA

N. ___/BT/___

Ente: _____

Ospedale: _____

Reparto: _____

Data: _____

Richiedente: _____

DIAGNOSI BIOMOLECOLARE

Paziente:

Materiale:

Diagnosi:

Parametri valutati:

Espressione proteina MLH1:

Espressione proteina MSH2:

Espressione proteina MSH6:

Espressione proteina PMS2:

Instabilità dei microsatelliti:

Delezione allelica 18q:

Note:

Anticorpi utilizzati:

Markers utilizzati: