

**ISTITUTO PER LA RICERCA E LA CURA DEL CANCRO - I.R.C.C.
CANDIOLO - TORINO
ANATOMIA ED ISTOLOGIA PATOLOGICA**

**ADENOMI CANCERIZZATI:
PATOLOGIA E STORIA NATURALE**

Mauro Risio



**DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA
NEGLI SCREENING DEL CARCINOMA
COLO-RETTALE:**

SPECIFICITA'

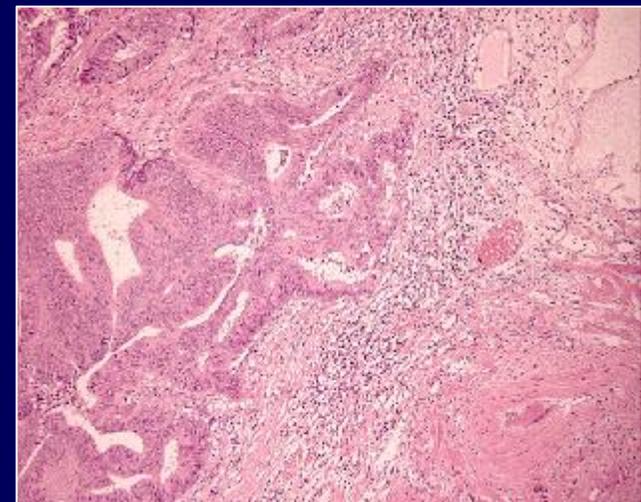
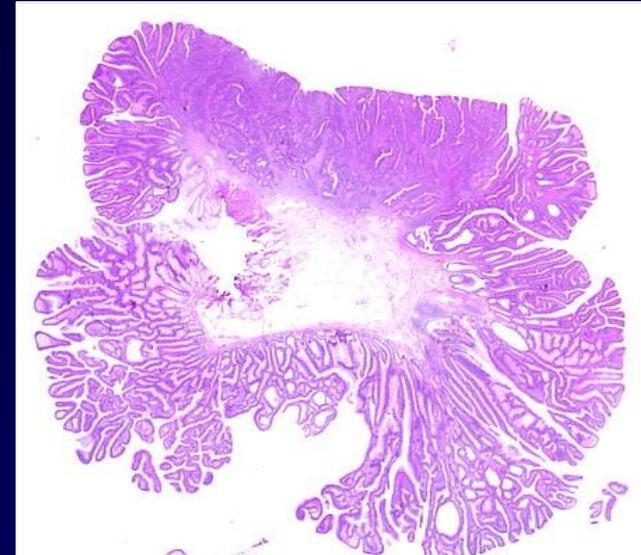
- 1. Intervento di Sanità Pubblica Rivolto a Soggetti Potenzialmente Sani**
- 2. Razionale Biologico**
- 3. Riproducibilità Diagnostica**
- 4. Alta Incidenza di Lesioni di Piccole Dimensioni**

La Diagnosi Istopatologica in Corso di Screening è Atto Medico Derivante da Intervento di Sanità Pubblica Rivolto a Soggetti Potenzialmente Sani

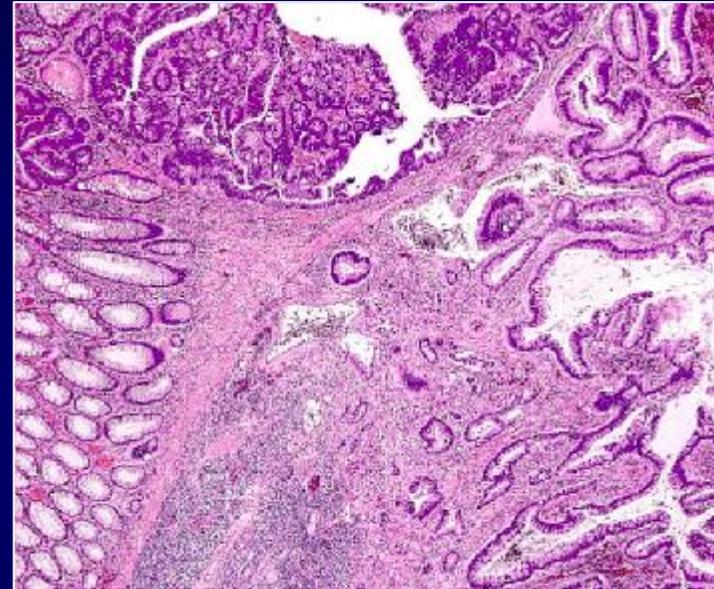
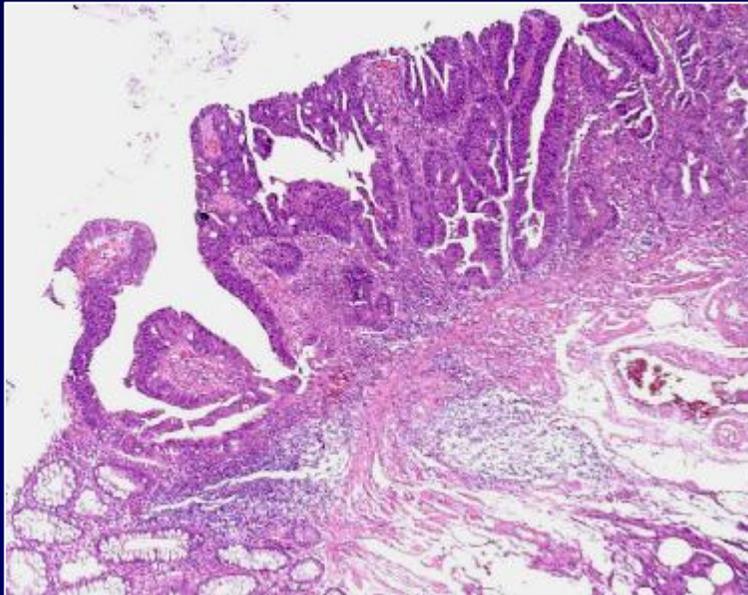
“....Tale Contesto ha Profonde Implicazioni

- *Medico-Legali*
- *Etiche*
- *Psicologiche*

che Esigono Specifici Accorgimenti Nelle Procedure Tecniche e Cognitive del Processo Diagnostico.....”



**ADENOMI CANCERIZZATI (pT1):
INFILTRAZIONE NEOPLASTICA DELLA SOTTOMUCOSA
ATTRAVERSO IL SUPERAMENTO DELLA MUSCULARIS MUCOSAE**



“...Siccome sia il “*Carcinoma in Situ*” che il “*Carcinoma Intramucoso*” del colon sono privi di potenzialità metastatica, si raccomanda di non utilizzare tale definizione nella refertazione di screening, comprendendo entrambe le lesioni nell’ambito della displasia di alto grado...”

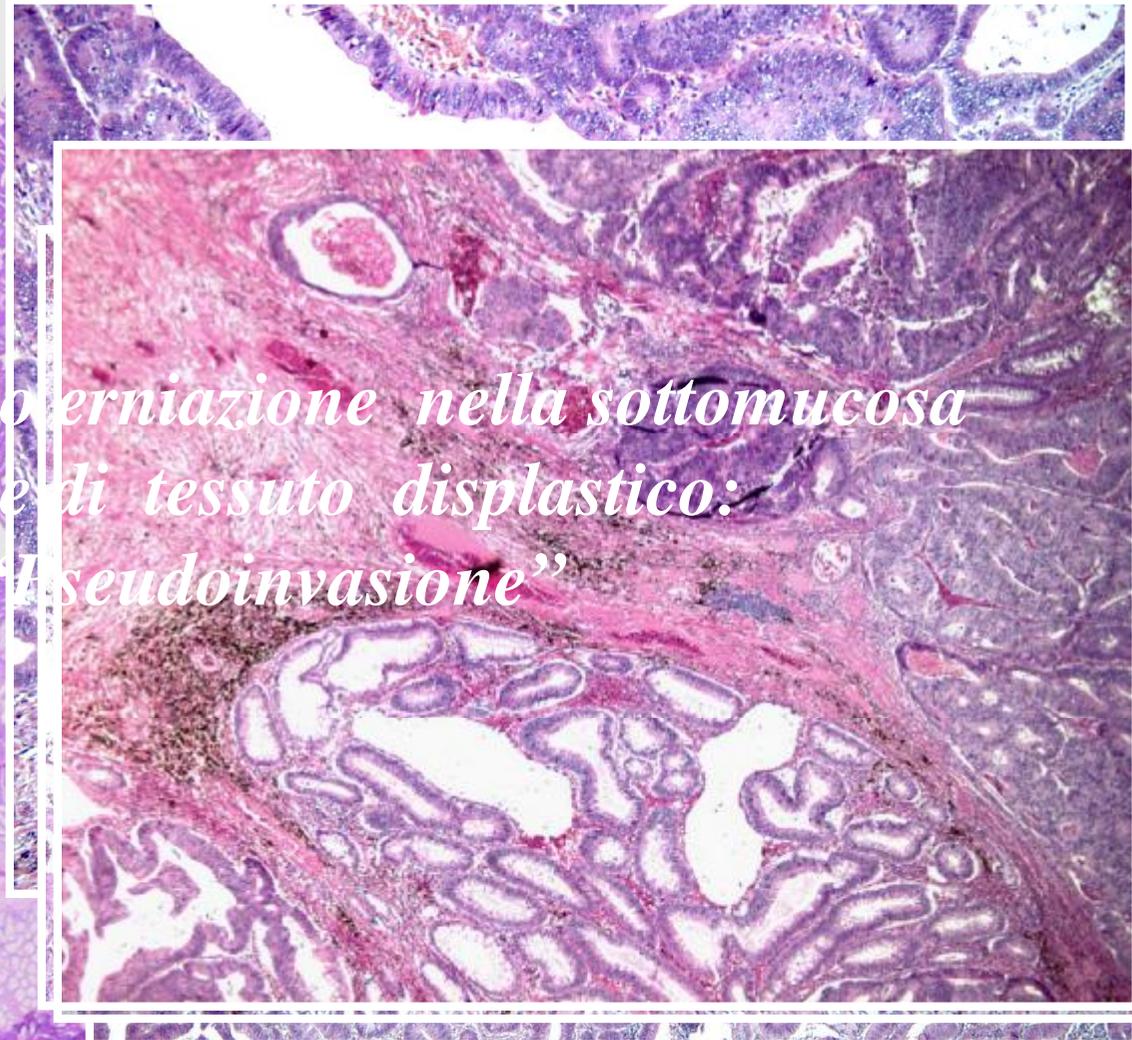
“Pitfalls” Diagnostiche: La Distopia Sottomucosa

“Pseudoinvasione:

*- Assenza di reazione
desmoplastica*

*- Mantello connettivale
attorno alle ghiandole
displastiche*

- Depositi emosiderinici



Adenoma Cancerizzato: Riproducibilità Diagnostica

- In ambito di screening, in particolare vengono evidenziate dal test lesioni “borderline” di difficile classificazione**
- Nello studio SCORE su 26 casi di adenomi cancerizzati e un numero uguale di adenomi con displasia grave sono stati riclassificati 9 casi**

Riproducibilità Diagnostica: Fonti di Discordanza

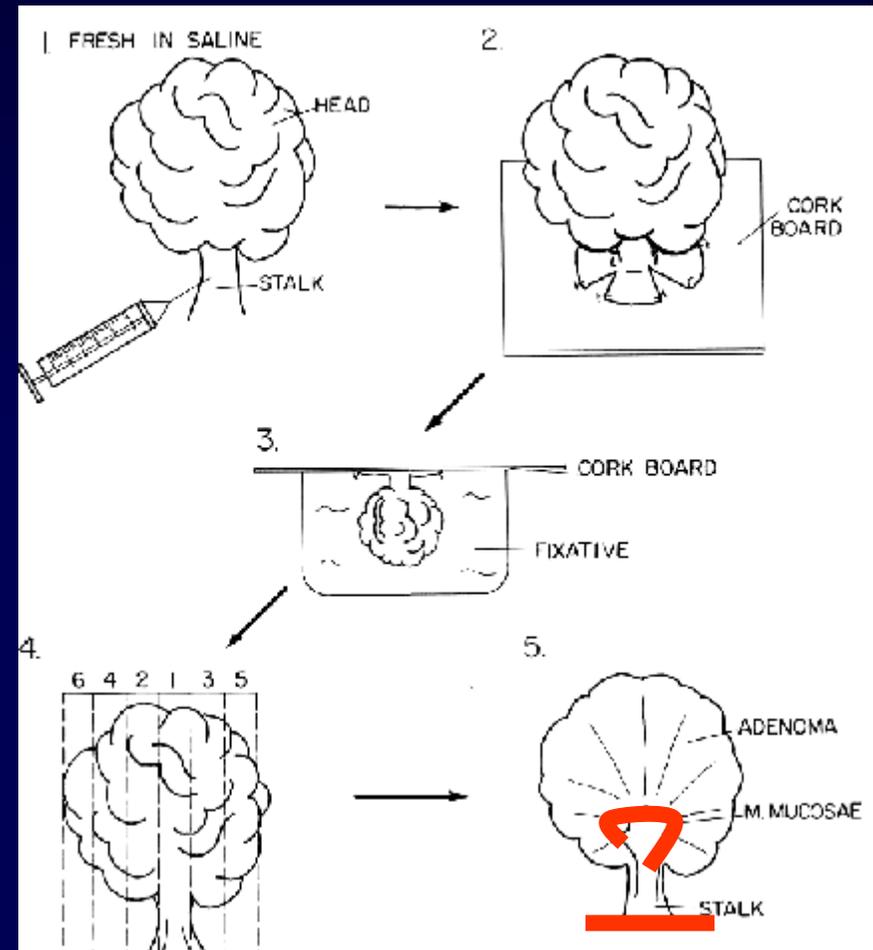
- ∅ Le condizioni in cui si conduce l'esame**
- ∅ Schemi di classificazione diagnostica**
- ∅ La tendenza a registrare l'inferenza e non l'evidenza**
- ∅ Aspettative a priori**

Le Condizioni della Diagnosi: Trattamento (“*Handling*”) del Polipo

Polipi Diminutivi (< 0,5 cm) appoggiati su supporto rigido col piano di exeresi (Staff di Endoscopia)

Marcatura della base per polipi semi-pedunculati o con peduncolo < 0,3 cm (Staff di Endoscopia)

**Prelievo paracentrale
(Piano medio-sagittale)
+
Sezioni parallele ogni 2 mm
+
Calotte laterali residue**



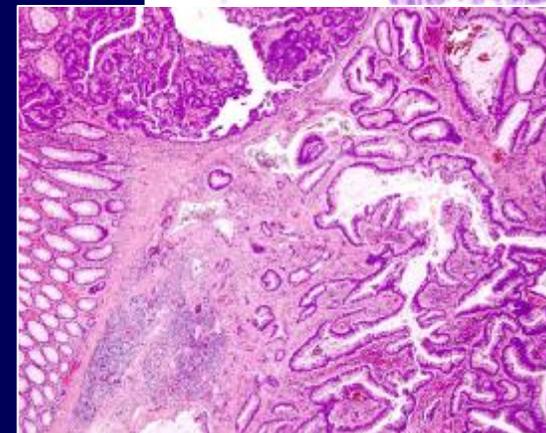
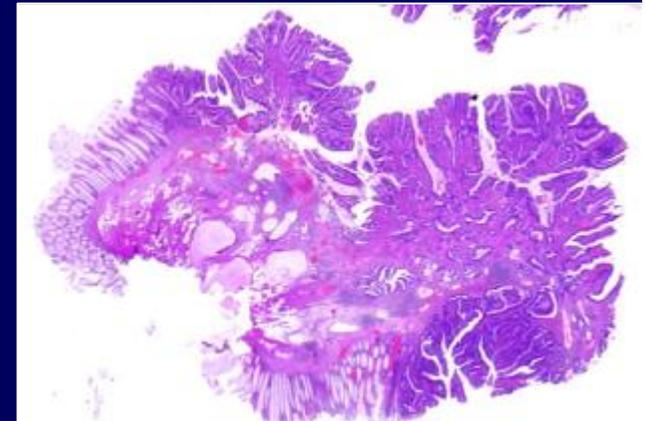
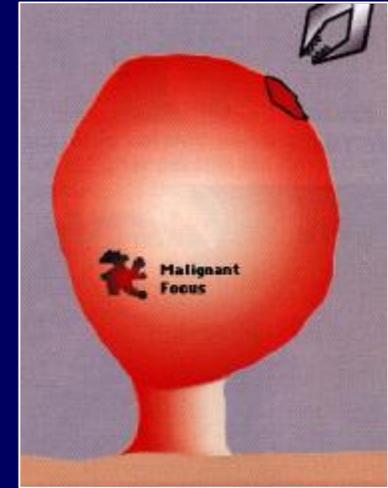
Le Condizioni della Diagnosi

**PER LA DIAGNOSI DI CANCERIZZAZIONE
E' IRRINUNCIABILE LA POLIPECTOMIA
ENDOSCOPICA COMPLETA**

**PRELIEVI BIOPTICI MULTIPLI O LA
FRAMMENTAZIONE DELLA LESIONE
NON CONSENTONO LA SICURA ESCLUSIONE
DI UNA COMPONENTE NEOPLASTICA
INFILTRANTE LA SOTTOMUCOSA**

**IN TALI CASI IL GIUDIZIO DIAGNOSTICO
DOVRA' FORZATAMENTE ESSERE
LIMITATO AD ELEMENTI DESCRITTIVI
DEL CAMPIONE IN ESAME**

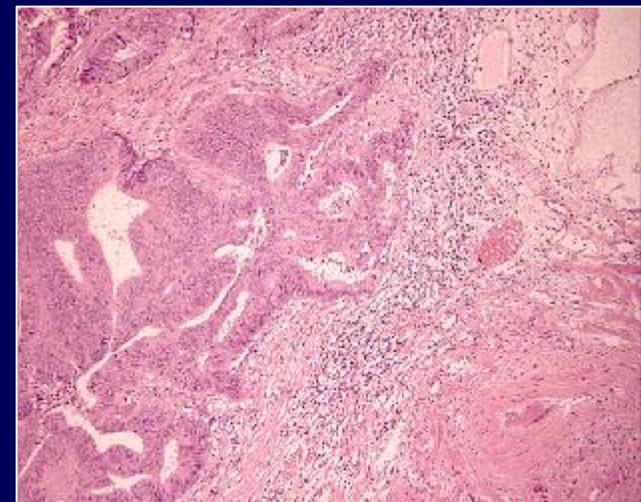
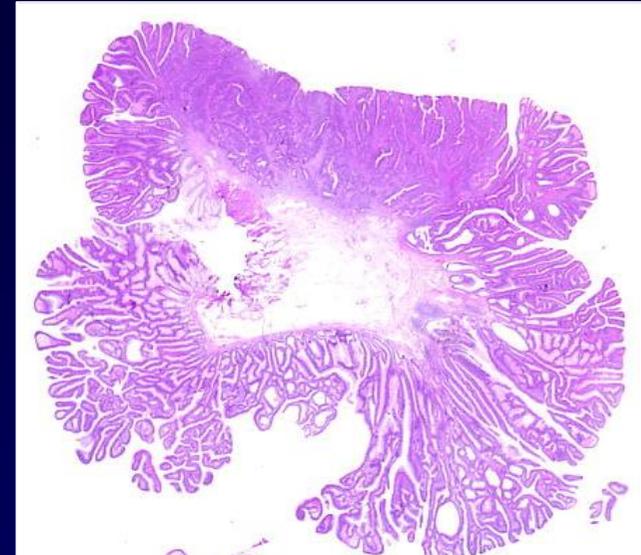
[Risio et al, GISCoR 2006]



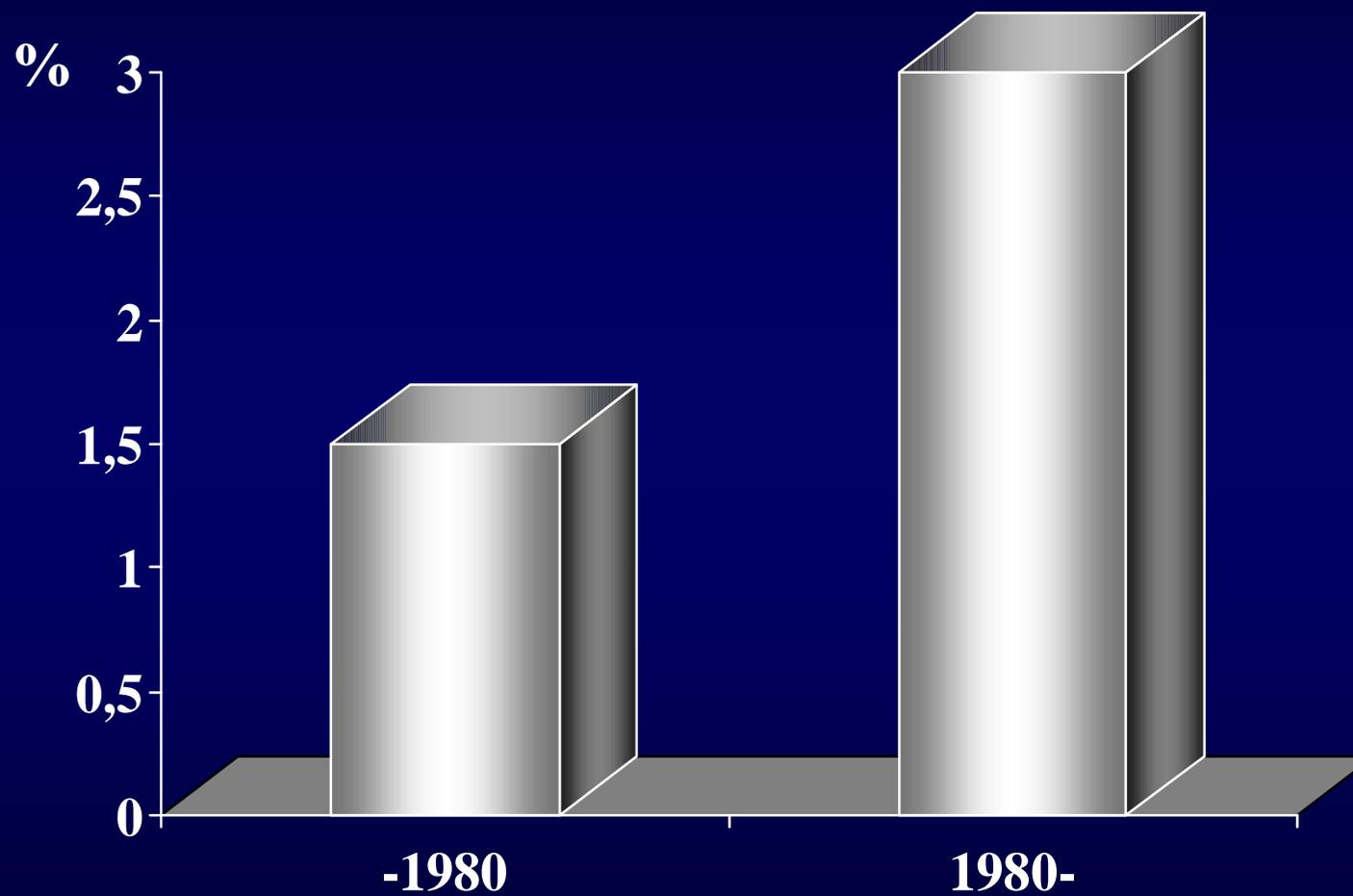
Schemi di Classificazione Diagnostica: Classificazioni Concordate in base a Criteri Condivisi Riducono la Discordanza

**BASSA CONCORDANZA TRA PATOLOGI
GIAPPONESI ED OCCIDENTALI (Kappa < 0.3)
NELLA DIAGNOSI DI CARCINOMA
COLORETTALE INIZIALE**

**CONCORDANZA MIGLIORATA (Kappa > 0.4)
UTILIZZANDO UNA CLASSIFICAZIONE
BASATA SULLA
GRAVITA' DELLA DISPLASIA
E SUL LIVELLO DI INVASIONE**



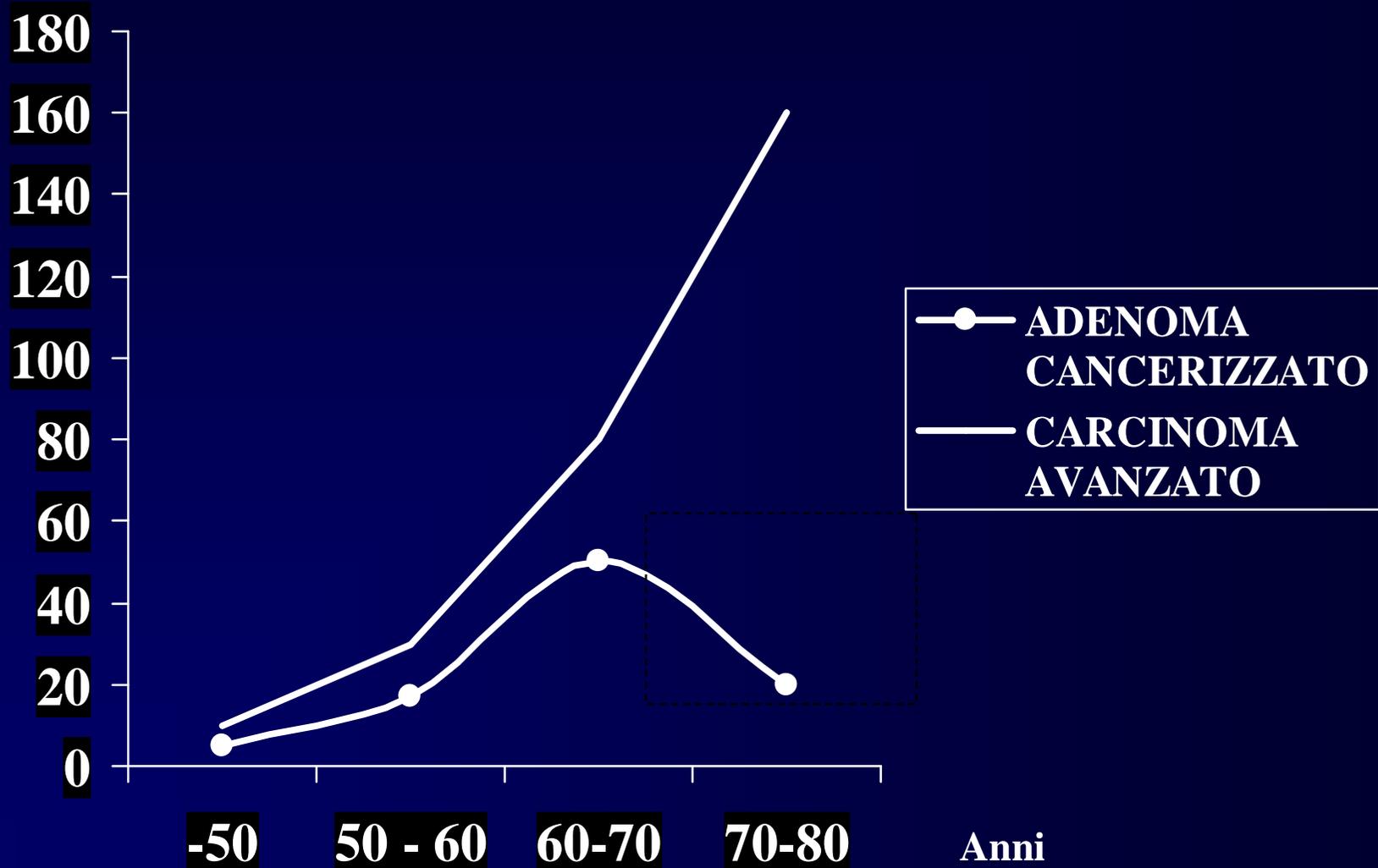
ADENOMA CANCERIZZATO: Prevalenza Endoscopica



(PRIMA 1980 / DOPO 1980)

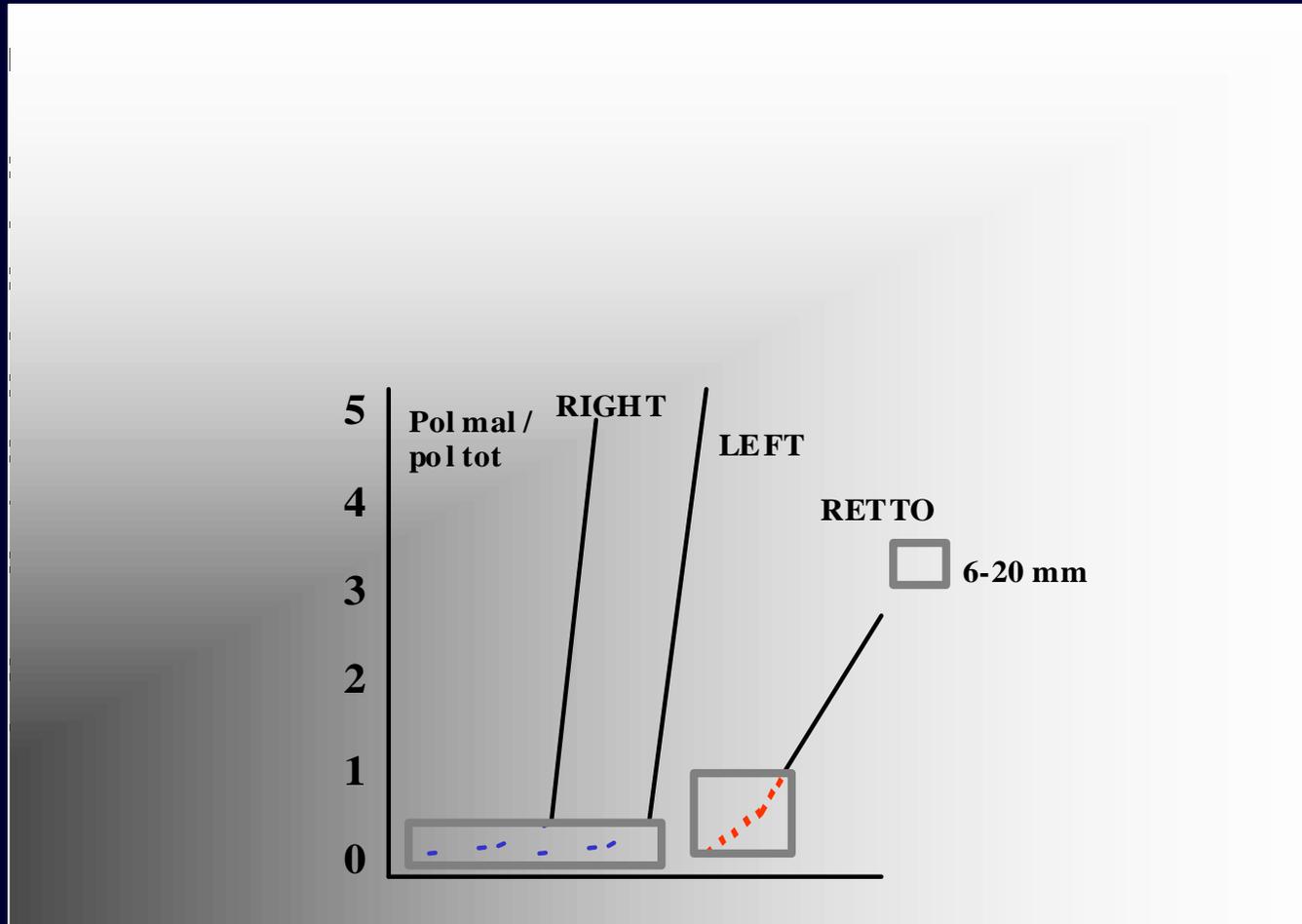
ADENOMA CANCERIZZATO: Distribuzione per Età

Incidenza/100.000



DISTRIBUZIONE PER DIMENSIONE

- **DIMENSIONE MEDIA: 2 CM**
- **>50% POLIPI MALIGNI < 2 CM**



AUTHOR	PAESE	YR	R/PENR	PERIOD	P/E/S	N POL	N POL MAL	%POL IN	POL IN	SITUN	SITU	SU POL T	N POL INV X	EPID	NV SU POL
COLACCHIO	USA	1981	R	1973-1980	S	729	86	11,797	47	6,447	187929		39		5,34979423
FUCINI POLIP	USA	1986	R	1978-1981	S	NV	69	NV	34		NV		35		NV
FUCINI SUF															NV
HACKELSE															147949
PINES															NV
CONTE															NV
VOLK															NV
MULLER															130517
COOPER															NV
NIVATVON															NV
KYZER															NV
MASAKI															NV
PARK															NV
RICHARDS															NV
RUSSELL															NV
SHATNEY															NV
CHRISTIE F															NV
CHRISTIE S															NV
MORSON															NV
COVERLIZ															143701
GERAGHTY															NV
KAWAMUR															NV
KITAMURA															NV
KITAMURA															NV
BARTNIK															117977
SUGIHARA															100577
LANGER															NV
POLLARD															NV
ROSSINI															1783018
DELL'ABAT															163821
CHANTERE															NV
HAGGITT															NV
NETZER	SWISS	1998	R	1980-1995	E/P/S	NV	70	NV	NV				70		NV
CRANLEY	USA	1986	R	1972-1981	E	1523	40	2,6264	NV				40		2,62639527
WHITLOW	USA	1997	R	1972-1990	S	8685	65	0,7484	NV				59		0,67933218

**HISTOLOGICAL RISK FACTORS AND CLINICAL OUTCOME
IN COLORECTAL MALIGNANT POLYP:
A POOLED DATA ANALYSIS**

Hassan C, Risio M, Dis Colon Rectum 2005

- **Systematic Review of The Published Studies (1980-2003)**
- **31 Studies Were Selected**
- **Adenomas Containing Invasive Carcinoma: 1900**
 - **Surgery: 54%**
 - **Polipectomy: 46%**
- **Follow-up Data in 20 Series (Median: 60 Months)**

ACIC: Metastatic Potential

LYMPH NODE METASTASES

- **PREVALENCE:** 9% (94/1093)
- **MORTALITY:** 6.9% (vs 2.1% OR: 3.3)

HEMATOGENOUS METASTASES

- **OVERALL PREVALENCE:** 2.9% (54/1868)
- **PREVALENCE IN SURGICAL SERIES:** 3%
- **PREVALENCE IN ENDOSCOPIC SERIES:** 2.7%

ADENOMI CANCERIZZATI: Il Rischio Metastatico (8-16%)

**Caratteristiche
Istopatologiche
Discriminanti tra**

BASSO (7 %)

ed

ALTO (35 %)

**Rischio di
Metastasi Linfonodali**

- **GRADO DI DIFFERENZIAZIONE
DEL CARCINOMA INVASIVO
(G1-G2, Basso Grado vs G3-G4, Alto grado)**
- **INVASIONE VASCOLARE
NEOPLASTICA**
- **MARGINE DI RESEZIONE**

Cancerized Adenomas: Relationships between Histological Risk Factors and Clinical Outcomes

VASCULAR INVASION	RESIDUAL DISEASE	RECURRENT DISEASE	LYMPH NODE METASTASIS	HAEMATIC METASTASIS	MORTALITY
Positive	6 / 34 (17.6%)	-	12 / 34 (35.3%) *	13 / 250 (5.2%)	7 / 210 (3.3%)
Negative	17 / 111 (15.3%)	-	8 / 111 (7.2%)	38 / 1279 (3%)	28 / 1194 (2.3%)
<i>Odds Ratio</i>	1.2	-	7	1.8	1.4
<i>95% CI</i>	0.4 – 3.3	-	2.6 – 19.2	0.9 – 3.4	0.6 – 3.3

* $p < 0.05$

Cancerized Adenomas: Relationships between Histological Risk Factors and Clinical Outcomes

GRADE OF INVASIVE CARCINOMA	RESIDUAL DISEASE	RECURRENT DISEASE	LYMPH NODE METASTASIS	HAEMATIC METASTASIS	MORTALITY
High Grade (PD)	10 / 56 (18.7%)	-	13 / 56 (23.2%)	11 / 114 (9.6%) *	14 / 96 (14.6%) *
Low Grade (WD, MD)	29 / 324 (9%)	-	23 / 324 (7.1%)	40 / 1520 (2.6%)	27 / 1487 (1.8%)
<i>Odds Ratio</i>	2.2	-	3.9	3.9	9.2
<i>95% CI</i>	1 – 4.8	-	1.9 – 8.4	2 – 7.9	4.7 – 18.3

* $p < 0.05$

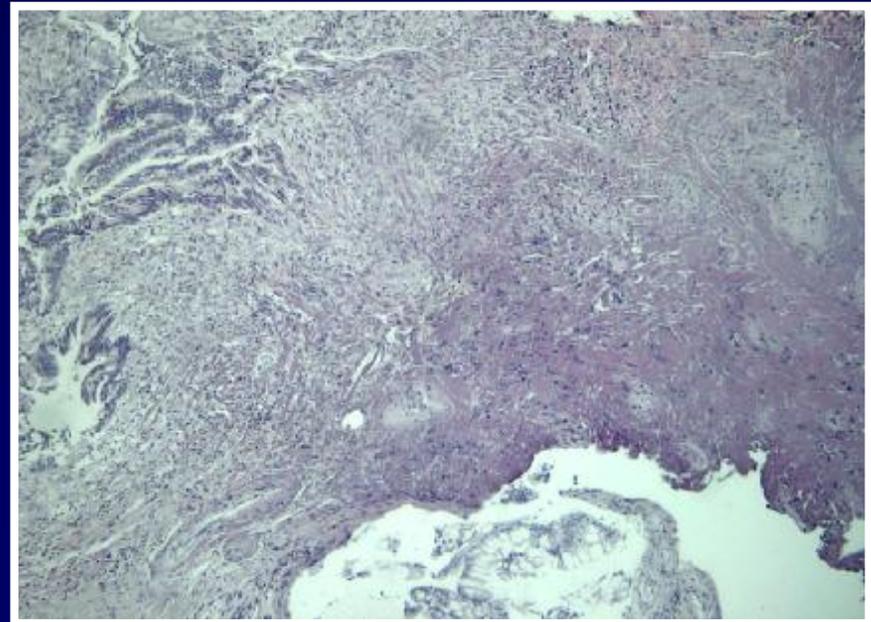
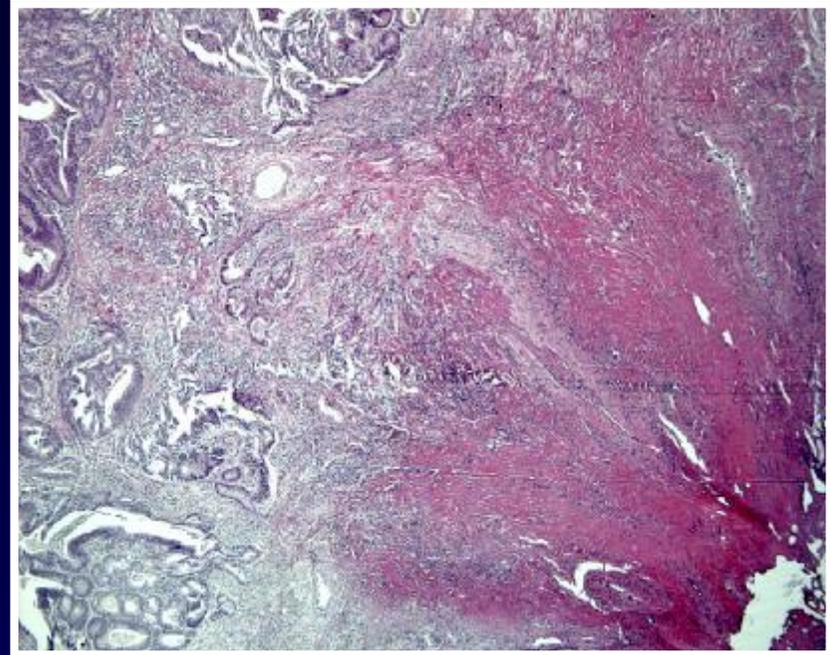
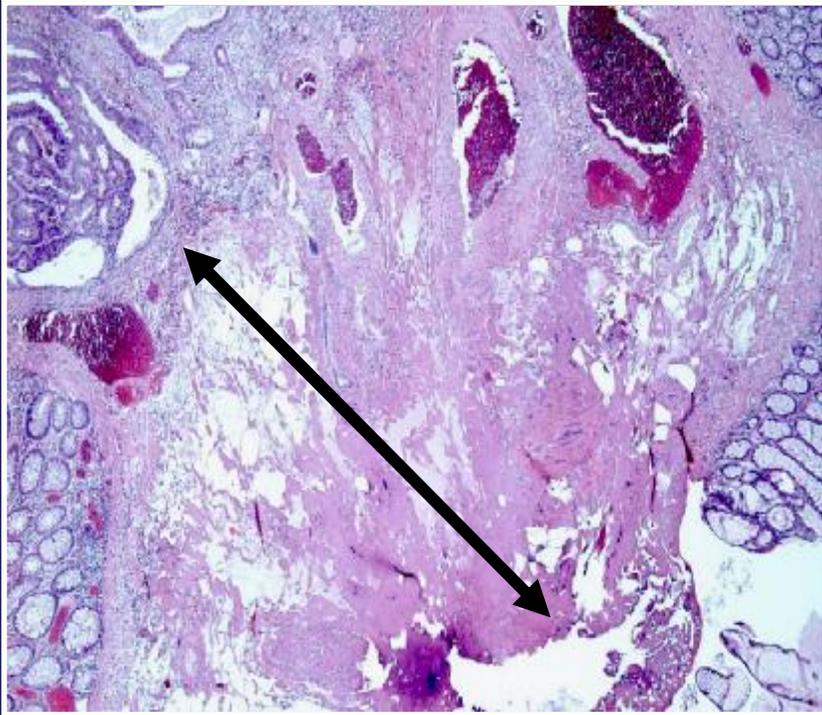
[Hassan, Risio, Dis Colon Rectum 2005]

Cancerized Adenomas: Relationships between Histological Risk Factors and Clinical Outcomes

MARGIN OF RESECTION	RESIDUAL DISEASE	RECURRENT DISEASE	LYMPH NODE METASTASIS	HAEMATIC METASTASIS	MORTALITY
Positive	55 / 81 (30.4%) *	13 / 77 (16.8%) *	13 / 181 (7.2%)	30 / 325 (9.2%) *	26 / 325 (8%) *
Negative	4 / 142 (2.8%)	4 / 357 (1.12%)	13 / 142 (9.2%)	8 / 655 (1.2%)	9 / 655 (1.4%)
<i>Odds Ratio</i>	15	17.9	0.8	8.2	6.2
<i>95% CI</i>	5.3 - 42.7	5.7 - 56.7	0.3 - 1.7	3.7 - 18.2	6.2 - 13.5

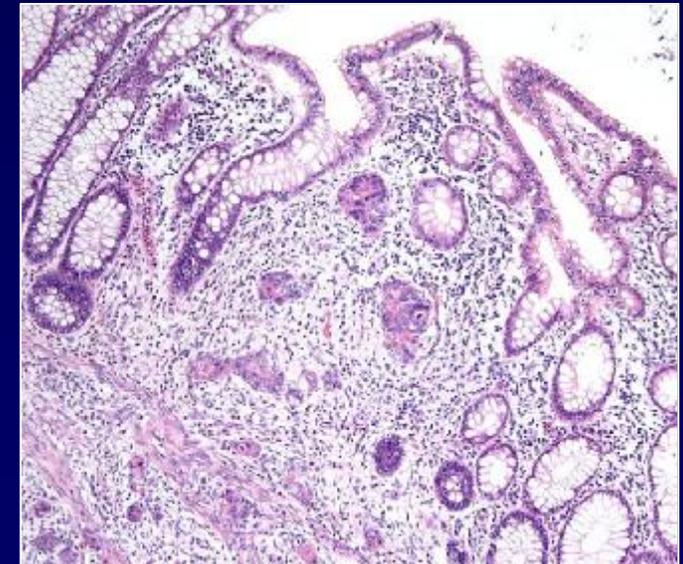
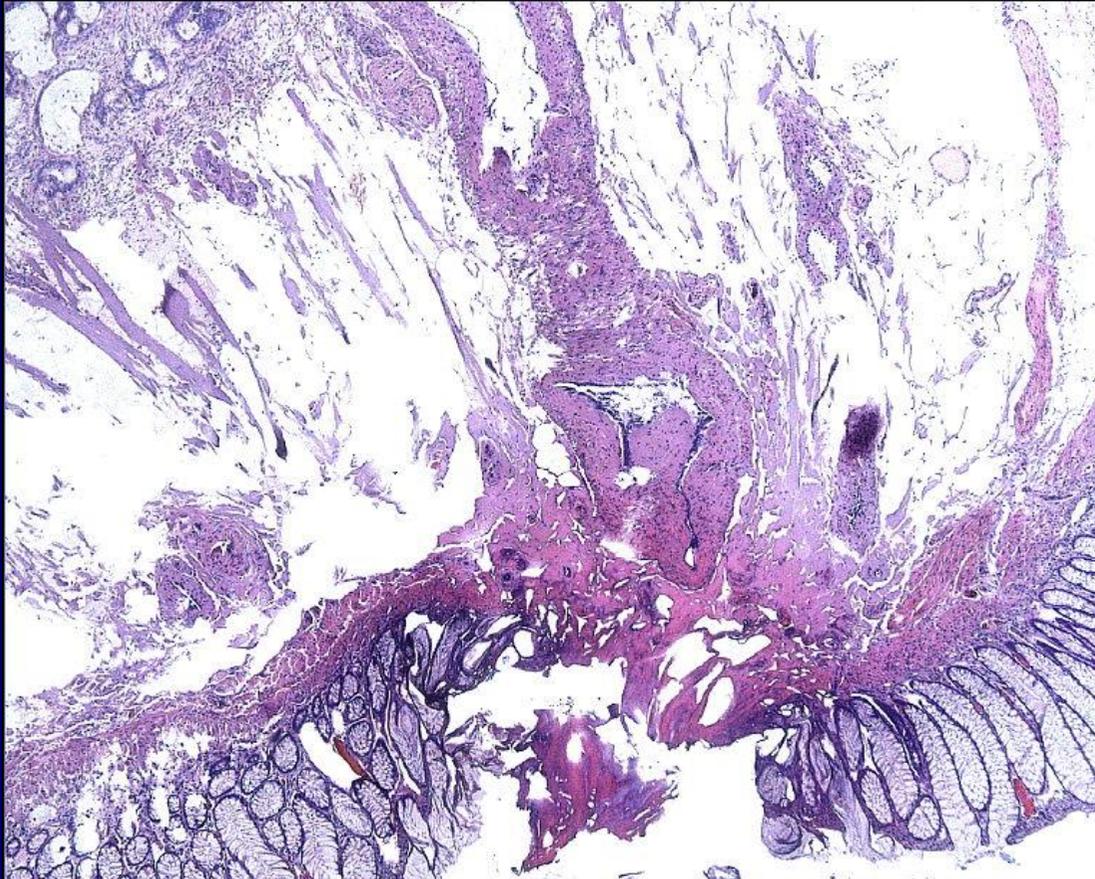
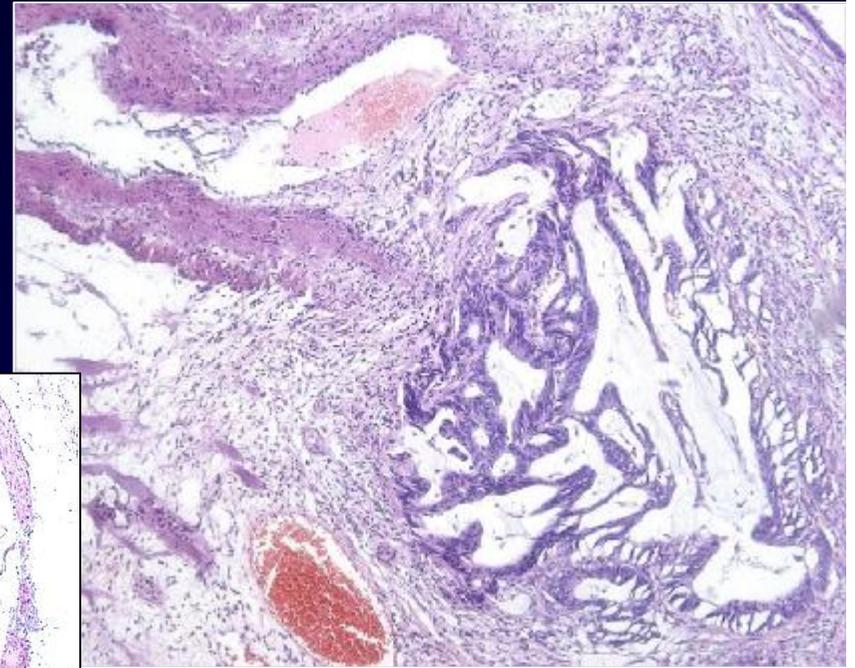
* p < 0.05

Adenomi Cancerizzati: Margine di Exeresi

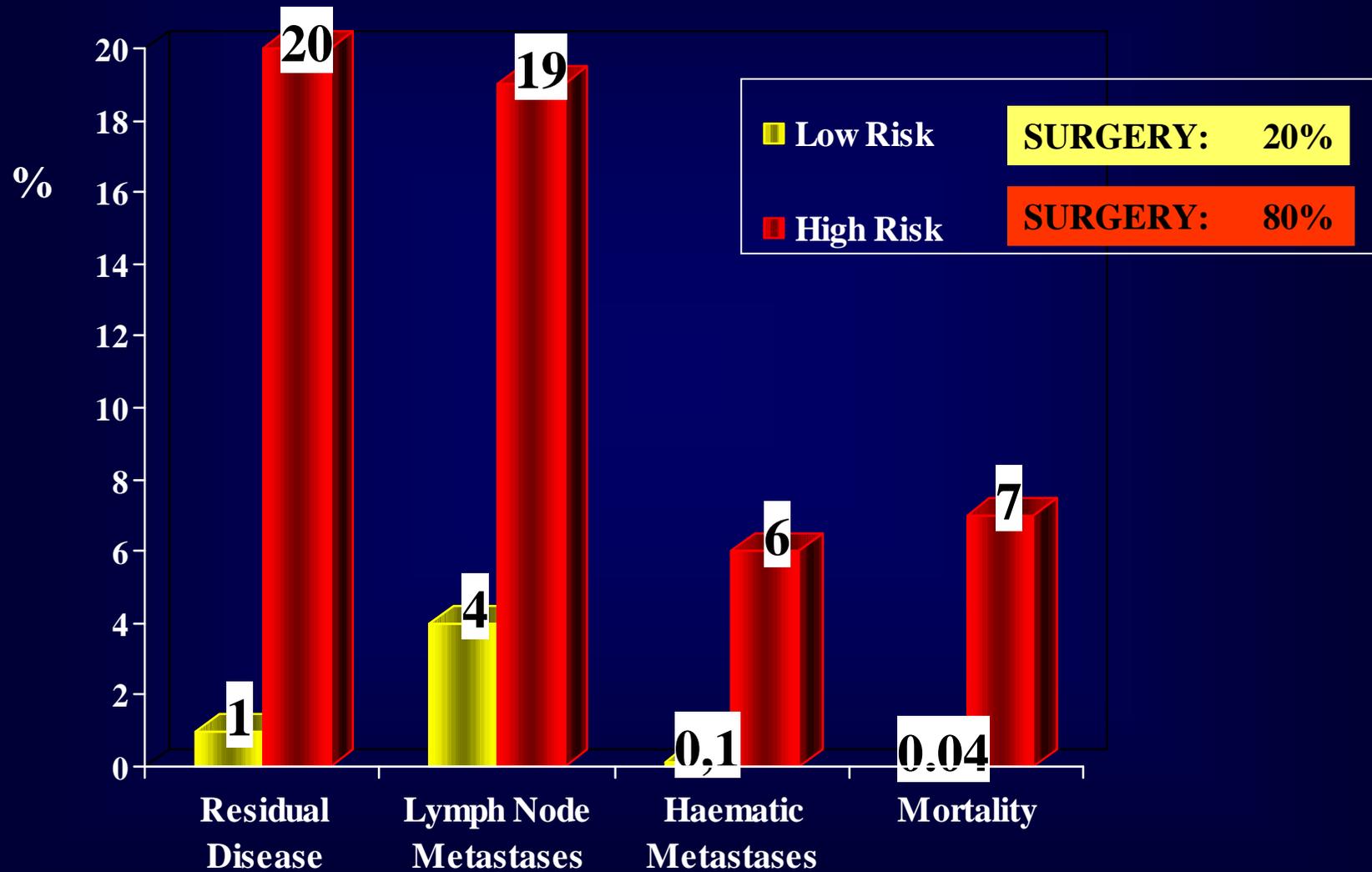


1 mm	<i>Cooper, 1989</i>
Healthy	<i>Rossini, 1989</i>
1 mm	<i>Sughiara, 1989</i>
2 mm	<i>Cranley, 1986</i>
3 mm	<i>Williams, 1987</i>

Adenomi Cancerizzati: Margine di Exeresi



ADENOMI CANCERIZZATI: “Basso Rischio” verso “Alto Rischio”

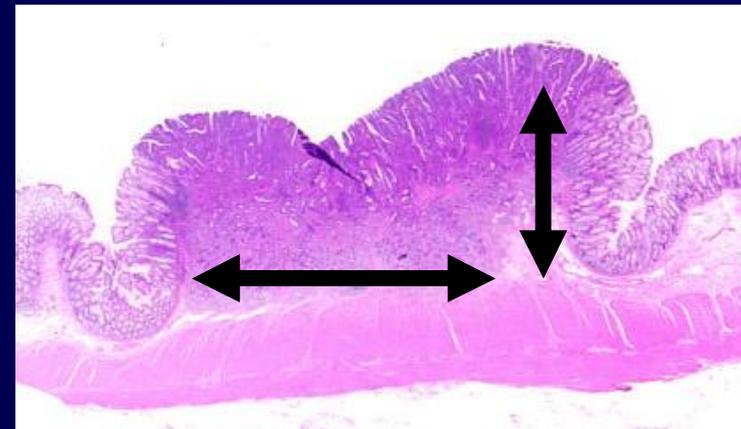


Riproducibilità Diagnostica: Evidenza ed Inferenza

“...Nell’ambito dei programmi di screening si ritiene raccomandabile prevedere la revisione da parte di un secondo patologo dei casi di adenoma cancerizzato, prima di decidere il tipo di trattamento., anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento...”

ADENOMI CANCERIZZATI: Volumetria del Carcinoma

	Lymph Node Metastasis
Width sm < 4000 mm:	2.5%
Width sm > 4000 mm:	18.2%
Depth sm < 2000 mm:	3.9%
Depth sm > 2000 mm:	17.1%

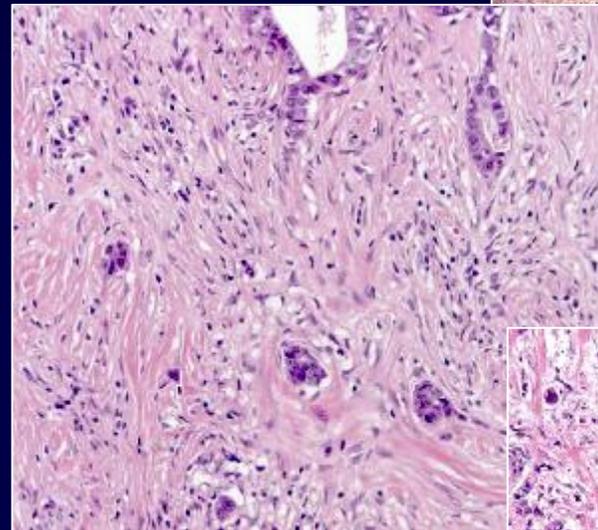


ADENOMI CANCERIZZATI : MICROSTADIAZIONE

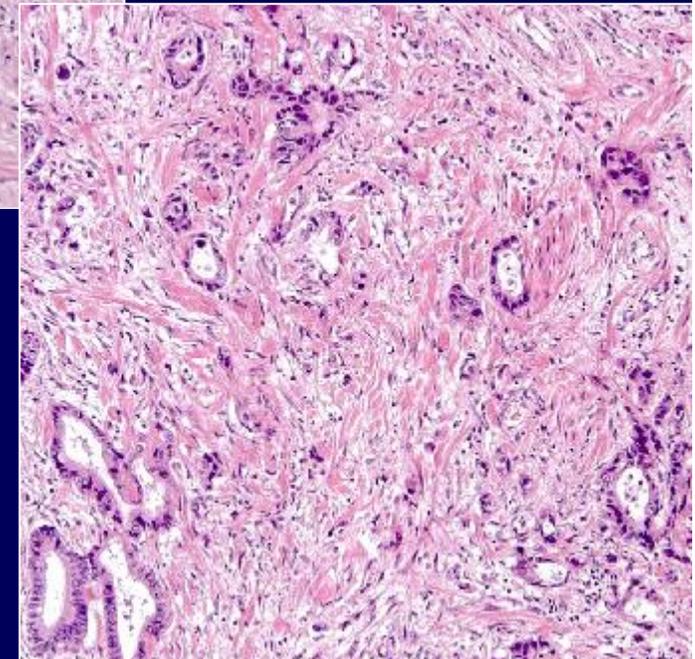
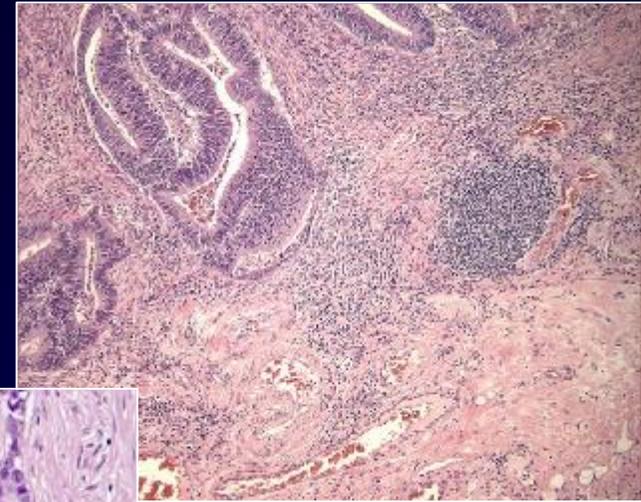
- **Stato del Margine di Resezione**
- **Profondità di Invasione (mm)**
- **Ampiezza di Invasione (mm)**
- **Rapporto Quantitativo Adenoma / Carcinoma**

ADENOMI CANCERIZZATI: “Tumor Budding”

**LOW-GRADE BUDDING:
0-9 foci in a field (250x)**



**HIGH-GRADE BUDDING:
≥ 10 foci in a field (250x)**



ADENOMI CANCERIZZATI: “Tumor Budding” e Rischio Metastatico

**No-risk Group:
0.7%**

**Single-risk Group:
20.7%**

**Multiple-risk Group:
36.4%**

- Unfavorable Tumor Grade
- Definite Vascular Invasion
- Tumor Budding

ADENOMI CANCERIZZATI :

Valutazione del Potenziale Metastatico Linfonodale

GIUDIZIO DIAGNOSTICO:

- 500127 A:

ADENOMA VILLOSO CON DISPLASIA DI ALTO GRADO DELL'EPITELIO, MINIMA (<10%) COMPONENTE SERRATA E FOCOLAIO DI ADENOCARCINOMA INFILTRANTE LA SOTTOMUCOSA (pT1).

Rapporto Tessuto Adenomatoso / Adenocarcinoma: 90 / 10

Grado Adenocarcinoma: 1/4, Basso Grado sec. WHO

Profondità di Invasione Sottomucosa: < 2000 micron (Sm1-Sm2)

Ampiezza di INvasione Sottomucosa: < 4000 micron

Invasione Vascolare/Embolizzazione Neoplastica: non evidente

"Budding" Tumorale: Basso Grado

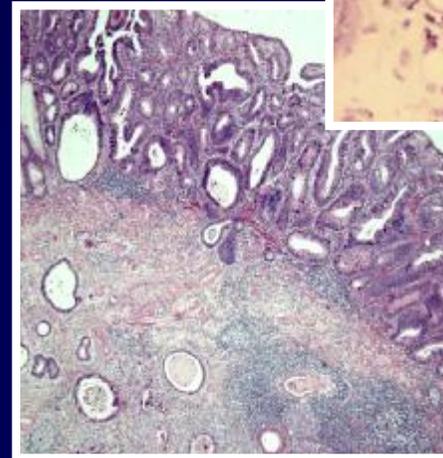
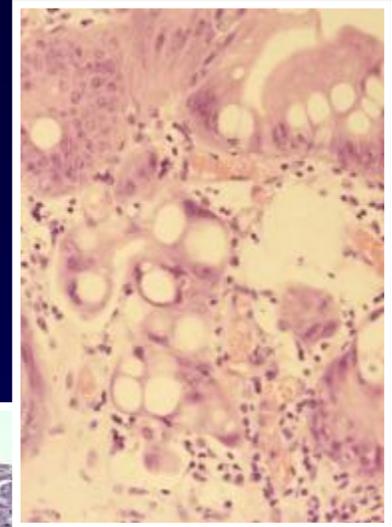
Margine di resezione endoscopica: focale interessamento (distanza bordo di invasione carcinomatosa-piano di exeresi: 0,9 mm; singola ghiandola neoplastica compresa nel campo di osservazione 10x in corrispondenza del bordo superiore della banda di diatermocoagulazione)

Adenoma Cancerizzato a basso potenziale metastatico; il coinvolgimento del margine di resezione è predittivo di rischio di ricorrenza locale di adenocarcinoma.

Riproducibilità Diagnostica: La Variabilità Biologica

“...Forme inusuali di Carcinoma Coloretale Iniziale

- *Carcinoma Minimale De Novo*
- *Carcinoma Piatto*
- *Carcinoma Polipoide Minimale*
- *Carcinoma a Cellule ad Anello con Castone in Adenoma*



potranno essere singolarmente valutate da un panel di patologi in ambito GISCoR...”

Strategie per Prevenire o Ridurre la Discordanza Diagnostica

ù Utilizzare sistemi di classificazione standardizzati, con definizione chiara e univoca dei criteri diagnostici

ù Riportare l'inferenza così come l'evidenza, facendo una chiara distinzione tra le due

ù Disponibilità di (almeno) una seconda valutazione che interpreti i dati grezzi osservati

Patologia Molecolare del “*Budding*” Tumorale nel Carcinoma Coloretta Iniziale

CATEPSINA A +

[Guzinska-Ustimowicz et al, 2004]

LAMININA-5 (g2) +

uPAR +

[Pyke et al, 1995]

LAMININA-5 (g2, b3) +

LAMININA-5 (a3) -

[Sordat et al, 2000]

E-CADHERIN -

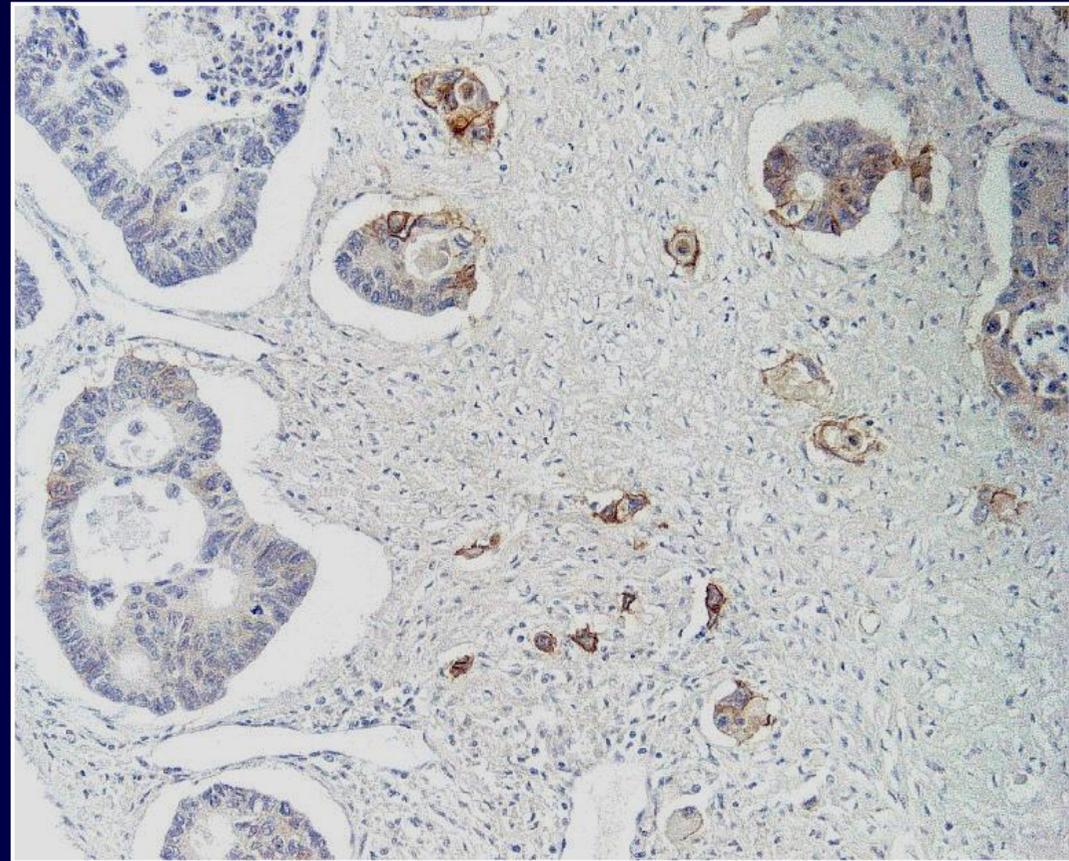
[Sordat et al, 2000]

TIMP-1 + (miofibroblasti)

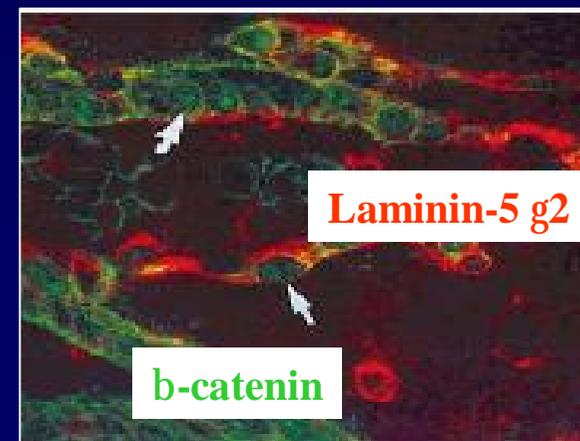
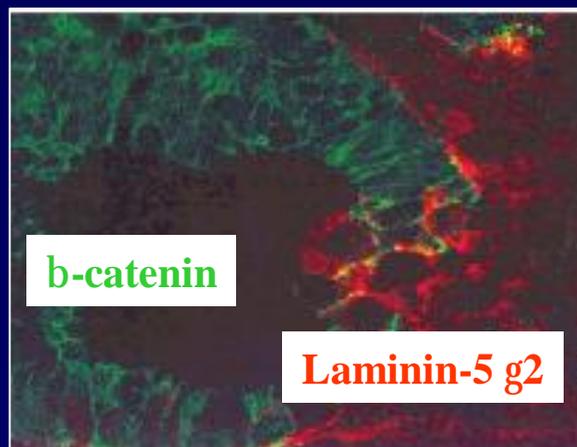
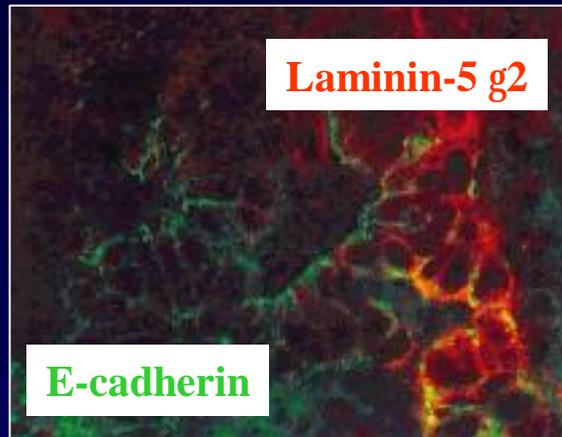
[Holten-Andersen et al, 2005]

MIN -

[Wright, Stewart, 2003]



L'espressione di Laminina-5 ($\alpha 2$, $\beta 3$) nel “*Budding*” Tumoriale del Carcinoma Colorettale Iniziale è associata alla Riduzione di attività del Complesso E-caderina-b-catenina



Il Carcinoma Coloretale Iniziale: Una Pausa nella Progressione?

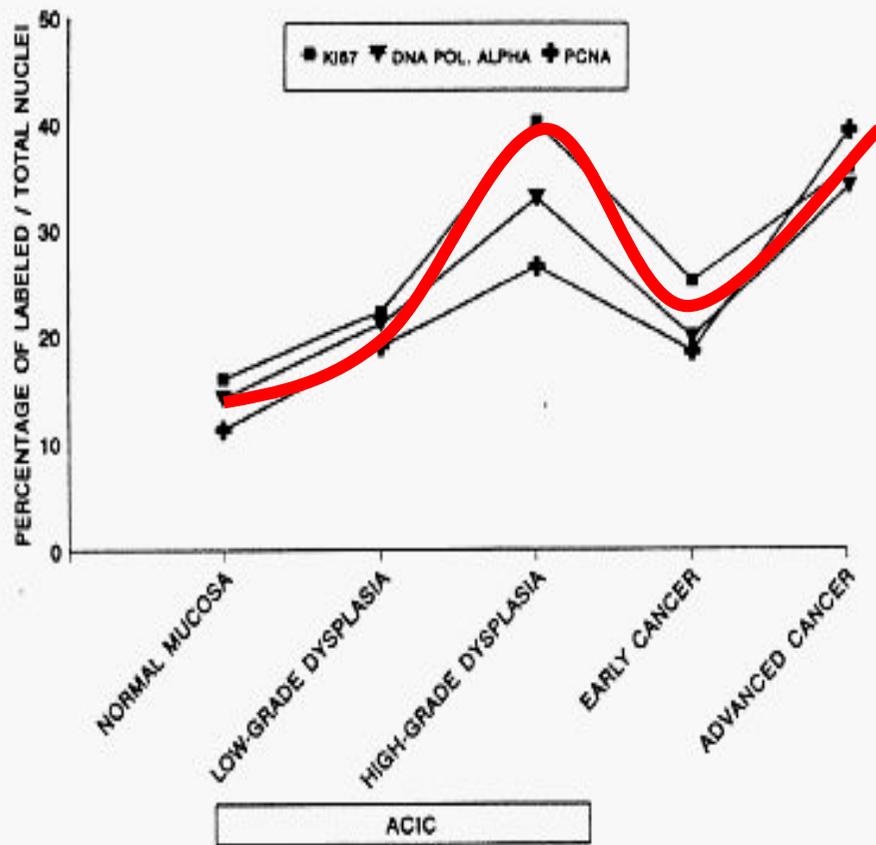


Figure 1. Mean Ki67, DNA polymerase alpha and PCNA index values along the tumor sequence from normal mucosa to advanced cancer. Note the drastic reduction in proliferative activity in early cancer.

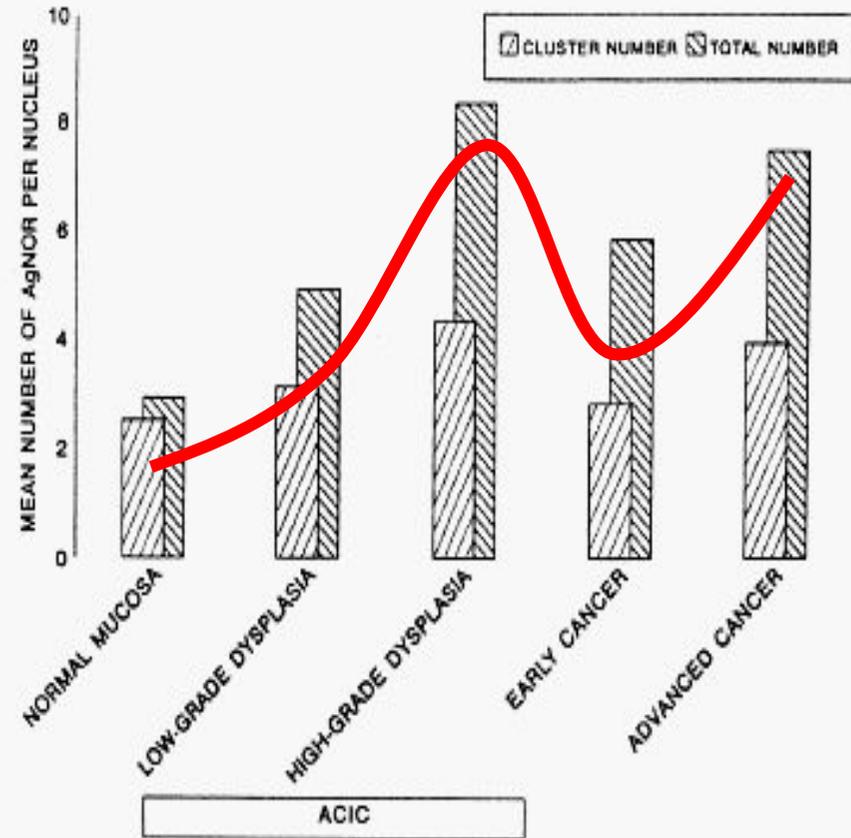
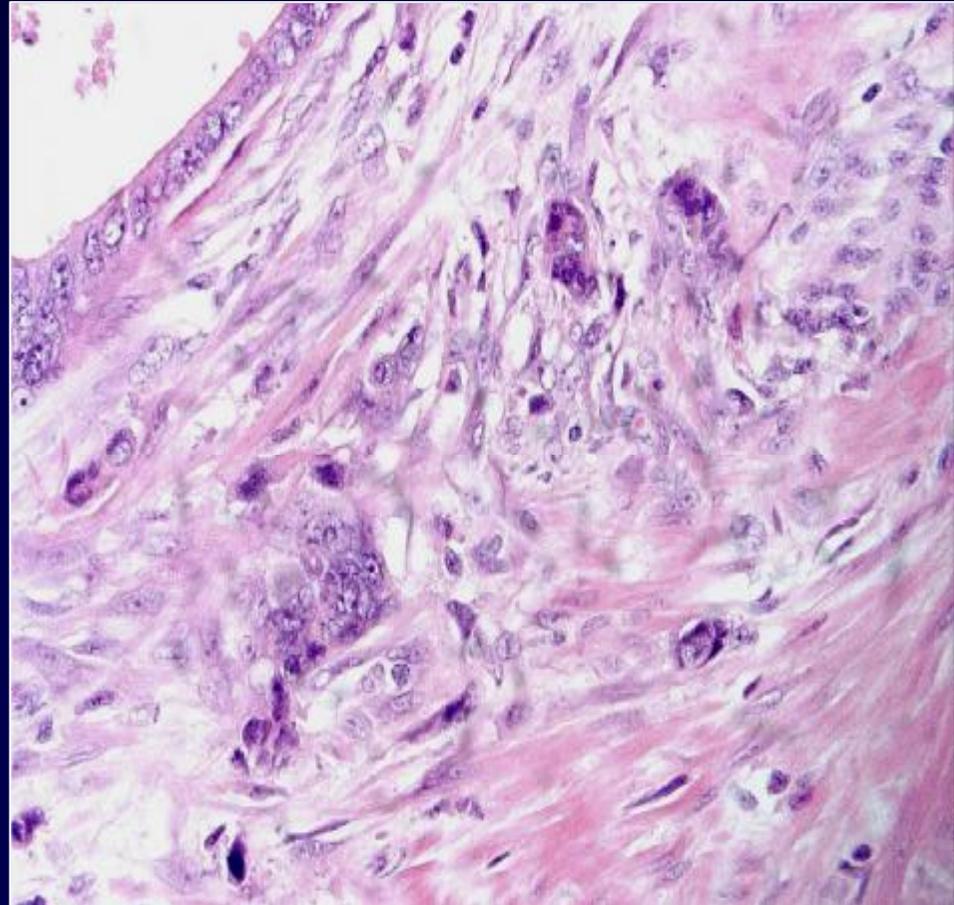


Figure 2. Mean AgNOR numbers along the tumor sequence, showing the same pattern as Figure 1.

Il Carcinoma Coloretale Iniziale: La Crescita Avascolare

“.....This could be due to differences in the submucosal microenvironment caused by carcinomatous invasion, such as desmoplastic reaction on the part of the stroma, leading to disconnection of the vascular network.....”



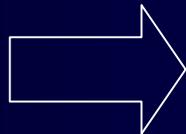
[Risio et al,1994]

Il Carcinoma Coloretale Iniziale: Il Ruolo dell'Ipossia

HYPOXIA



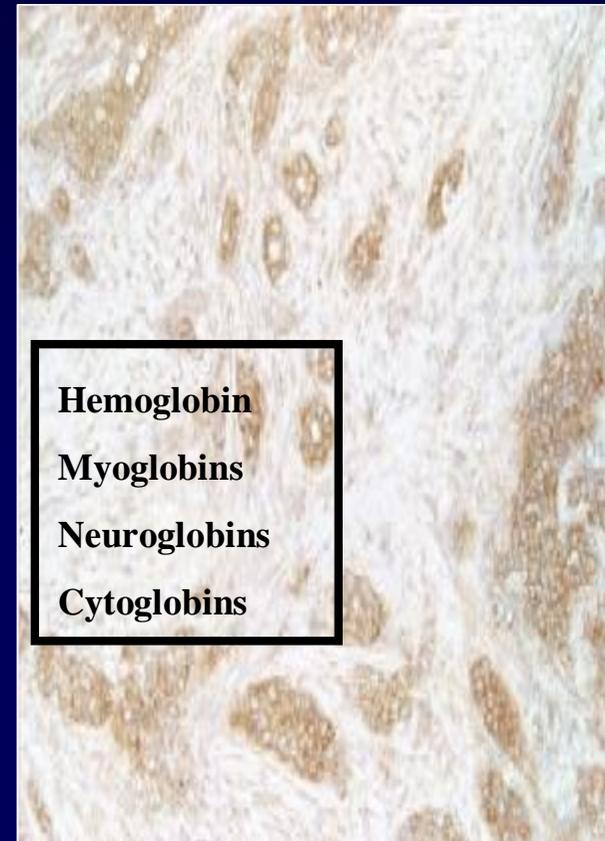
***CANCER
CELL***



*Increased Ability
to Invade
Extracellular Matrix*

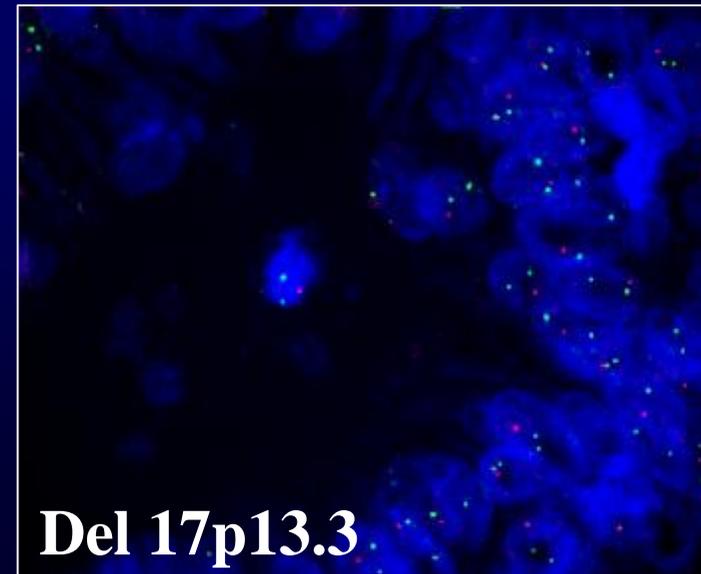
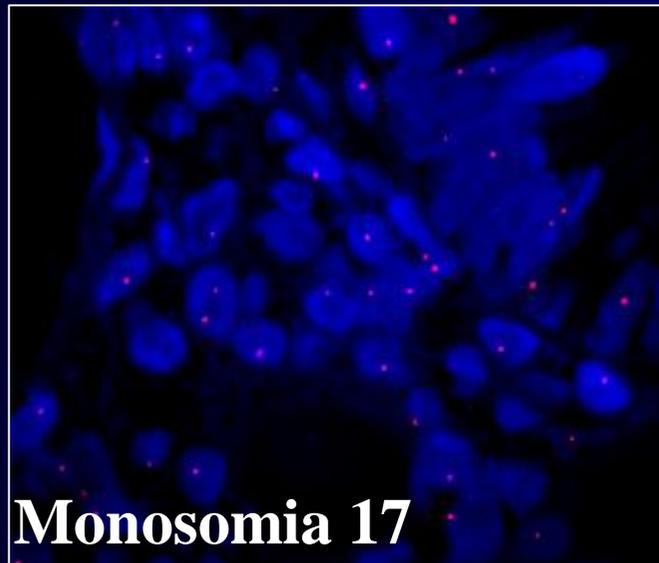
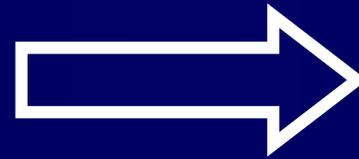
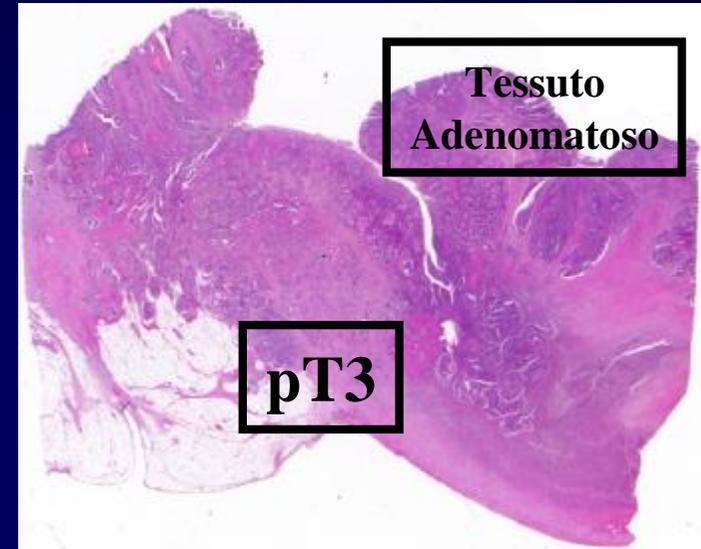
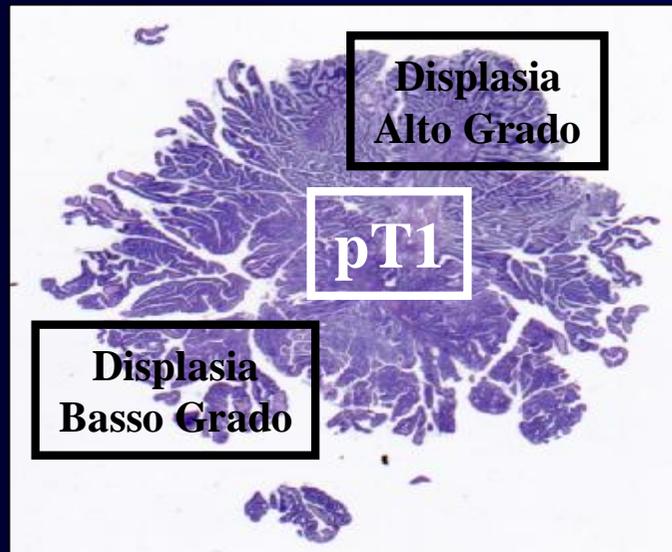
*Greater Metastatic
Potential*

*Reduced Sensitivity
to Radiation and
Drug Therapy*

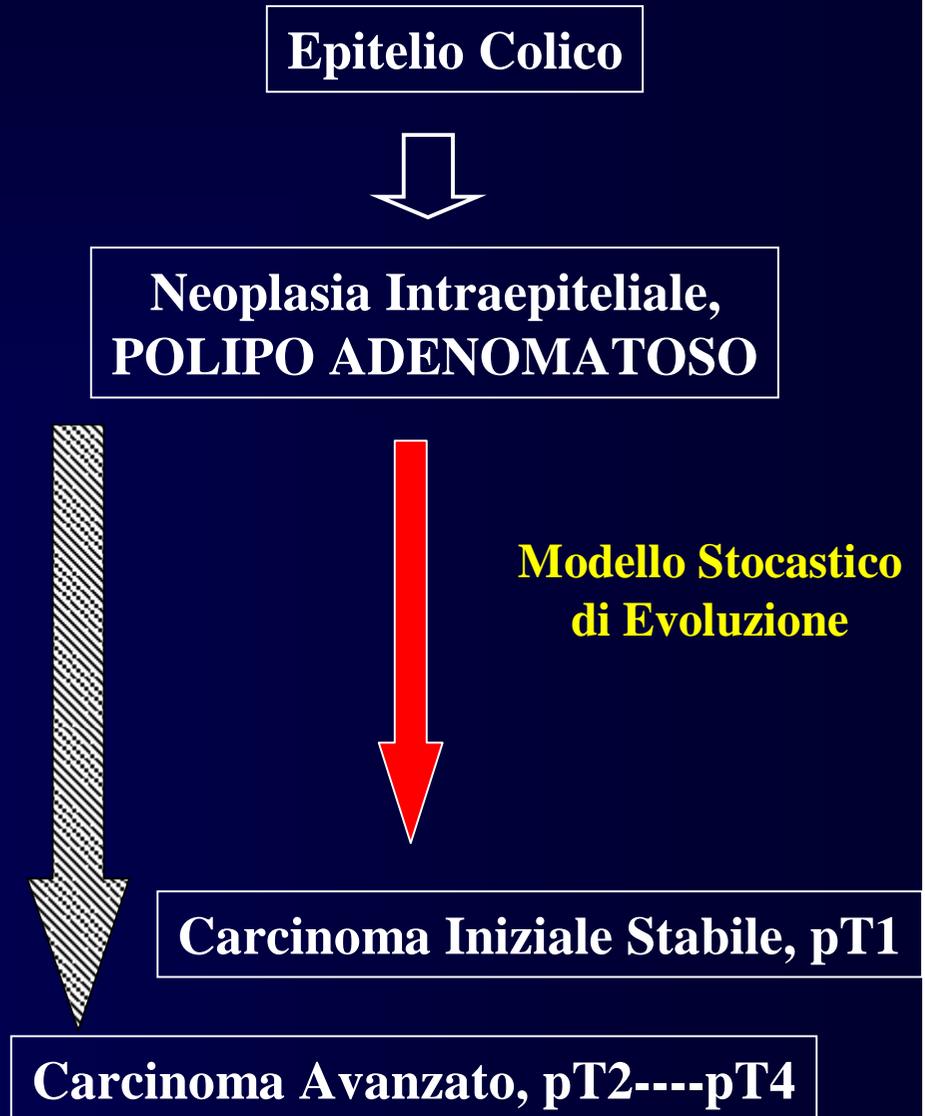
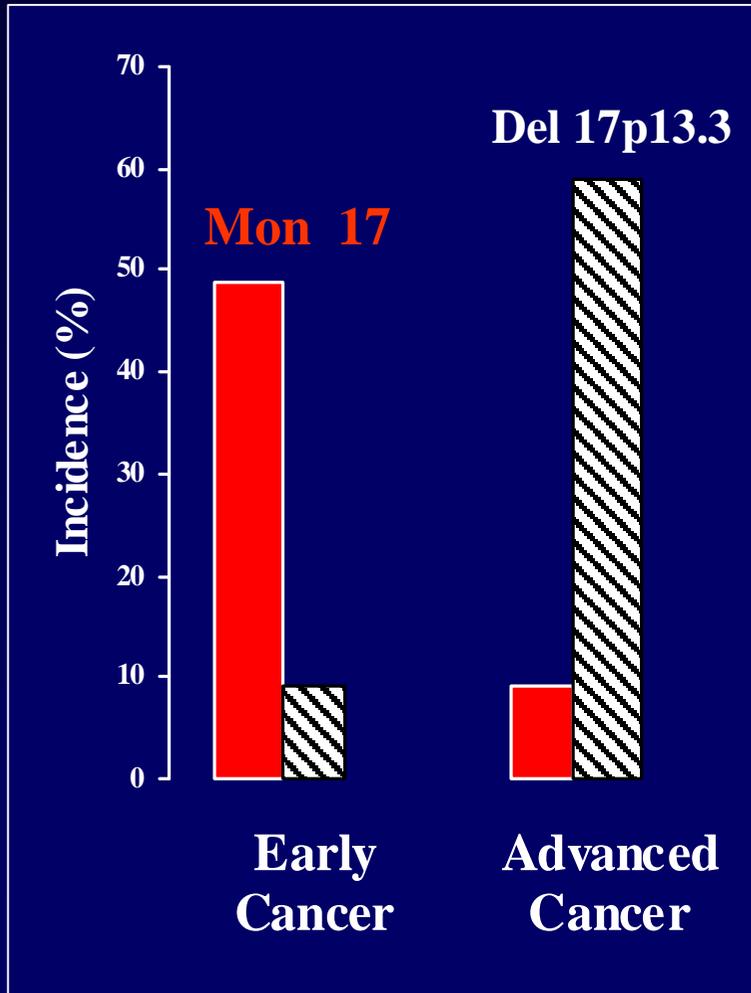


Hemoglobin
Myoglobins
Neuroglobins
Cytoglobins

Le Fasi Avanzate della Carcinogenesi: Vie Alternative ?



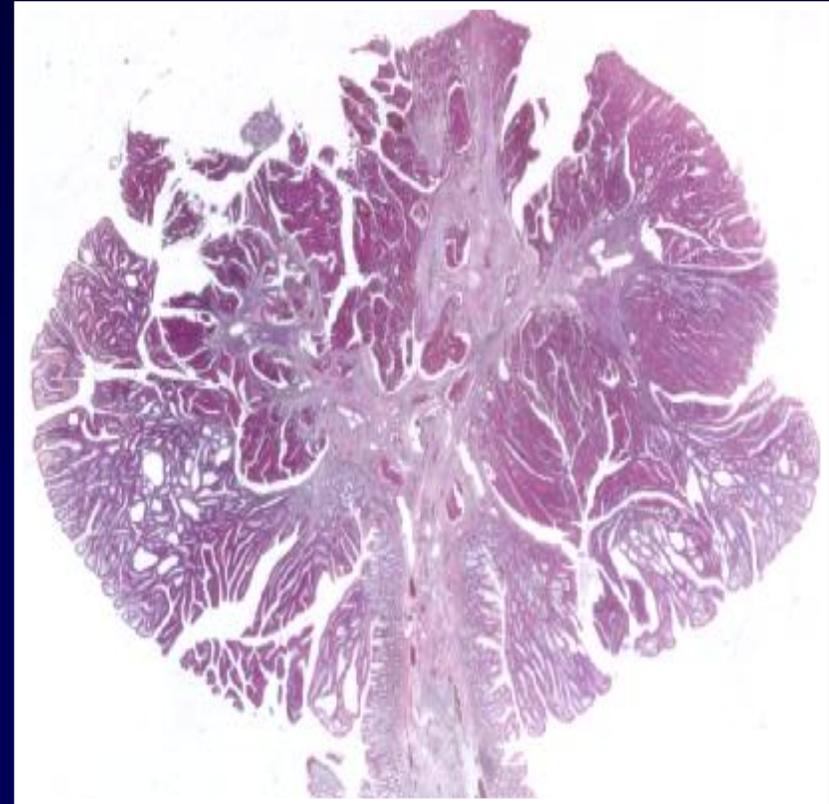
Le Fasi Avanzate della Carcinogenesi: Vie Alternative ?



L' Adenoma Cancerizzato del Colon

**Caratteri Istologici Predittivi
della Storia Naturale
e degli Esiti Clinici**

**Eventi Molecolari Complessi,
Genetici ed Epigenetici
[Modulazione del Microambiente]**



**Percorsi Genetici Multipli, con
Differente Potenziale di Progressione,
non Distinguibili Morfologicamente**