

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena



**XVII corso di
aggiornamento
AIRTUM per
operatori dei
Registri Tumori**



Reggio Emilia, 27-29 settembre 2017



ADENOMI CANCERIZZATI: INQUADRAMENTO CLINICO

Gabriele Luppi

DH Oncologico

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Reggio Emilia, 28/09/2017

ADENOMA CANCERIZZATO

- **Rappresenta la forma più precoce di cancro del colon-retto**
- **Relativamente frequente oggi per effetto:**
 - **Programmi di screening**
 - **Migliore identificazione dei soggetti a più alto rischio (ereditarietà)**
 - **Accesso più diffuso alle procedure endoscopiche**
- **Il trattamento più adeguato (resezione endoscopica vs chirurgia radicale) è fondamentale per la migliore sopravvivenza**

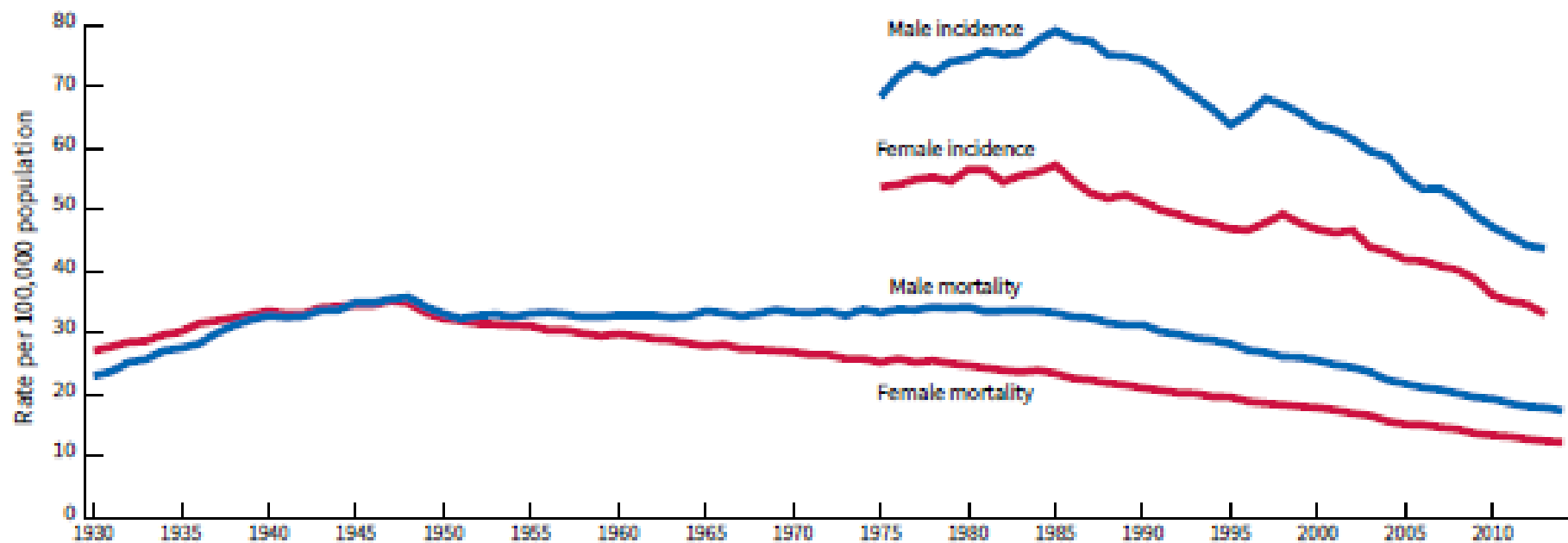
Bowel Cancer Incidence

| Rank | Cancer | Incidence 2012 (1000s) | % all cancers |
|------|------------|------------------------|---------------|
| 1 | Lung | 1,825 | 13 |
| 2 | Breast | 1,677 | 11.9 |
| 3 | Colorectal | 1,361 | 9.7 |
| 4 | Prostate | 1,112 | 7.9 |
| 5 | Stomach | 952 | 6.8 |

- Bowel cancer is the 3rd most common cancer worldwide
- ~10% of all new cases of cancer diagnosed in 2012

Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019

Figure 4. Trends in Colorectal Cancer Incidence (1975-2013) and Mortality (1930-2014) Rates by Sex, US



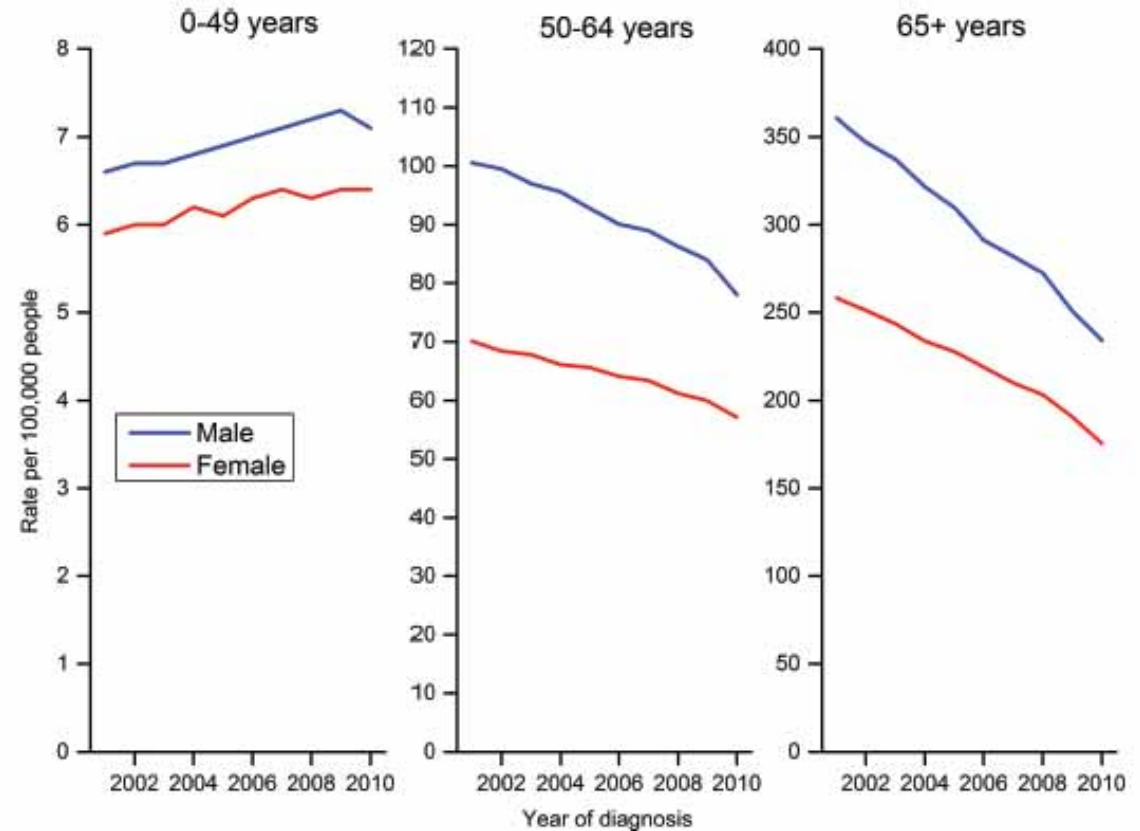
Rates are age adjusted to the 2000 US standard population. Incidence rates are adjusted for delays in reporting. Due to improvements in International Classification of Diseases (ICD) coding over time, numerator data for mortality differ slightly from those presented elsewhere.

Source: Incidence - SEER Program, National Cancer Institute, 2016. Mortality - US Mortality Volumes 1930 to 1959, US Mortality Data 1960-2014, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2016.

Article

Colorectal cancer statistics, 2017

Rebecca L. Siegel MPH , Kimberly D. Miller MPH, Stacey A. Fedewa,
Dennis J. Ahnen MD, Reinier G. S. Meester PhD, Afsaneh Barzi MD, F
Ahmedin Jemal DVM, PhD



...Progress against CRC can be accelerated by increasing initiation of screening at age 50 years (average risk) or earlier (eg, family history of CRC/advanced adenomas) and eliminating disparities in high-quality treatment. In addition, research is needed to elucidate causes for increasing CRC in young adults

INCIDENZA

53.000 nuove diagnosi di ca del colon-retto stimate nel 2017.
Dal 2007 incidenza in calo: -3,8% /anno negli uomini; - 0.7% nelle donne

| Rango | Maschi | Femmine | Tutta la popolazione |
|-------|---------------------------|-------------------|----------------------|
| 1° | Prostata (18%) | Mammella (28%) | Colon-retto (14%) |
| 2° | Colon-retto (16%) | Colon-retto (13%) | Mammella (14%) |
| 3° | Polmone (15%) | Polmone (8%) | Polmone (11%) |
| 4° | Vescica* (11%) | Tiroide (6%) | Prostata (9%) |
| 5° | Rene, vie urinarie** (5%) | Utero corpo (5%) | Vescica* (7%) |

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2017.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

MORTALITA'

18.671 decessi nel 2014
Mortalità in calo: -1,8%/anno negli uomini; -1,0% nelle donne

| Rango | Maschi | Femmine | Tutta la popolazione |
|-------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1° | Polmone [27%] | Mammella [17%] | Polmone [20%] |
| 2° | Colon-retto [11%] | Colon-retto [12%] | Colon-retto [11%] |
| 3° | Prostata [8%] | Polmone [11%] | Mammella [8%] |
| 4° | Fegato [7%] | Pancreas [7%] | Stomaco [6%] |
| 5° | Stomaco [6%] | Stomaco [6%] | Pancreas [6%] |

TABELLA 9. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi

| | |
|-------------------------|---|
| Sopravvivenza a 5 anni | La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord. |
| Sopravvivenza a 10 anni | La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne. |

FATTORI DI RISCHIO

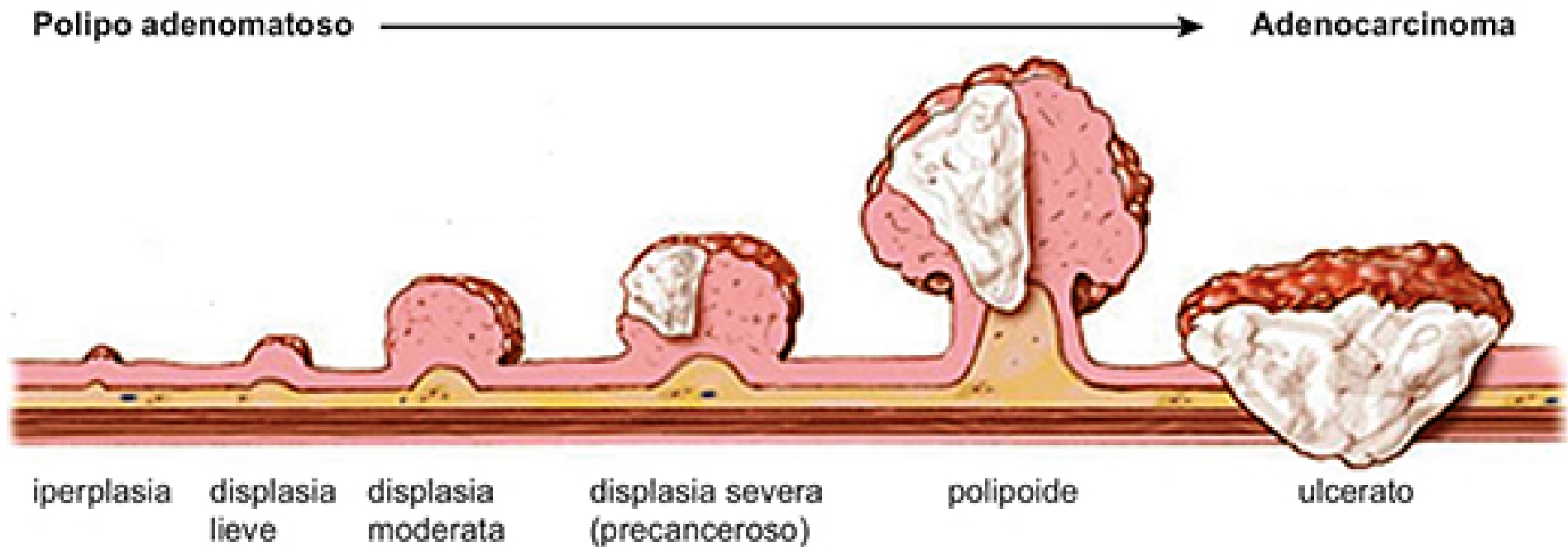
- ✓ Circa l'80% insorge su lesioni precancerose (adenomi con componente displastica crescente)
- ✓ Stili di vita: fattori dietetici (consumo di carni rosse, insaccati, farine e zuccheri raffinati, alcool...), fumo, sedentarietà
- ✓ Malattie infiammatorie intestinali croniche
- ✓ Familiarità: circa 1/3 dei casi, di cui 2-5% ereditari (FAP, Lynch)

EREDO-FAMILIARITA'

2. *Esistono criteri di sospetto clinico ('red flags') basati sulle caratteristiche di Cancro, Paziente e Famiglia (Tabella 2) (Livello di evidenza 2++):*

| Tabella 2. Criteri di sospetto clinico ('red flags') per SPE-CCR | |
|--|---|
| Cancro | <ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adk mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - MSI o immunohistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il Patologo li esegua per screening della sindrome di Lynch o per chemioterapia adiuvante) |
| Paziente | <ul style="list-style-type: none"> - Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente - Polipi associati al CCR - Cancro del colon destro |
| Famiglia | <ul style="list-style-type: none"> - Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia |

CIRCA 80% DEI CASI DI CA DEL COLON-RETTO



SCREENING

- **La lenta crescita da polipo a cancro invasivo consente di prevenire o diagnosticare precocemente il tumore**
- **La modalità di screening può variare: SOF, rettosigmoidoscopia, colonscopia**
- **Lo screening del ca colon-retto ha dimostrato di ridurre la mortalità dal 10 al 30%**
- **Può essere adattato in popolazioni ad alto rischio**

Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death

M.F. Kaminski, P. Wieszczy, M. Rupinski, U. Wojciechowska, J. Didkowska, E. Kraszewska, J. Kobiela, R. Franczyk, M. Rupinska, B. Kocot, A. Chaber-Ciopinska, J. Pachlewski, M. Polkowski, J. Regula



Table 2. Effect of adenoma detection rate improvement on adjusted hazard ratios for interval colorectal cancer and colorectal cancer death.

| | Interval colorectal cancer | | Colorectal cancer death | |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| | Adjusted Hazard Ratio (95% CI) | P value | Adjusted Hazard Ratio (95% CI) | P value |
| Age, years | 1.08 (1.04-1.11) | <0.001 | 1.10 (1.03-1.17) | 0.005 |
| Male sex | 1.20 (0.88-1.64) | 0.25 | 1.77 (0.98-3.20) | 0.058 |
| Family history of colorectal cancer | 1.15 (0.72-1.84) | 0.56 | 0.33 (0.08-1.40) | 0.13 |
| Adenoma detection rate improvement | 0.63 (0.45-0.88) | 0.006 | 0.50 (0.27-0.95) | 0.035 |

CI denotes confidence interval.

Colorectal Cancer on the Decline — Why Screening Can't Explain It All

H. Gilbert Welch, M.D., M.P.H., and Douglas J. Robertson, M.D., M.P.H.

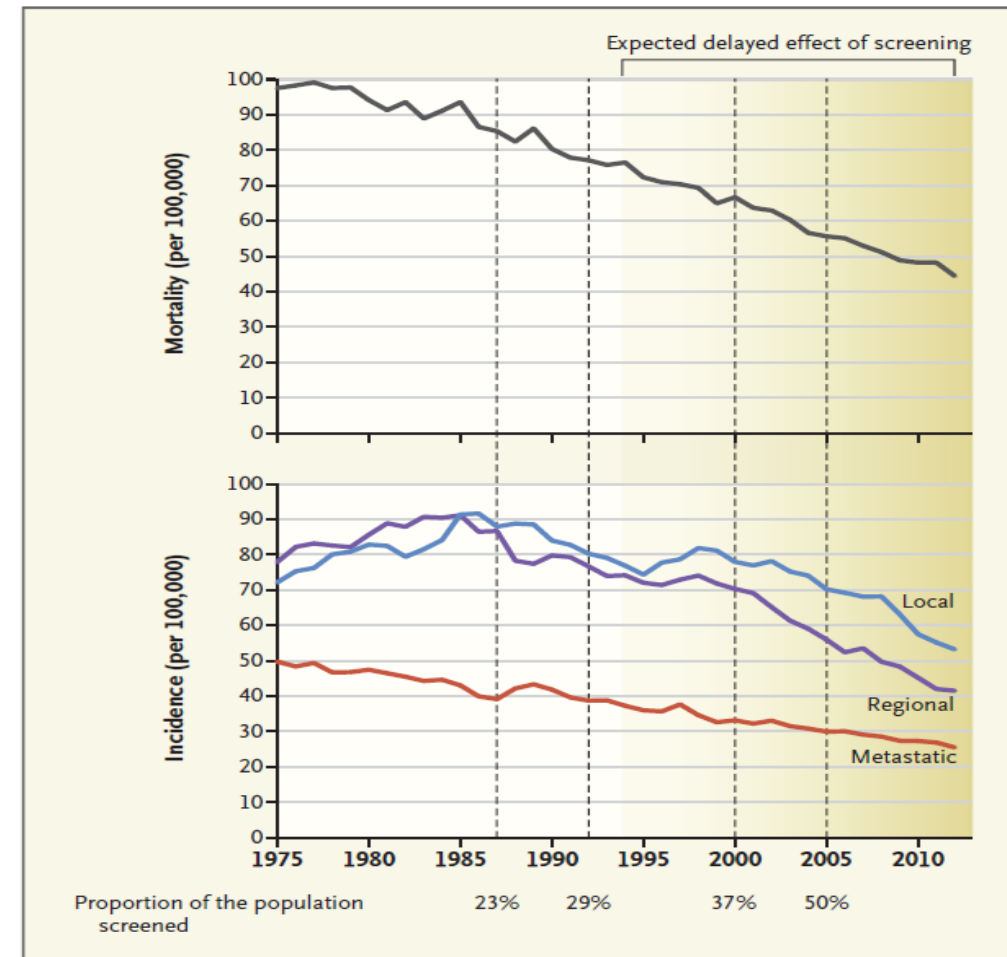
N Engl J Med 2016

Riduzione della mortalità

- Trattamenti medici e chirurgici migliori
- Diagnosi più precoce della malattia sintomatica
- Migrazione verso i primi stadi alla diagnosi

Riduzione dell'incidenza

- Cambiamenti della dieta (riduzione consumo di carne e insaccati)
- Modifiche del microbioma intestinale
- Impiego di FANS



Colorectal-Cancer Mortality (Top) and Stage-Specific Incidence (Bottom) among People 50 Years of Age or Older in the United States, 1975–2012.

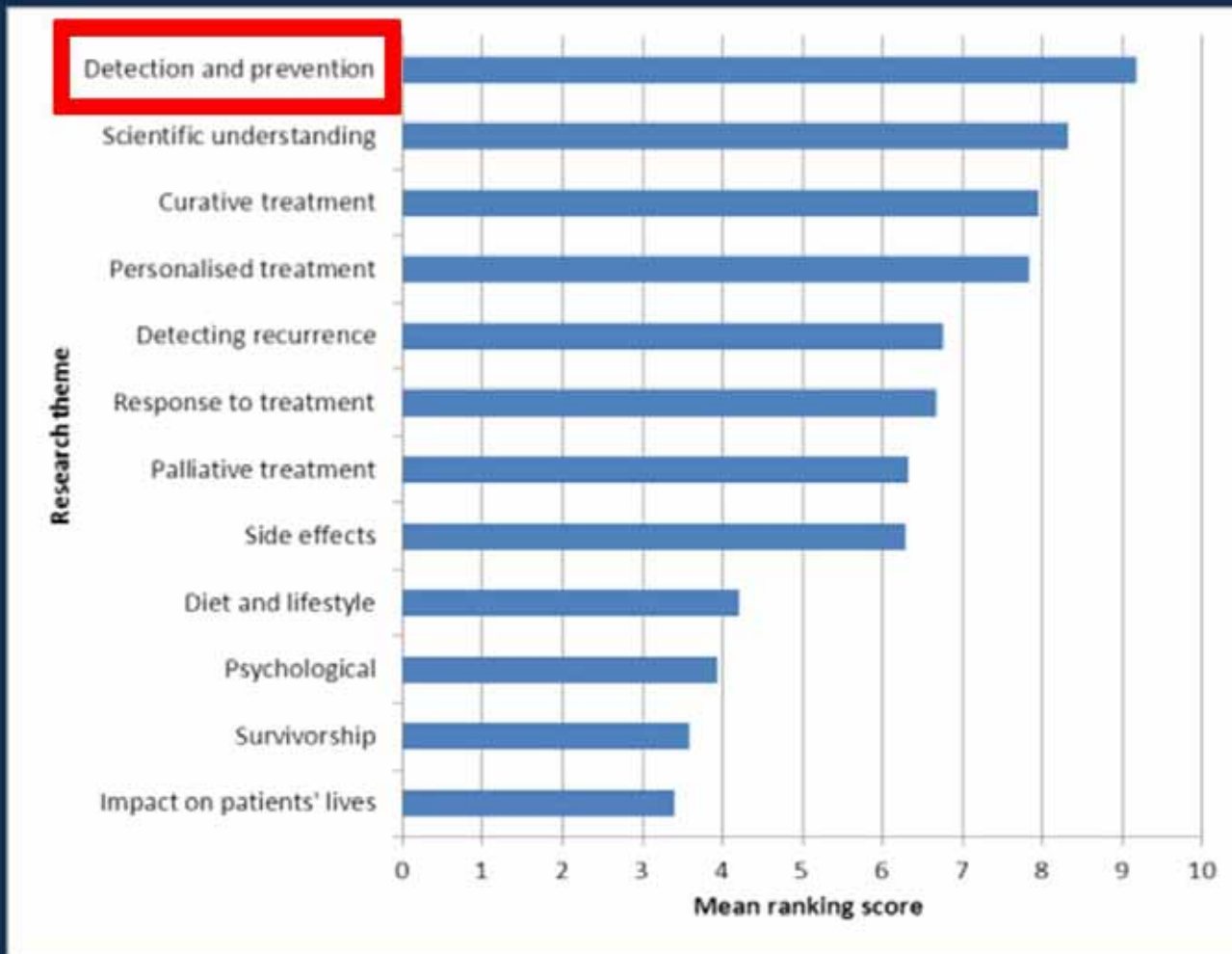
Data are from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 9 and are age-adjusted to the 2000 U.S. standard population. Total incidence is the sum of local, regional, and metastatic incidence.

PACER study What is most important to patients?

We asked 780 patients at the Royal Marsden to rank cancer research themes in order of priority

Top 5 Themes:

1. Detection and Prevention
2. Scientific Understanding
3. Curative Treatment
4. Personalised Treatment
5. Detecting Recurrence



Ranking of research themes in order of priority

STADIAZIONE

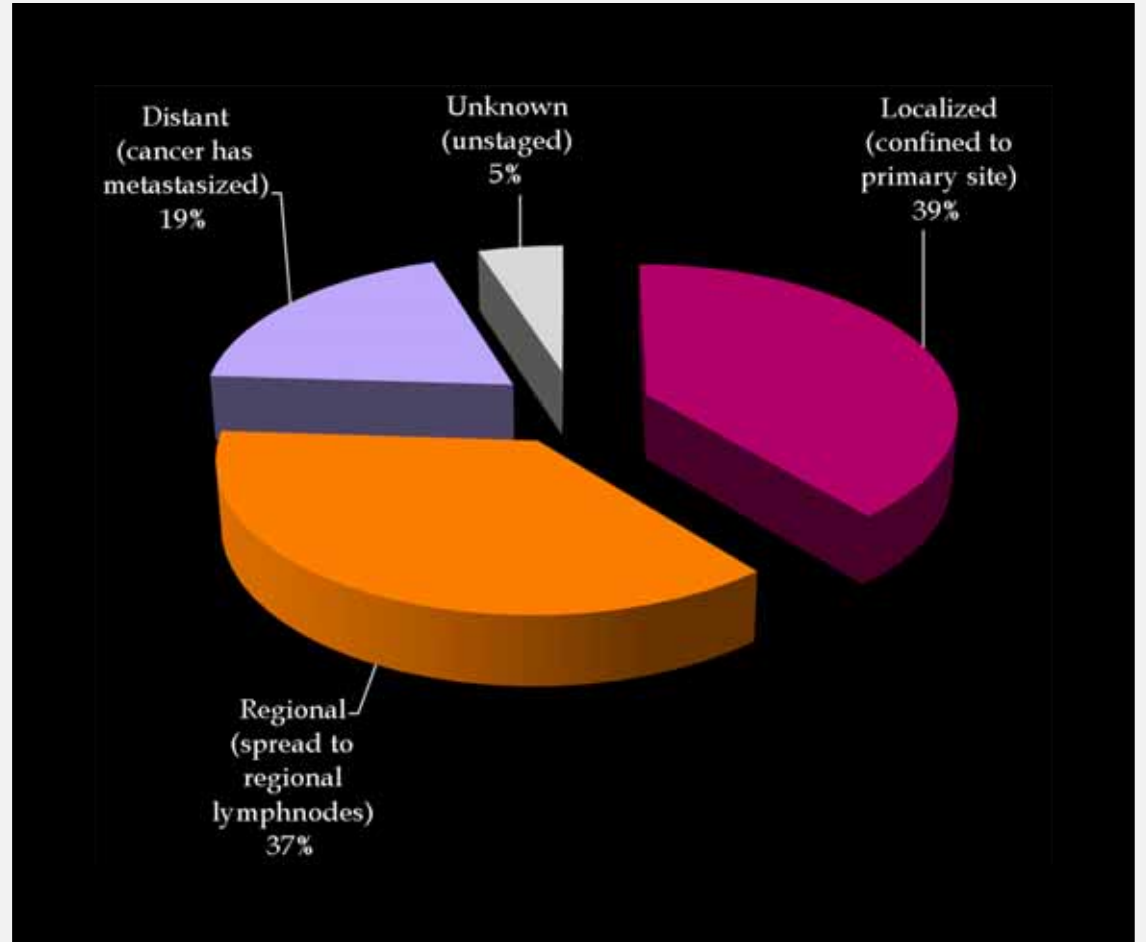
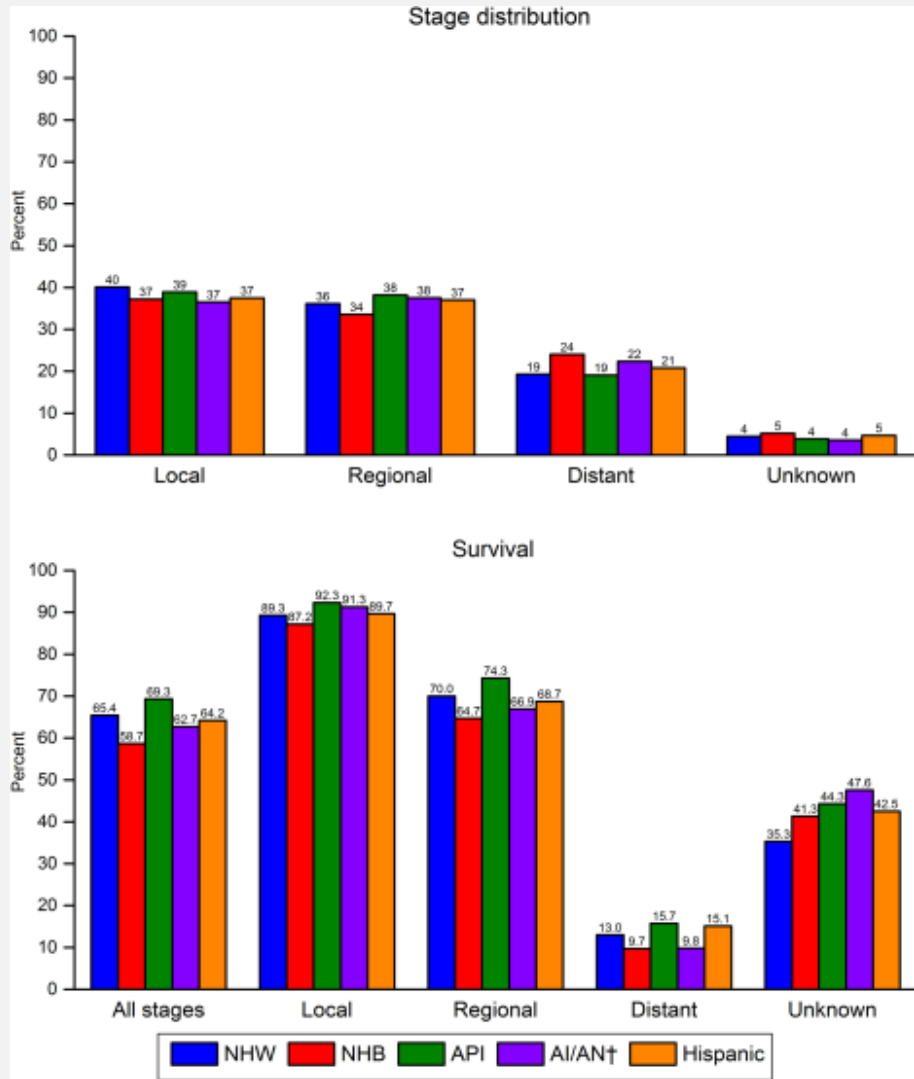
Classificazione TNM-UICC 2009

| CLASSE | DESCRIZIONE |
|------------|--|
| TX | Tumore primitivo non definibile |
| T0 | Tumore primitivo non evidenziabile |
| Tis | Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intranucosa) che non raggiungono la sottomucosa] |
| T1 | Tumore che invade la sottomucosa |
| T2 | Tumore che invade la muscolare propria |
| T3 | Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo |
| T4 | Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale |
| T4a | Tumore che perfora il peritoneo viscerale |
| T4b | Tumore che invade direttamente altri organi o strutture |
| NX | Linfonodi regionali non valutabili |
| N0 | Non metastasi nei linfonodi regionali |

Suddivisione in stadi

| STADIO | DESCRIZIONE |
|--------------------|--|
| Stadio 0 | Tis N0M0 |
| Stadio I | T1N0M0 T2N0M0 |
| Stadio IIa | T3N0M0 |
| Stadio IIb | T4aN0M0 |
| Stadio IIc | T4bN0M0 |
| Stadio IIIa | T1-2, N1a-c, M0 T1, N2a, M0 |
| Stadio IIIb | T3, T4a, N1a-c, M0 T2-3, N2a, M0 T1-2, N2b, M0 |
| Stadio IIIc | T4a, N2a-b, M0 T3, N2b, M0 T4b, N1-2, M0 |
| Stadio IVa | Ogni T, ogni N, M1a |
| Stadio IVb | Ogni T, ogni N, M1b |

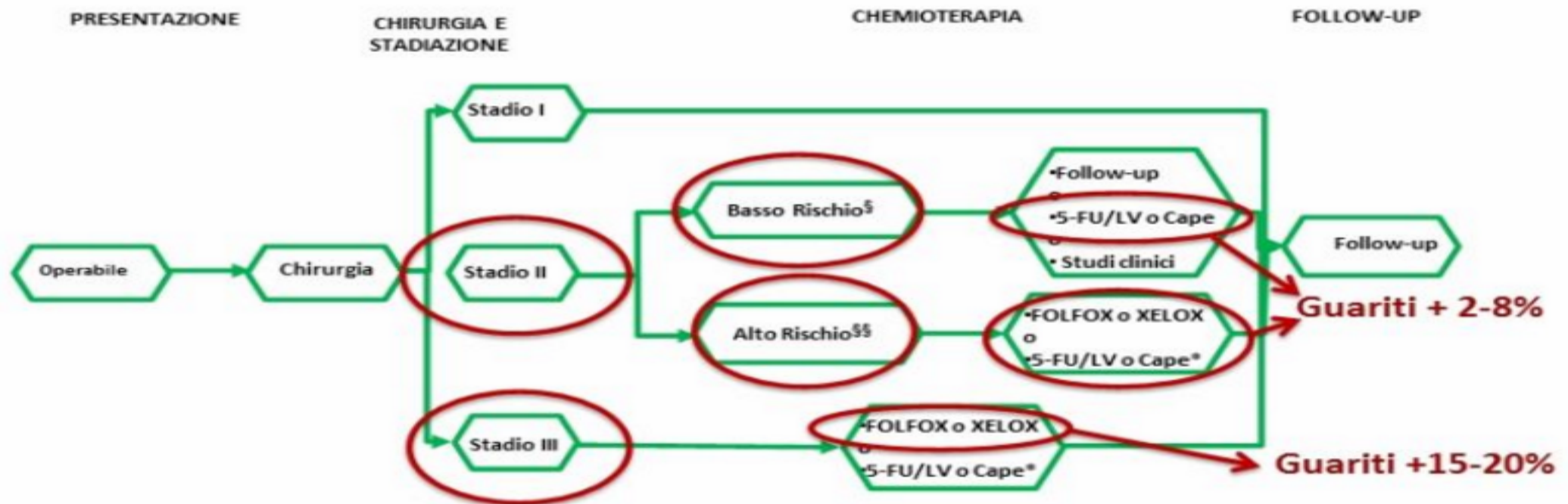
Colorectal cancer statistics, 2014



Sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia radicale

- Stadio I 85-95%
- Stadio II 75-85%
- Stadio III 50-60%

Chemioterapia Adiuvante colon: Linee guida AIOM 2014 e 2015



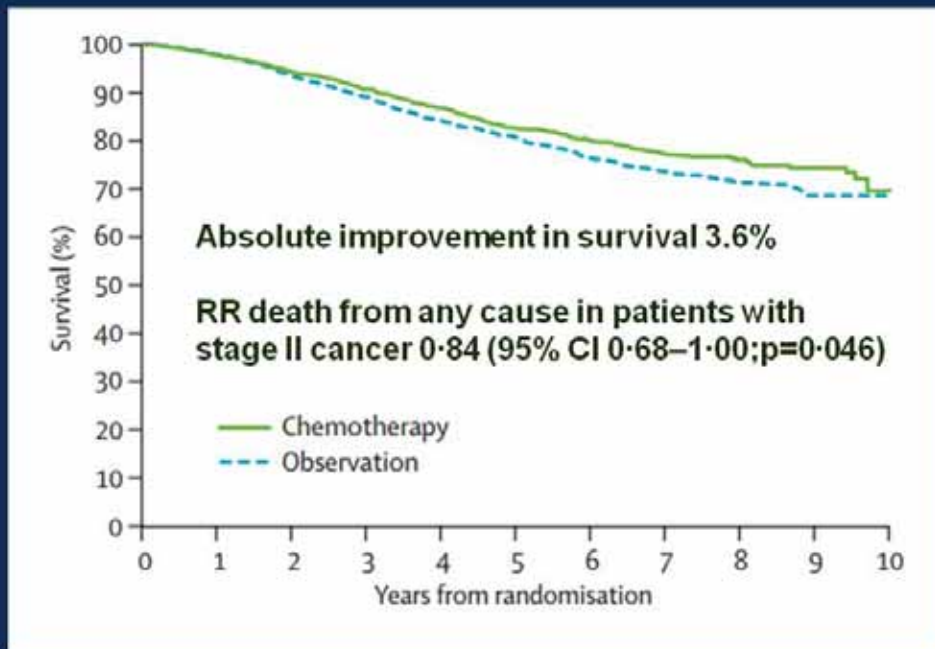
[§] Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatelliti

^{§§} Alto rischio: ≥1 fattore di rischio (T4, G3-G4, <12 lfn asportati, esordio con occlusione/perforazione, invasione vascolare, linfatica o perineurale)

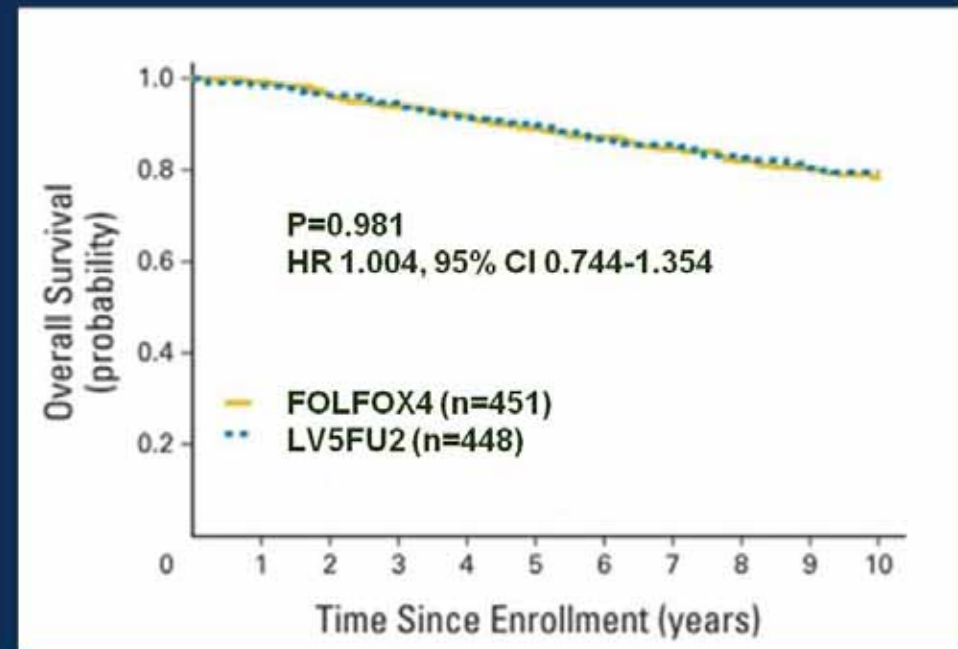
* Pz unfit per terapia di combinazione

Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colorectal Cancer

Survival gain for stage II patients is relatively small



Overall Survival, stage II patients, QUASAR



Overall Survival, Stage II patients, MOSAIC

TERAPIA ADIUVANTE – STADI II

Valutazione rischio/beneficio

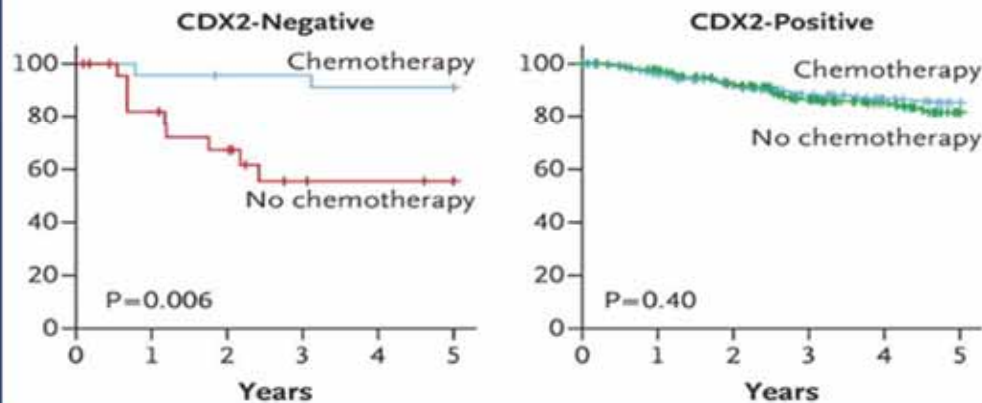
High risk features:

Low number LN examined
 Poorly/ undifferentiated histology
 T4 disease and EMVI
 CDX2-Negative

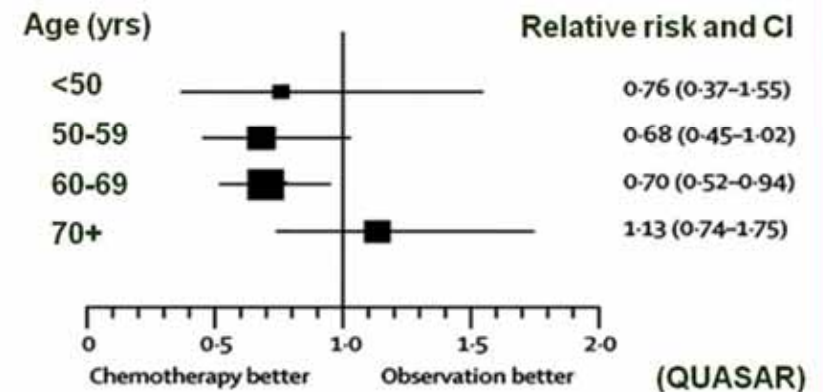
Less likely to benefit:

Age >70 years
 MMR deficient
 Favourable prognosis determined by gene expression profiling?

Relationship between CDX2 and benefit from adjuvant chemotherapy
 Stage II patients (n=669)

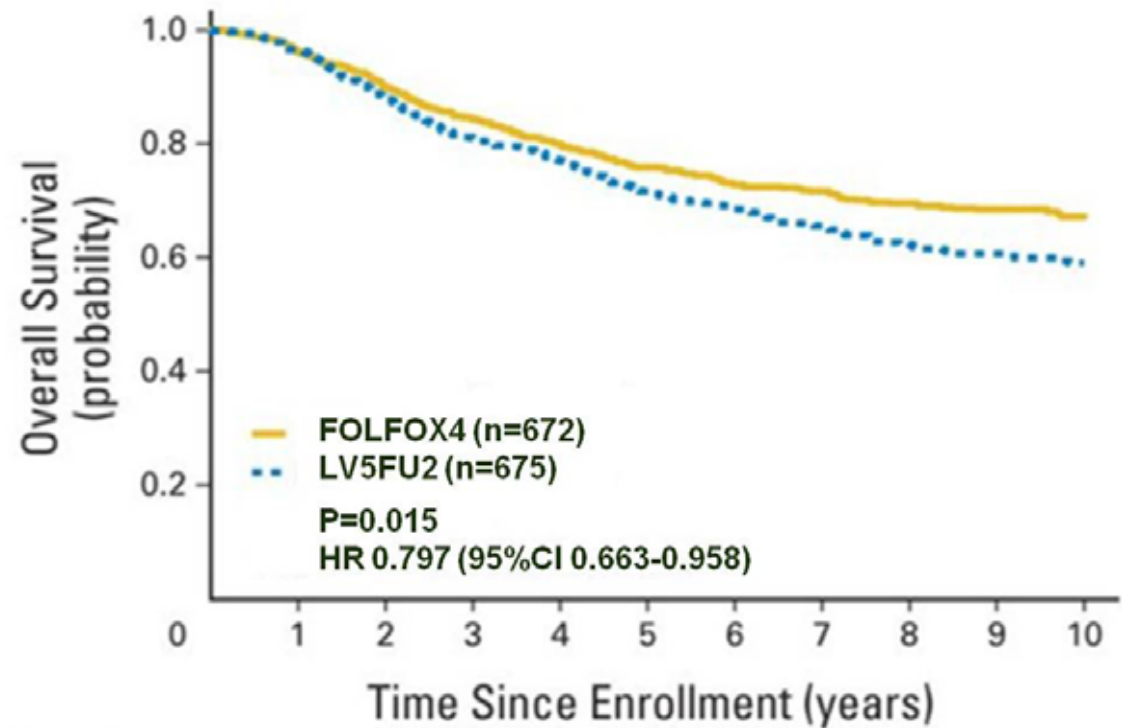


Relative Risk of recurrence with chemotherapy by age



TERAPIA ADIUVANTE – STADI III

- Beneficio 10-15 %
- FOLFOX –XELOX standard
- Considerare età e comorbidità
- Considerare solo fluoropirimidina
- I biologici hanno fallito



Overall survival, Stage III patients, MOSAIC study

MALATIA AVANZATA – STADIO IV

Drugs currently in use for advanced colon cancer

Chemotherapy Regimens

5-FU/ Capecitabine
FOLFOX
CAPOX
FOLFIRI
FOLFOXIRI
MMC
Tegafur
TAS-102**

Biological Agents

Antiangiogenics

Bevacizumab
Aflibercept
Ramucirumab*

Anti-EGFR

Cetuximab
Panitumumab

Multi-targeted

Regorafenib

Immunotherapy

Pembrolizumab***

Incremental gain from 6 months with BSC to ~30 months

MALATIA AVANZATA oligometastatica

Surgical Resection

- Most commonly lung/liver metastases
- Peritonectomy in specialised centres for selected cases

Radiation

- Radiotherapy
- Stereotactic Radiosurgery
- Selective internal radiation therapy

**Specialised MDT
essential**

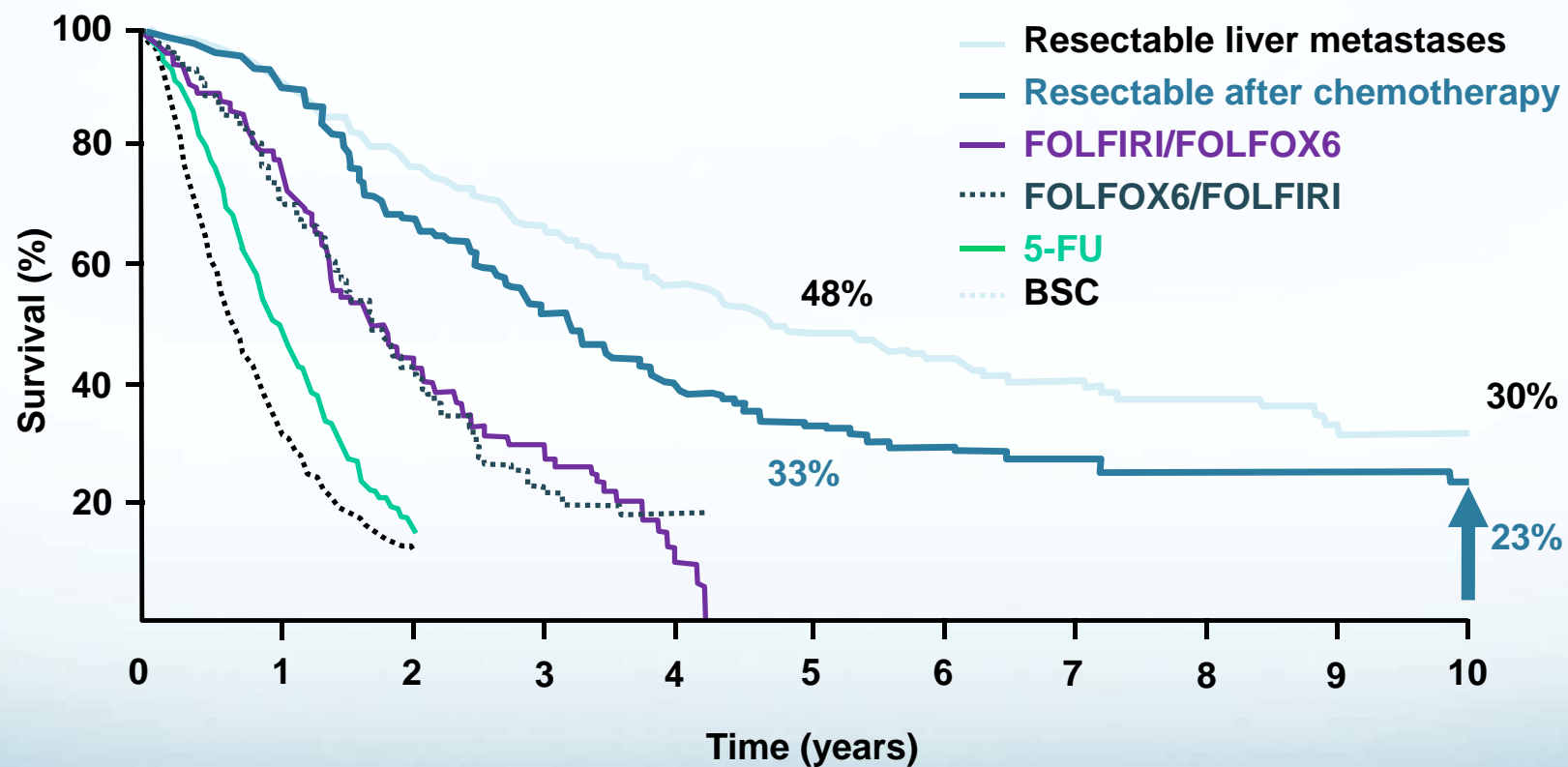
Ablative therapies

- Radiofrequency ablation
- Microwave ablation
- Cryotherapy
- Irreversible electroporation
- Laser ablation
- High intensity focused ultrasound

Chemotherapy

- Neoadjuvant
- Adjuvant
- Perioperative
- Intraperitoneal (in selected cases for peritoneal carcinomatosis CRC)

OS dopo chemioterapia e resezione di metastasi epatiche



Colon Cancer Collaborative Group, Br Med J 2000; Tournigand et al, J Clin Oncol 2004; Adam et al, Ann Surg 2004

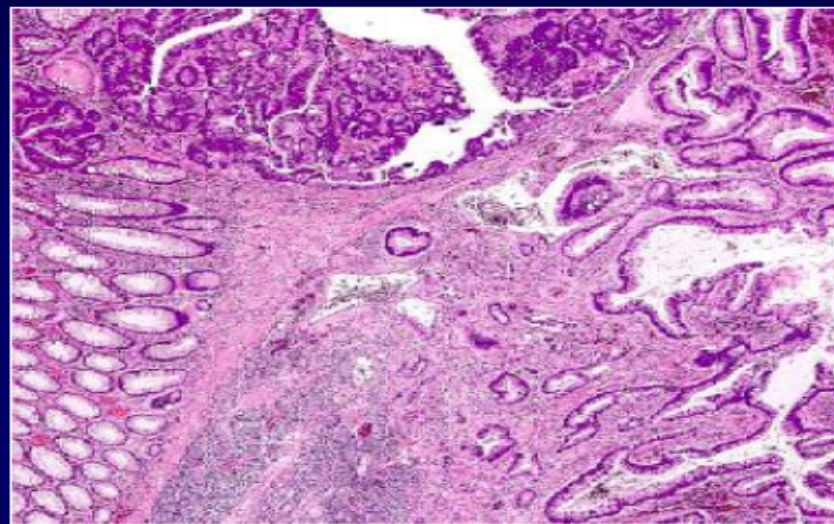
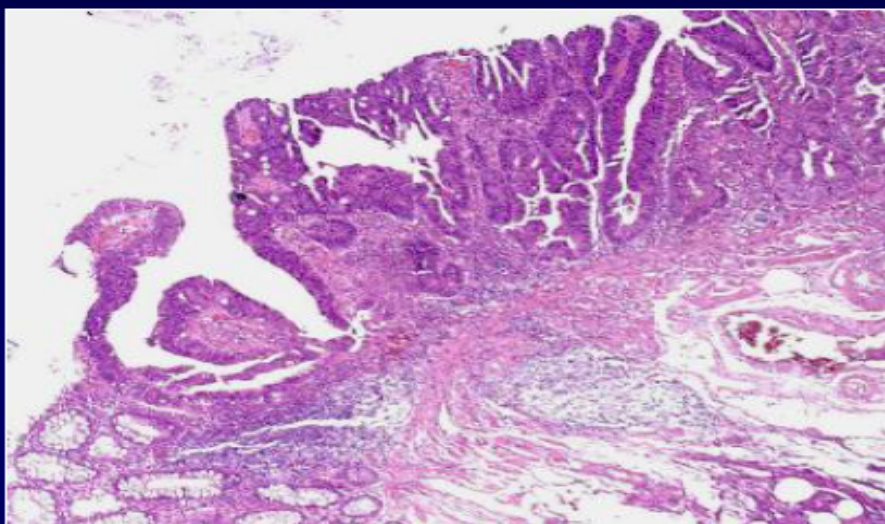
ADENOMA CANCERIZZATO

- **Rappresenta la forma più precoce di cancro del colon-retto**
- **Relativamente frequente oggi per effetto:**
 - **Programmi di screening**
 - **Migliore identificazione dei soggetti a più alto rischio (eredo-familiarità)**
 - **Accesso più diffuso alle procedure endoscopiche**
- **Il trattamento più adeguato (resezione endoscopica vs chirurgia radicale) è fondamentale per la migliore sopravvivenza**

Adenoma cancerizzato- definizione

- L'adenoma cancerizzato (“**malignant polyp**”) può essere definito come un adenoma che contiene una componente adenocarcinomatosa infiltrante la sottomucosa (pT1)
- Ampia variabilità del rapporto tra le due componenti, con i due estremi rappresentati dall'adenocarcinoma polipoide e dall'adenoma con focale adenocarcinoma infiltrante
- E' la principale forma di “carcinoma coloretale iniziale” (early colorectal cancer)

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...”

[Risio et al, GISCoR 2006]

Adenomi cancerizzati: indicazioni GISCoR

Parametri istologici utili per la decisione terapeutica
(chirurgia radicale vs follow-up)

- *Grading*
- *Invasione linfo-vascolare*
- *Budding tumorale*
- *Stato del margine di resezione endoscopica*
- *Microstadiazione: rapporto adenoma/adenocarcinoma, misurazione della profondità ed ampiezza della neoplasia*

Risio et al, Pathologica 2006

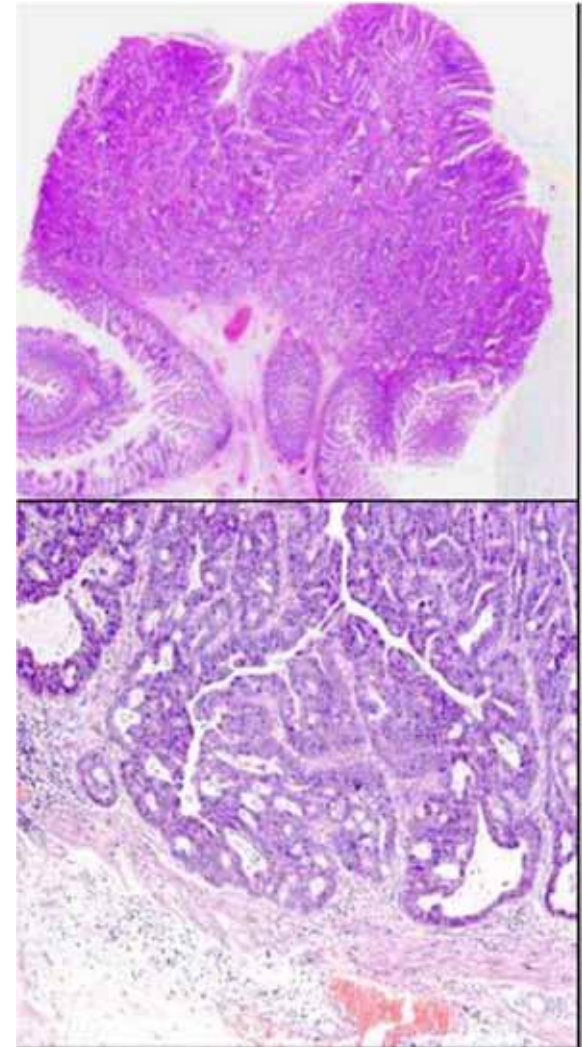
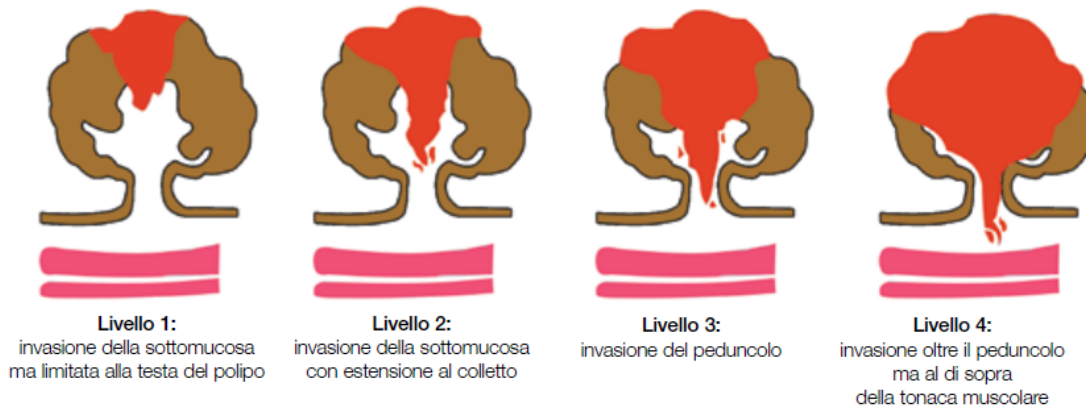
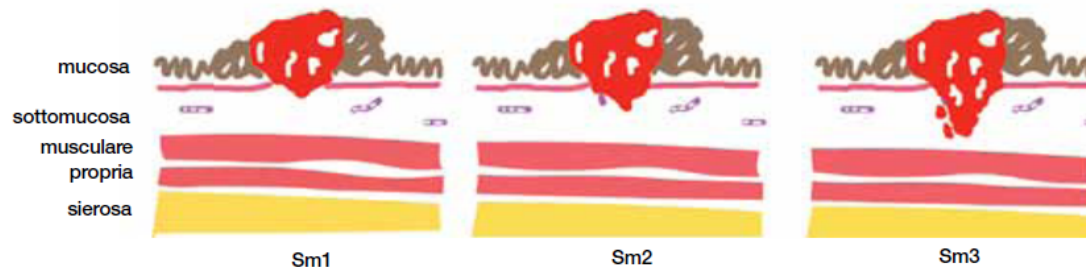


Figura 3: livello di infiltrazione dei polipi cancerizzati

Livelli di infiltrazione sec. Haggitt dei polipi peduncolati



Livelli di infiltrazione sec. Kikuchi dei polipi sessili



Polipo cancerizzato a “basso rischio”

- ▶ Basso grado G1-G2
- ▶ Margine a più di 1 mm dalla infiltrazione
- ▶ Non invasione vascolare (ematica e/o linfatica)
- ▶ Infiltrazione limitata di livello 1 e 2 sec. Haggitt e Kikuchi
- ▶ Ampiezza di invasione < 4 mm e profondità < 2 mm
- ▶ Resezione “en bloc”

Polipo cancerizzato ad “alto rischio”

- ▶ Grading “alto”(G3 G4)
- ▶ Infiltrazione a meno di 1 mm dal margine
- ▶ Invasione vascolare
- ▶ Livelli 3-4 sec. Haggitt o Kikuchi
- ▶ Ampiezza di invasione > 4 mm e profondità > 2 mm
- ▶ Polipectomia “piecemeal”

IL REPORT DIAGNOSTICO

La finalità del report istologico nell'adenoma cancerizzato è pertanto quella di fornire gli elementi che ne possano consentire la determinazione del rischio di progressione locale e metastatica, dato fondamentale nella programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica versus follow-up clinico-endoscopico). Pur consapevoli dell'oggettiva difficoltà della loro precisa identificazione e del fatto che il peso relativo di ciascuno di essi e gli intervalli di significatività variano a seconda degli studi, gli autori del presente documento hanno convenuto che **sia fortemente raccomandata l'esplicitazione dei seguenti dati:**

- grado di differenziazione del carcinoma (G1-G2 vs G3-G4);
- presenza o assenza di invasione linfovascolare;
- alutazione del "budding" tumorale (assente o presente; basso vs alto grado);
- livelli di Haggitt o Kikuchi (quando possibile);
- spessore massimo di infiltrazione;
- ampiezza del fronte invasivo;
- rapporto tra componente adenomatosa e adenocarcinomatosa;
- stato del margine di resezione endoscopica (cellule carcinomatose a meno di 1 mm e/o comprese nella banda di diatermocoagulazione).



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2017

Colon Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL
PRESENTATION^a

WORKUP

FINDINGS

MANAGEMENT

Pedunculated or
sessile polyp
(adenoma) with
invasive cancer

- Pathology review^{b,c}
- Colonoscopy
- Marking of cancerous polyp site (at time of colonoscopy or necessary for the surgeon)

Single specimen, completely removed with favorable histologic margins

Fragmented specimen or margin cannot be assessed or unfavorable histologic features^d

Sessile polyp with invasive cancer

Observe

Observe^e
or
Colectomy^f with en bloc removal of regional lymph nodes

Colectomy^f with en bloc removal of regional lymph nodes

[See Pathologic Stage, Adjuvant Therapy, and Surveillance \(COL-3\)](#)

QUANTIFICAZIONE/COMUNICAZIONE DEL RISCHIO

6.2.2 Adenomi cancerizzati

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione in assenza di interessamento della tonaca muscolare propria (pT1). L'adenoma cancerizzato deve riportare i parametri che definiscono il rischio di recidiva (rischio: 20%):

- Grado di differenziazione del carcinoma
- Presenza o assenza di invasioni vascolari, linfatiche e con margini indenni, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica. (1,2)
- Stato del margine di resezione endoscopica. (Livello di evidenza 4) (1,2)

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|---|-------------------------------------|
| D | Solo adenomi con focolaio di cancerizzazione bene o moderatamente differenziato, che non presenti invasione vascolare, linfatica e con margini indenni, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica. (1,2) | Positiva debole |

...marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo. L'atto potenziale metastatico della lesione e ...comprese nella resezione segmentaria, ...scopica. (Livello di evidenza 4) (1,2)

Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma

Yoko Tateishi^{1,4}, Yukihiro Nakanishi^{2,5}, Hirokazu Taniguchi¹, Tadakazu Shimoda¹ and Satoshi Umemura³

¹Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital and Research Institute, Tokyo, Japan;

²Pathology Division, National Cancer Center Hospital and Research Institute, Tokyo, Japan and ³Department of Medical Science and Cardio-Renal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan

Lymph node metastasis occurs in as many as 16% of patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. We investigated the association between histopathological factors and lymph node metastases in 322 consecutive patients with submucosal invasive colorectal carcinoma who had undergone radical colectomy with lymph node dissection to detect patients at high risk of lymph node metastasis without measuring the depth of submucosal invasion. Lymph node metastasis was found in 46 (14.3%) of 322 patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. Univariate analysis showed that each of the following histopathological factors had a significant influence on lymph node metastasis: invasion depth, lymphatic invasion, venous invasion, tumor differentiation, growth pattern of the intramucosal tumor component, complete disruption of the muscularis mucosa due to tumor invasion, and tumor budding at the submucosal invasive front. Multivariate analysis showed that lymphatic invasion ($P < 0.01$), tumor differentiation ($P < 0.01$), and tumor budding ($P < 0.01$) were significantly associated with lymph node metastasis. All 46 cases of lymph node metastasis showed at least one of the following findings: lymphatic invasion, moderately or poorly differentiated tumor grade, tumor budding, or complete disruption of the muscularis mucosa due to tumor invasion. Patients with submucosal invasive colorectal carcinoma that show at least one of three factors—lymphatic invasion, moderately or poorly differentiated tumor grade, or tumor budding—are at high risk for lymph node metastasis. All of the patients with lymph node metastasis, who did not have any of these factors, showed a completely disrupted muscularis mucosa.

Modern Pathology (2010) 23, 1068–1072; doi:10.1038/modpathol.2010.88; published online 14 May 2010

Lymph node metastasis of T1 colorectal cancer

Y Tateishi *et al*

Table 1 Univariate analysis of relationship between histopathological predictive factors for lymph node metastasis

| | No. of patients with LNM (n = 46) | No. of patients without LNM (n = 276) | Univariate P-value |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <i>Status of the muscularis mucosa</i> | | | |
| Type A ^a | 1 (2%) | 40 (98%) | 0.02 |
| Type B ^b | 45 (16%) | 236 (84%) | |
| <i>Submucosal invasion depth (μm)</i> | | | |
| <1000 | 1 (3%) | 33 (97%) | 0.05 |
| >1000 | 45 (16%) | 243 (84%) | |
| <i>Tumor budding</i> | | | |
| Positive | 28 (26%) | 78 (74%) | <0.01 |
| Negative | 18 (8%) | 198 (92%) | |
| <i>Tumor differentiation</i> | | | |
| Well | 23 (9%) | 225 (91%) | <0.01 |
| Moderate/poor | 23 (31%) | 51 (69%) | |
| <i>Lymphatic invasion</i> | | | |
| Positive | 25 (33%) | 51 (67%) | <0.01 |
| Negative | 21 (9%) | 225 (91%) | |
| <i>Venous invasion</i> | | | |
| Positive | 13 (29%) | 32 (71%) | <0.01 |
| Negative | 33 (12%) | 244 (88%) | |

^aPreserved or incompletely disrupted muscularis mucosa.

^bCompletely disrupted muscularis mucosa.

Risk Factors for an Adverse Outcome in Early Invasive Colorectal Carcinoma

GASTROENTEROLOGY 2004;127:385-394

HIDEKI UENO,* HIDETAKA MOCHIZUKI,* YOJIRO HASHIGUCHI,* HIDEYUKI SHIMAZAKI,†
SHINSUKE AIDA,† KAZUO HASE,§ SUSUMU MATSUKUMA,‡ TADAO KANAI,† HIROYUKI KURIHARA,†
KOTARO OZAWA,† KAZUYOSHI YOSHIMURA,# AND SHINYA BEKKU#

ENTITA' DEL RISCHIO

Rischio di Mts linfonodali

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| Adenoma Cancerizzato (tutti) | 13% |
| AC + 1 fattore di rischio | 20,7% |
| AC + > 1 fattore di rischio | 36,7 % |
| AC senza fattori di rischio | 0,7% |

ADENOMI CANCERIZZATI : Il Potenziale Metastatico Linfonodale

**Grading del Carcinoma
Invasione Vascolare
"Budding" Tumorale**

+

Microstadiazione

MINIMO RISCHIO
(0-0,7%)

BASSO RISCHIO
(8-18%)

ALTO RISCHIO
(20-40%)

(a) Scoring the risk of residual disease following resection of a malignant polyp.

(b) Risk stratification based on sum of risk factors.

| (a) | | Degree of Risk |
|------------------------------|--|----------------|
| Criteria | | |
| Resection Margin < 1 mm | | ++++ |
| Resection Margin 1–2 mm | | + |
| Pedunculated Haggitt level 4 | | ++++ |
| Sessile: Kukuchi 2 | | ++ |
| Sessile: Kukuchi 3 | | ++++ |
| Poor differentiation | | +++ |
| Mucinous tumour | | + |
| Tumour budding | | + |
| Lympho-vascular invasion | | ++ |

| (b) | | | |
|----------------|---------------|---|---|
| Total score | Grade of Risk | Current estimate of potential % risk of residual cancer | Recommended course of action to be discussed with patient |
| 0 | Very Low | < 3% | Routine Follow up |
| + | Low | < 5% | Assess other factors Careful follow up |
| ++ | Medium | 5–10% | Discussion of risks/benefit of surgery or follow up with patient |
| +++ | High | 8–15% | Discuss risks with patient – err towards surgery |
| ++++ (or more) | Very high | > 20% | Recommend surgery unless patient unfit |

Criteria are based on histological description of endoscopically resected malignant polyp weighted for prognostic significance of each risk factor. Where more than one risk factor is present, the degree of risk is added together to give a total risk score.

ADENOMA CANCERIZZATO

BASSO RISCHIO

Rischio di metastasi (< 10%?)



Resezione endoscopica adeguata

ALTO RISCHIO

Rischio di metastasi linfonodali o a distanza > 10% ?



**Chirurgia radicale trattamento di prima scelta in
assenza di controindicazioni**

SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI > 90%

RUOLO IMPORTANTE DI ENDOSCOPISTA E PATOLOGO

COLON vs RETTO

Table 3 Rate of invasive cancer as a function of adenoma site.

| Adenoma site | Proportion of polyps (%) | Cancer (%) |
|--------------|--------------------------|------------|
| Right colon | 19.3 | 17.9 |
| Left colon | 45.6 | 13.8 |
| Rectum | 34.9 | 32.9 |

Data from Nusko *et al.* [40], relating the proportion of polyps found in the right colon (caecum to splenic flexure), left colon and rectum.

ADENOMI CANCERIZZATI

COLON vs RETTO: STADIAZIONE CLINICA

Colon

Colonscopia

TC torace-addome

CEA

Retto

Colonscopia

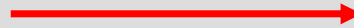
TC torace-addome

CEA

RM addome inf

Eco endorettale

CA DEL RETTO: SITUAZIONI MOLTO DIVERSE



Trattamento:

**Terapia
locale**



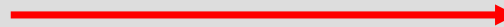
**Chirurgia
radicale**



**Terapie
combinare**

Morbidity:

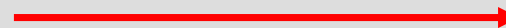
Minima



Significativa

**Impatto
funzionale
qualità di vita**

Trascurabile



Pesante

Table 10 Outcome after transanal endoscopic microsurgery (TEMS) resection of rectal cancer.

| pT Stage | Kikuchi stage | LyV | Maximum tumour diameter (cm) | | | | | | |
|----------|---------------|-------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| | | | ≤ 1 | 1.1–2 | 2.1–3 | 3.1–4 | 4.1–5 | 5.1+ | |
| pT1 | Overall | – | 6.3 | 7.9 | 9.8 | 12.2 | 15.1 | 18.6 | |
| | | + | 12.0 | 14.8 | 18.3 | 22.4 | 27.3 | 33.1 | |
| | sm1 | – | 3.0 | 3.6 | 4.4 | 5.4 | 6.6 | 8.1 | |
| | | + | 5.2 | 6.4 | 7.7 | 9.4 | 11.4 | 13.7 | |
| | | sm2/3 | – | 10.5 | 12.7 | 15.3 | 18.5 | 22.1 | 26.4 |
| | | | + | 17.8 | 21.4 | 25.5 | 30.3 | 35.7 | 41.8 |
| pT2 | – | 9.8 | 11.9 | 14.3 | 17.3 | 20.7 | 24.7 | | |
| | + | 16.7 | 20.0 | 23.9 | 28.5 | 33.7 | 39.5 | | |
| pT3 | – | 19.7 | 23.6 | 28.0 | 33.2 | 39.0 | 45.4 | | |
| | + | 32.2 | 37.9 | 44.1 | 51.0 | 58.3 | 65.7 | | |

Local recurrence rates (%) at 36 months were predicted using the Cox regression model for well or moderately differentiated tumours locally excised using TEMS in patients under 80 years of age. Data were derived from Bach *et al.* [127], according to pT stage, Kikuchi (sm) stage, the presence or absence of lymphovascular invasion (LyV) and maximum tumour diameter.

ADENOMI CANCERIZZATI FOLLOW UP

- **Recidive locali nella sede dell'asportazione endoscopica**
- **Adenomi/neoplasie metacrone intestinali**
- **Recidive loco-regionali (retto!)**
- **Recidive a distanza**

3. Gruppo multidisciplinare

In questa neoplasia l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico nella grande maggioranza dei casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo multidisciplinare al quale far afferire i pazienti per la diagnosi ed il trattamento. E' consigliata sempre la costituzione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze siano disponibili. **(Livello di evidenza 4)** (1-3)

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione | Classificazione clinica |
|----------------------------|---|-------------------------|
| D | Il percorso di diagnosi e cura deve essere pianificato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che comprenda tutte le figure coinvolte nel percorso. Le decisioni prese devono essere condivise e documentate. (1-3) | Positiva forte |
| D | Le decisioni diagnostiche e terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. (1-3) | Positiva forte |
| D | Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up. (1-3) | Positiva forte |

Necessarie pero' specifiche competenze nel GLM !



Numerosi studi dimostrano un evidente miglioramento dell'outcome in presenza di strutture a più elevato volume di casi trattati. **(Livello di evidenza 4)** (1)