

I CARCINOMI MULTIPLI COLORETTALI

LUCA REGGIANI BONETTI

REGISTRO SPECIALIZZATO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

STRUTTURA COMPLESSA DI ANATOMIA PATOLOGICA

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA



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



Reggio Emilia, 27-29 settembre 2017

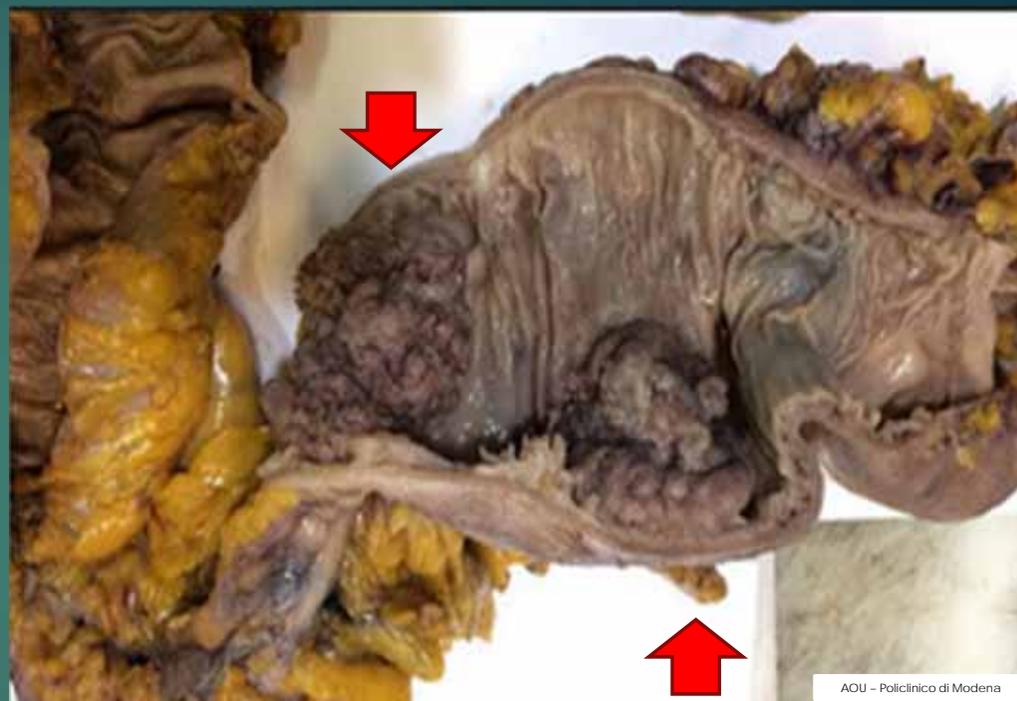


ADENOCARCINOMI MULTIPLI DEL COLONRETTO

Due o più adenocarcinomi originati dalla mucosa coloretta di un soggetto e diagnosticati in un arco temporale variabile

Classificazione di Warren & Gates 1932, mod. Moertel 1958

- ▶ Lesioni macroscopicamente ben distinguibili e con una diagnosi istologica ben definita
- ▶ Lesioni distanti tra loro almeno 2 cm
- ▶ Lesioni lontane dall'area anastomotica di pregressi interventi per adenocarcinoma



EPIDEMIOLOGIA

▶ Il rapporto M/F è circa 1,8/1

▶ L'incidenza varia dall' 1,1% all' 12% dei casi diagnosticati

[differenti criteri di inclusione dei carcinomi nelle varie casistiche]

[la maggior parte degli studi mostrano incidenza <4%]

[per i tumori sincroni >2 è <1%]

▶ L'incidenza in USA, ASIA ed EUROPA è simile

[diversi assetti molecolari – MSI / KRAS / BRAF]

▶ Le neoplasie sincrone sono più frequenti di quelle metacrone

▶ *[completezza dei dati del follow up]*

[esclusione dei casi con sindromi ereditarie e poliposi]



TIMING DEI TUMORI MULTIPLI DEL COLONRETTO

SINCRONI

(simultanei se presenti alla 1° diagnosi)

≤ 6 mesi

dalla diagnosi del primo tumore

METACRONI

> 6 mesi

dalla diagnosi del primo tumore

PRECOCI

7 mesi - 2 anni
dalla diagnosi del primo tumore

VERI

5-10 anni
dalla diagnosi del primo tumore

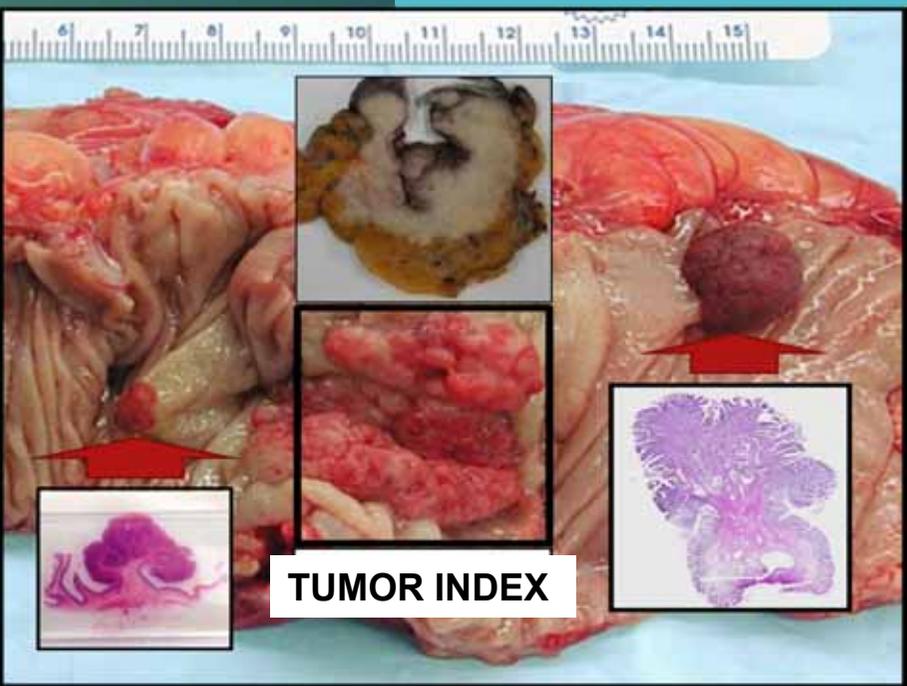
TARDIVI

> 10 anni
dalla diagnosi del primo tumore

TUMOR INDEX

In caso di tumori sincroni è necessario identificare il tumore «principale» [index] che corrisponde a quello in stadio patologico (pTNM) più avanzato o di dimensioni maggiori e che si presume sia insorto prima dell'altro.

Gli altri sono considerati tumori associati



AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA
STRUTTURA COMPLESSA DI ANATOMIA - ISTOLOGIA E CITOLOGIA PATOLOGICA

Direttore Prof. Antonino Maiorana
Telefono +39 059 4222092 Fax +39 059 4224998

Esame Istologico n° **NUMERO ISTOLOGICO** Accettato: **DATA ACCETTAZIONE**
Provenienza **AMBULATORIO - REPARTO**
Richiedente **MEDICO RICHIEDENTE**

GENERALITA' DEL PAZIENTE

Materiale inviato **TIPOLOGIA DI PRELIEVO**

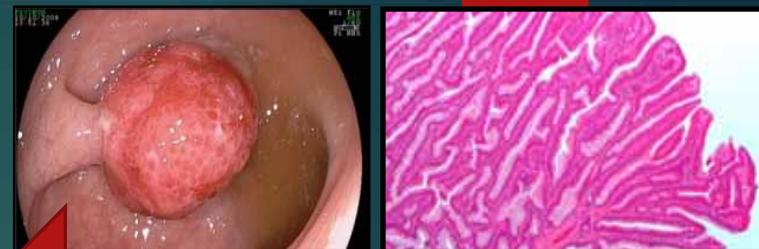
Notizie cliniche **DATA ENDOSCOPIA e RADIOLOGIA**; GENETICA; SEDE TUMORI;
N° TUMORI; **PRECEDENTI TUMORI**

Descrizione Macroscopica **DIMENSIONI** E FORMA; RESTANTE MUCOSA; RIME CHIRURGICHE

DIAGNOSI **DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE - pTNM** Grado.

Modena , 01/06/2016

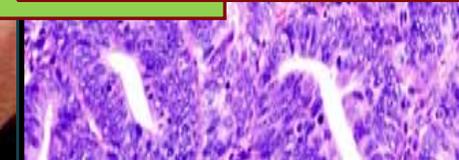
Il refertante
Dott. Luca Reggiani Bonetti



TIMING



TUMOR INDEX



CONDIZIONI PREDISPONENTI

▶ Malattie infiammatorie croniche intestinali

[RCU – pancolite ulcerativa - 18% - 25%]

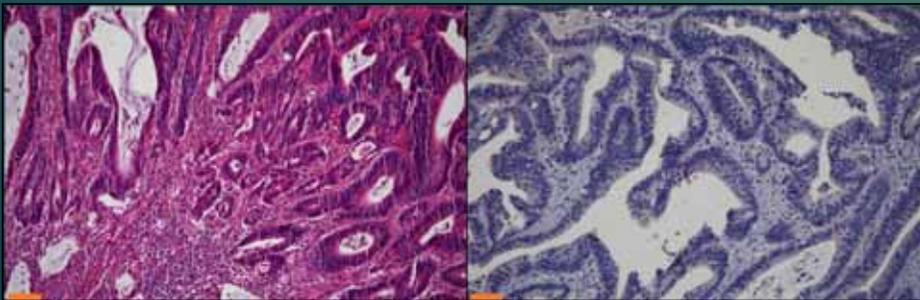
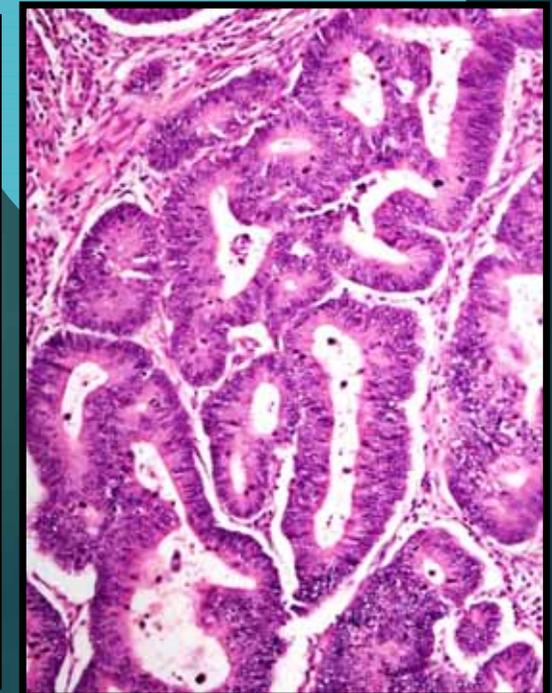
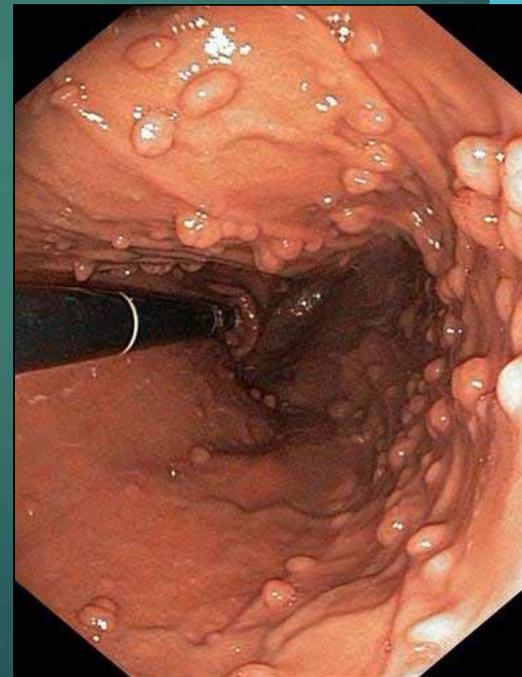
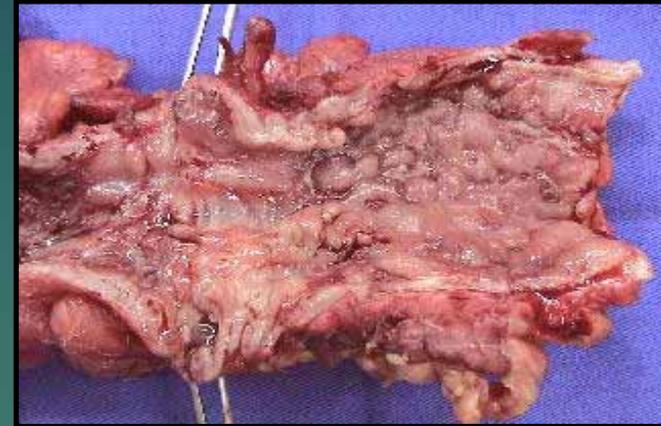
▶ Poliposi intestinali

[FAP, AFAP, poliposi serrata ed iperplastica - 10% - 20%]

[>1cm, pattern villosa, displasia di alto grado]

▶ Sindrome di Lynch

[20% - 40%]



CLINICA

- ▶ **Non si associano a istotipi particolari**

[in pz con Sdr. di Lynch sono prevalenti i carcinomi mucinosi]

- ▶ **Il 30% dei carcinomi sincroni interessano lo stesso segmento intestinale**

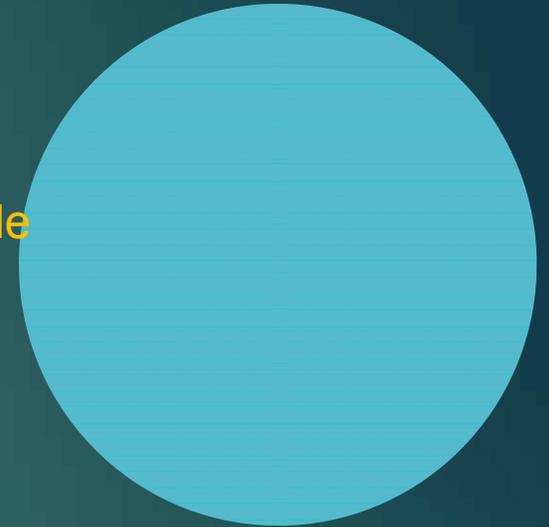
[soprattutto per i carcinomi in pz con Sdr. di Lynch]

- ▶ **L'età alla diagnosi è 60-70anni**

[carcinomi sincroni > rispetto i carcinomi singoli]

[carcinomi sincroni > rispetto i carcinomi metacorni]

[≤ 45 anni nei pz con Sdr. Di Lynch]



PROFILO MOLECOLARE

INSTABILITA' MICROSATELLITARE (MSI-H)

MUTAZIONI
MLH1-MSH2-MSH6-PMS2

IPERMETILAZIONE
PROMOTORE MLH1
(+ BRAF mut V600E)

ADK
Sporadico

Tumori sincroni concordanti MSI
[prognosi migliore]
Tumori sincroni discordanti MSI
[prognosi peggiore]

Sdr.
Lynch

INSTABILITA' CROMOSOMICA

MUTAZIONI
P53

MUTAZIONI
APC

Metilazione Isole CpG

MUTAZIONI
KRAS

NEOPLASIE
AGGRESSIVE

POLIPOSI

NEOPLASIE AGGRESSIVE

NEOPLASIE RESISTENTI
TERAPIE ANTI EFGR

EREDITARIE

Problematica nella diagnostica dei carcinomi multipli del colonretto

▶ Feuger et al – JAMA 1888

▶ Heald et al - BrJ Surg 1972

▶ Definizione della sede della neoplasia

▶ Colon / Retto

▶ Datazione della diagnosi

▶ Definizione dell'istotipo della neoplasia

▶ Dati del follow up mancanti e non completi

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA POLICLINICO DI MODENA
STRUTTURA COMPLESSA DI ANATOMIA - ISTOLOGIA E CITOLOGIA PATOLOGICA

Direttore Prof. Antonino Maiorana
Telefono +39 059 4222092 Fax +39 059 4224998

Esame Istologi **NUMERO ISTOLOGICO** Accettato **DATA ACCETTAZIONE**
Provenienza **AMBULATORIO - REPARTO**
Richiedente **MEDICO RICHIEDENTE**

GENERALITA' DEL PAZIENTE

Materiale inviato **TIPOLOGIA DI PRELIEVO**

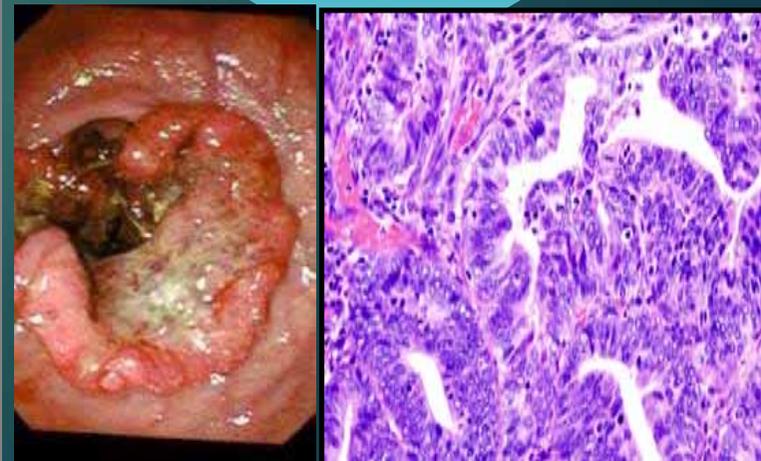
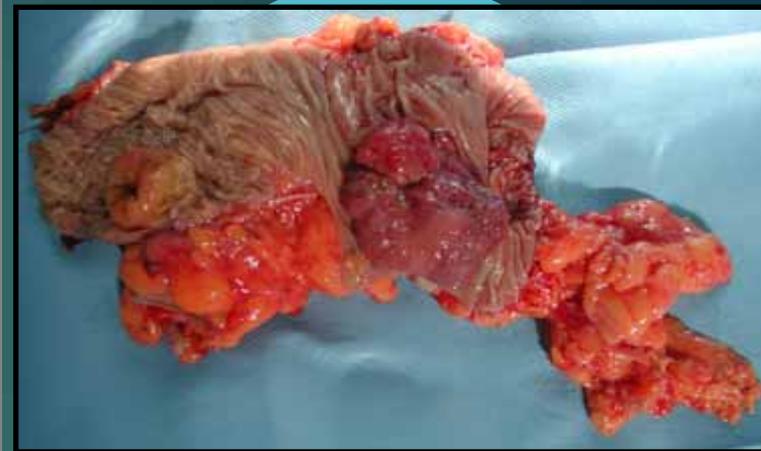
Notizie cliniche **ENDOSCOPIA; RADIOLOGICA; FAMILIARITA'**

Descrizione Macroscopica **DESCRIZIONE DEL CAMPIONE**

DIAGNOSI **DESC**

T 59000 M 80103
Y3423

**CODICI SNOMED DI
SEDE E PATOLOGIA**



LA DIAGNOSI DEL PATOLOGO

(.....CHE E' UN MORFOLOGO!!!!)

Inizia con la valutazione
MACROSCOPICA



Prosegue con la valutazione
ISTOLOGICA



Termina con la
TRASMISSIONE DI UN DATO

NON CORRETTO

INCOMPLETO

IMPRECISO

CONFONDENTE



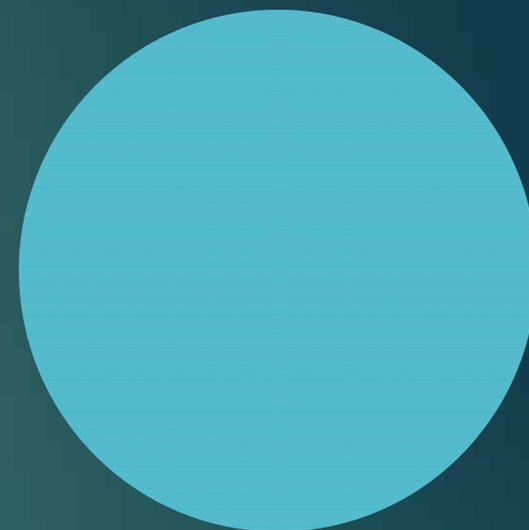




ALZA
LA CORNETTA

Il patologo ...

TI ASPETTA

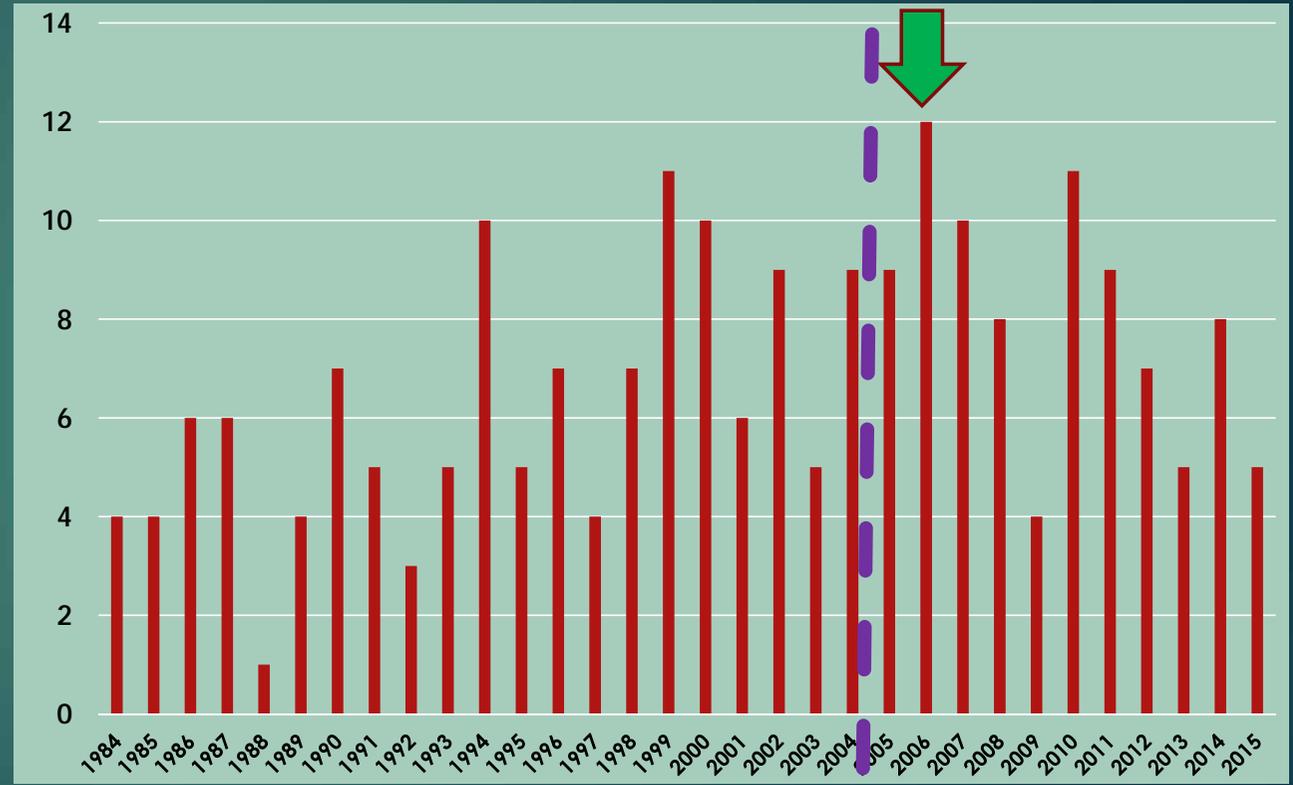


Dati del registro specializzato dei tumori coloretali



N° di pazienti con carcinomi multipli del colonretto registrati ogni anno nel territorio ex USL 16 di Modena (periodo 1984 – 2015)

ANNO	1 ADK	2 ADK	3 ADK	TOT ADK	% CASI CON N°ADK= 2	% CASI CON N°ADK >2
1984	130	4	0	134	3,0	0,0
1985	131	4	0	135	3,0	0,0
1986	121	6	0	127	4,7	0,0
1987	125	5	1	131	3,8	0,8
1988	131	1	0	132	0,8	0,0
1989	137	4	0	141	2,8	0,0
1990	137	7	0	144	4,9	0,0
1991	160	5	0	165	3,0	0,0
1992	172	3	0	175	1,7	0,0
1993	163	5	0	168	3,0	0,0
1994	171	9	1	181	5,0	0,6
1995	186	4	1	191	2,1	0,5
1996	205	5	2	212	2,4	0,9
1997	179	4	0	183	2,2	0,0
1998	199	7	0	206	3,4	0,0
1999	211	9	2		4,1	0,9
2000	214	8	2		3,6	0,9
2001	210	5	1		2,3	0,5
2002	229	8	1		3,4	0,4
2003	218	5	0		2,2	0,0
2004	238	7	2	247	2,8	0,8
2005	273	8	1		2,8	0,4
2006	265	10	2		3,6	0,7
2007	243	9	1		3,6	0,4
2008	220	8	0		3,5	0,0
2009	230	4	0		1,7	0,0
2010	203	10	1	214	4,7	0,5
2011	223	6	3	232	2,6	1,3
2012	182	7	0	189	3,7	0,0
2013	199	5	0	204	2,5	0,0
2014	188	7	1	196	3,6	0,5
2015	184	5	0	189	2,6	0,0
TOTALE	4499	141	20	4660	3,0	0,4



3,4%

0,3%

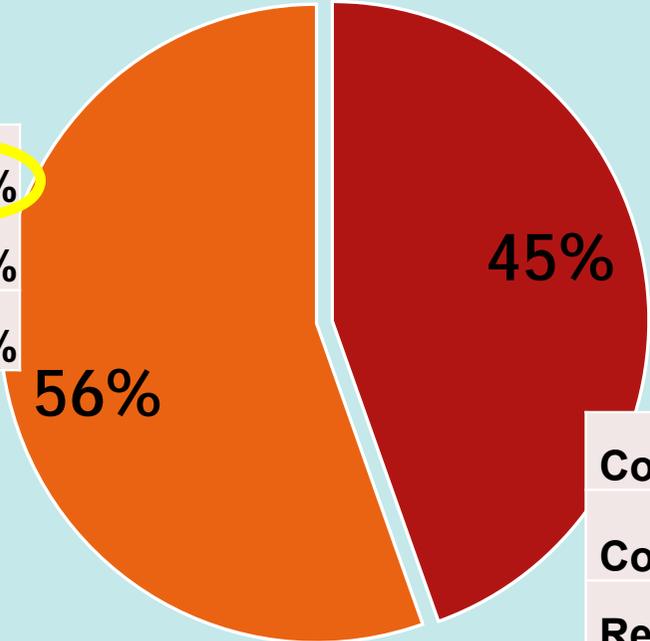
Media dei casi pre-screening
6

Media dei casi screening
8

Dati del registro specializzato dei tumori colorettali

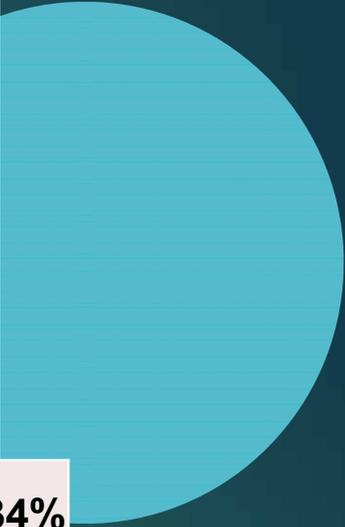
Distribuzione dei carcinomi multipli colorettali sincroni

Colon destro + Colon sinistro	46%
Colon sinistro + Retto	34%
Colon destro + Retto	20%



Colon sinistro	34%
Colon destro	56%
Retto	10%

- Stesso segmento
- Diverso segmento



PERCHE' APPROFONDIRE LO STUDIO DEI CARCINOMI MULTIPLI DEL COLONRETTO?

- ▶ CARATTERIZZARE MEGLIO LA PATOGENESI
- ▶ SCEGLIERE IL TIPO ED ESTENSIONE DI CHIRURGIA
- ▶ DEFINIRE I PROGRAMMI DI SORVEGLIANZA POST OPERATORIA
- ▶ ATTUARE UNO SCREENING FAMILIARE
- ▶ PROGRAMMARE UNA TERAPIA ONCOLOGICA PREVENTIVA/CURATIVA

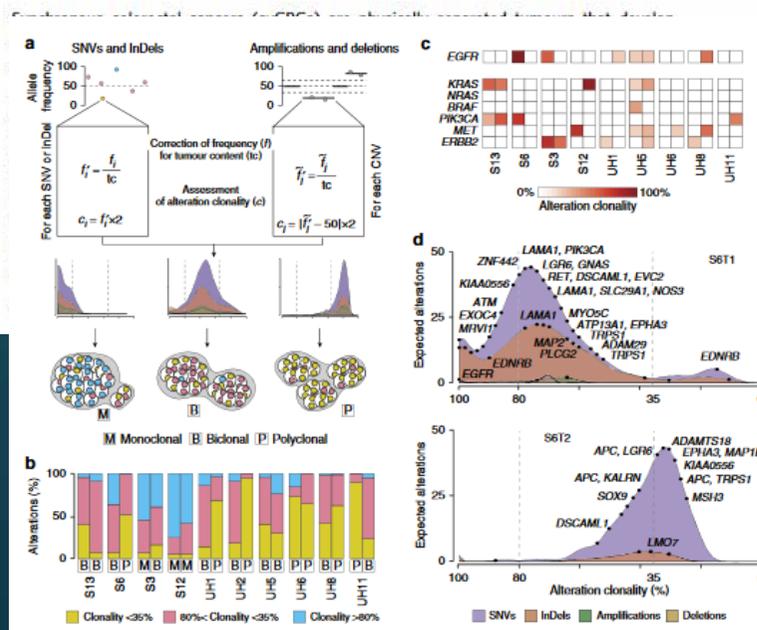
ARTICLE

Received 10 Feb 2016 | Accepted 26 May 2016 | Published 5 Jul 2016

DOI: 10.1038/ncomms12072 OPEN

Patients with genetically heterogeneous synchronous colorectal cancer carry rare damaging germline mutations in immune-related genes

Matteo Cereda^{1,*}, Gennaro Gambardella^{1,*}, Lorena Benedetti^{1,*}, Fabio Iannelli², Dominic Patel³, Gianluca Basso⁴, Rosalinda F. Guerra⁵, Thanos P. Mourikis¹, Ignazio Puccio³, Shruti Sinha¹, Luigi Laghi⁴, Jo Spencer⁶, Manuel Rodriguez-Justo³ & Francesca D. Ciccarelli¹



Synchronous colorectal cancers (syCRCs) are physically separated tumours that develop simultaneously. To understand how the genetic and environmental background influences the development of multiple tumours, here we conduct a comparative analysis of 20 syCRCs from 10 patients. We show that syCRCs have independent genetic origins, acquire dissimilar somatic alterations, and have different clone composition. This inter- and intratumour heterogeneity must be considered in the selection of therapy and in the monitoring of resistance. SyCRC patients show a higher occurrence of inherited damaging mutations in immune-related genes compared to patients with solitary colorectal cancer and to healthy individuals from the 1,000 Genomes Project. Moreover, they have a higher composition of immune cell populations in tumour and normal mucosa, and higher expression in immune-related biological processes. This suggests an environmental effect that promotes multiple tumours likely in the background of inflammation.

THE FRANCIS CRICK INSTITUTE

HOME ABOUT US RESEARCH OUR BUILDING

Home / Research / A-Z researchers / Francesca Ciccarelli

Francesca Ciccarelli

Cancer Systems Biology Laboratory

Division of Cancer Studies, King's College London, London SE1 1UL, UK

**STUDIO BIOMOLECOLARE AD
ALTA RISOLUZIONE
DEI CARCINOMI MULTIPLI DEL
COLON-RETTO**



Grazie della attenzione

L. R. B.

reggiani.luca@policlinico.mo.it