

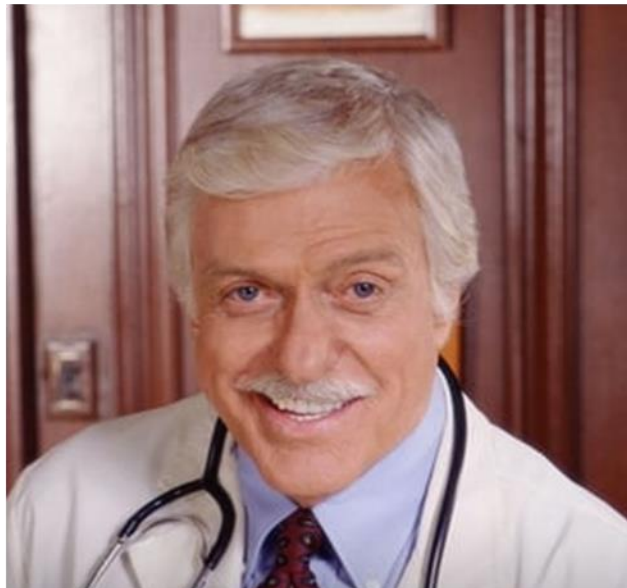
Corso di Aggiornamento per **Operatori dei Registri Tumori**

CEFPAS Caltanissetta - 4, 5 e 6 Ottobre 2023

Aggiornamento sulla classificazione dei tumori del colon-retto
Antonietta **Torrisi**



HOLITY.COM



Agozzino 4/11/08
Alessio Vinicio Codella

La struttura di un linfonodo normale è questa: ha delle zone caratteristiche del tipo di cellule (poiché ogni cellula ha la sua zona così come in una caserma la fanteria è da una parte, la cavalleria è dall'altra, lo stesso discorso vale x il linfonodo). Intanto il linfonodo va diviso in una corticale e in una midollare, presenta un linfatico afferente ed uno efferente; abbiamo una zona corticale costituita dai follicoli, che a loro volta hanno il loro centro germinativo ed il mantello entrambi costituiti da cellule B; poi c'è la zona interfollicolare che è costituita da cellule T ed in questa zona ci sono anche le vene ed il sistema endoteliale che rappresentano la via di passaggio dei linfociti T direttamente al sangue; poi abbiamo la zona midollare con i seni dove si trovano le cellule istiocitarie. Di seni abbiamo quelli della midollare e quelli della corticale che stanno sotto la corticale dove arriva il linfatico afferente.

Quindi cellule B: follicoli,

cellule T: zone interfollicolari,

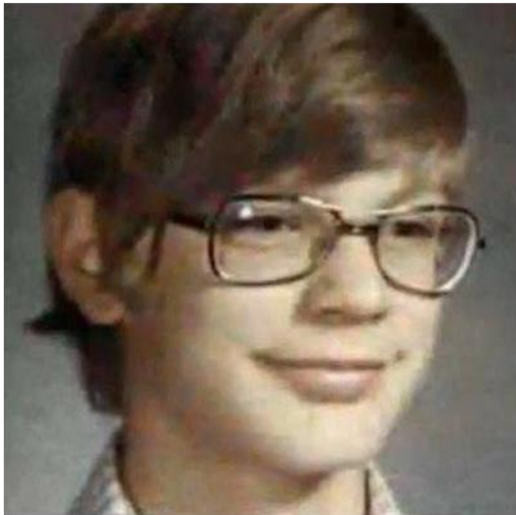
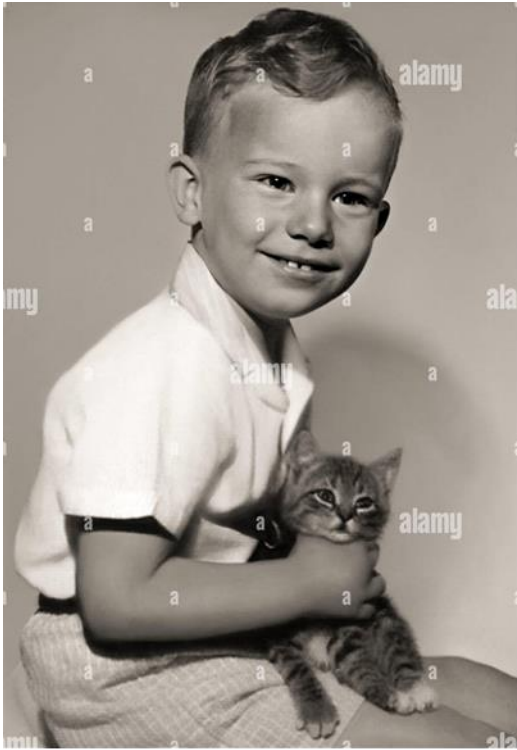
cellule del sistema mononucleo-macrofagico: li abbiamo divisi in

- a) istiociti e macrofagi che si trovano nei seni
- b) cellule reticolari dendritiche che sono ubiquitarie (si trovano sia nei follicoli che nelle zone interfollicolari).

Così come noi marchiamo i linfociti B con il **CD 20** o con il **CD 79a**
i linfociti T con il **CD3**, salvo poi suddividerli in **CD4** (T-helper) e in **CD8** (T-suppressori)
marchiamo sia gli istiociti circolanti, sia le cellule del sistema mononucleo-macrofagico con il **CD68**: le cellule reticolari dendritiche però hanno anche una positività x la **proteina S-100** (un costituente citoscheletrico), che marca le cellule neuroectodermiche - da qui la loro postulata derivazione- (somigliano un po' ai dendriti neuronali).

Le iperplasie vanno divise in:

- a) **iperplasia follicolare** (iperplasia dei follicoli) e quindi zona B (molte infezioni batteriche danno una iperplasia follicolare)
- b) **espansione (iperplasia) delle aree interfollicolari**, quindi area T (molte infezioni virali, soprattutto nei bambini e nei giovani danno questo tipo di linfadenopatia)
- c) **iperplasia sinusoidale** ovvero **istiocitosi dei seni** (x esempio la presenza di



Polipi del colon-retto

Epiteliali

- **Adenomatosi** (neoplastici)
- **Serrati**
 - iperplastici
 - serrati sessili
 - serrati sessili con displasia
 - adenomi serrati tradizionali
- **Amartomatosi**
 - polipo di tipo giovanile
 - polipi di tipo Peutz-Jeghers

Mesenchimali

- **Lipoma**
- **Neurofibroma/schwannoma/perineurioma**
- **Leiomioma**
 - muscularis mucosae
 - tonaca muscolare
- **Polipo fibroide infiammatorio**
- **GIST**

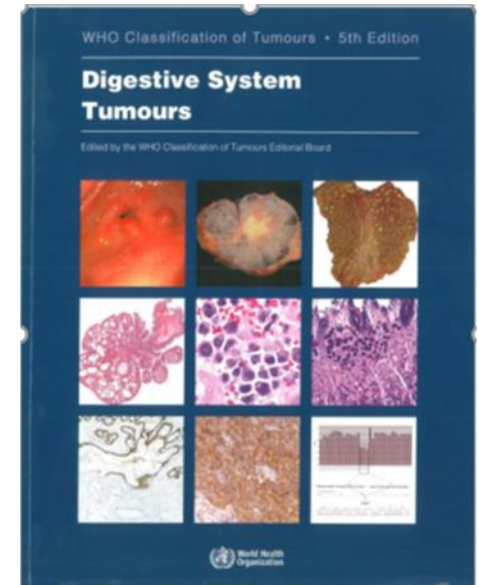
Neuroendocrini

- **Tumori neuroendocrini ben differenziati (NET)**

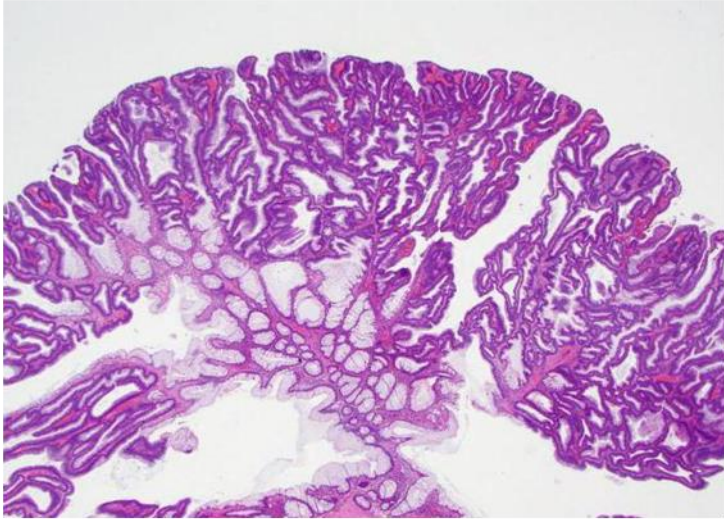
Linfoidi

- **Polipi linfoidi**
- **Polipi infiammatori**
- **Linfoma (poliposi linfomatoide)**

Lesioni serrate
V edizione WHO

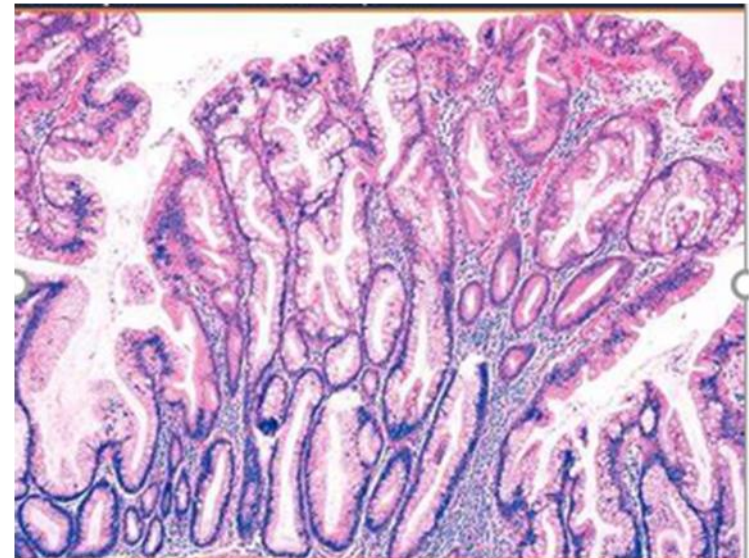


Numerosi studi hanno dimostrato che lo sviluppo di tumore del colon-retto può avvenire anche da un polipo sessile serrato.



Il **75%** dei tumori del colon proviene da polipi chiamati **adenomi di tipo convenzionale** (che possono essere tubolari o villosi)

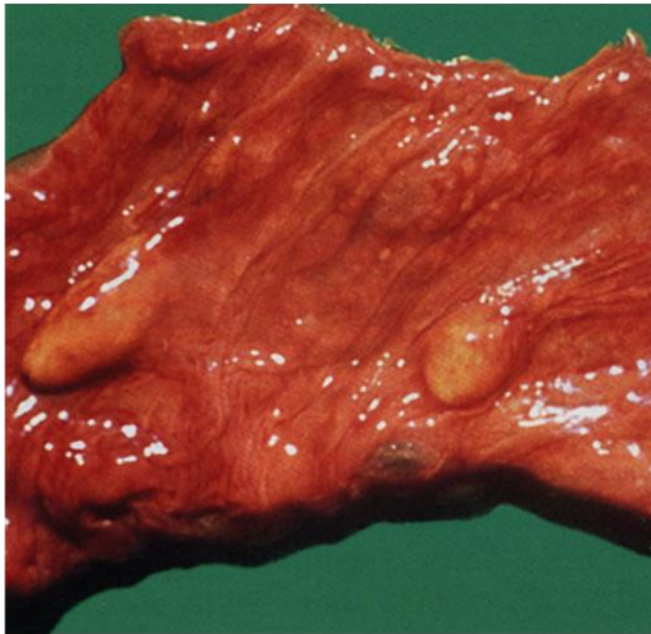
Dai **polipi serrati** (o seghettati) provengono invece il **25% dei tumori** (rilevatezze della mucosa del colon seghettate, sottili, di colore chiaro e senza una forma definita, rivestiti da un sottile strato di muco. Queste caratteristiche li rendono poco visibili durante la colonscopia.

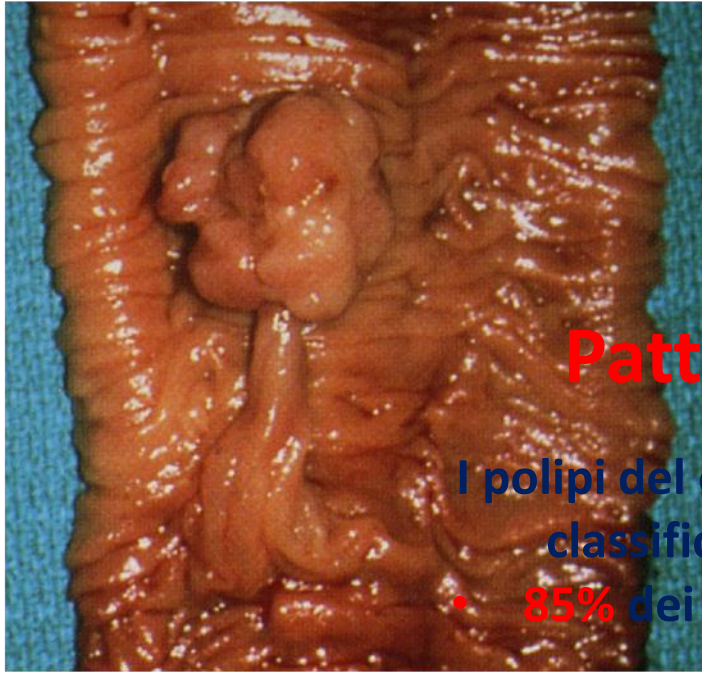




COS'E' UN POLIPO?

«Neoformazione di piccole dimensioni, sessile o pedunculata, che sporge sulla superficie mucosa...»

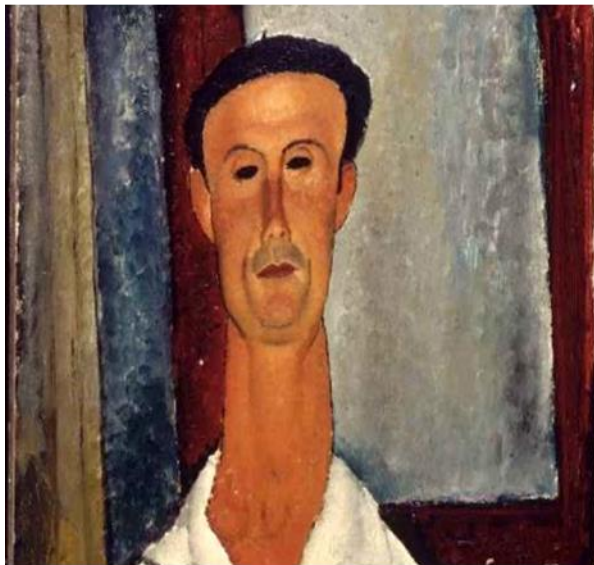
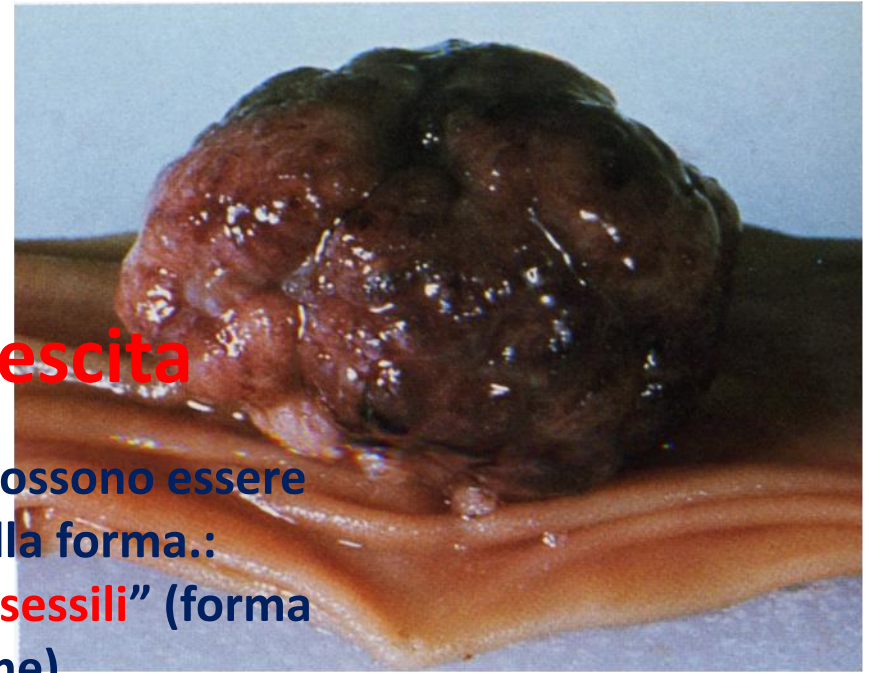




Pattern di crescita

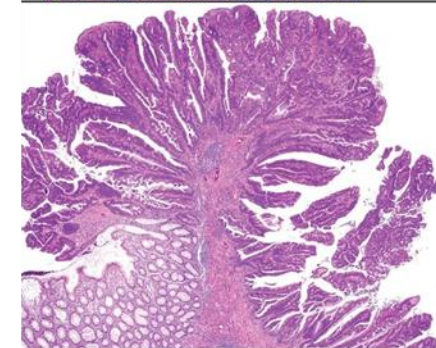
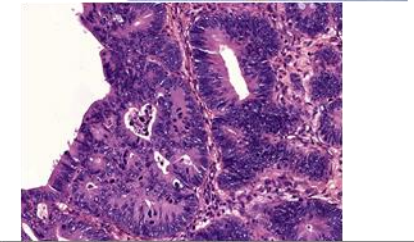
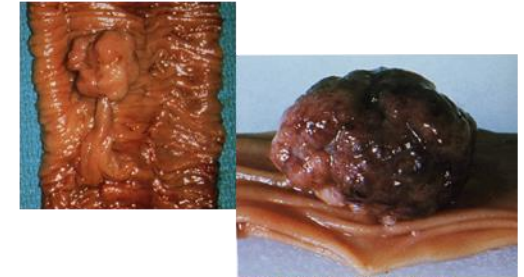
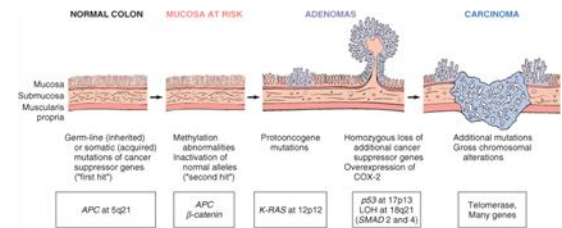
I polipi del colon-retto possono essere classificati in base alla forma.:

- **85%** dei polipi sono **“sessili”** (forma cupoliforme).
- **13%** invece si presenta **“peduncolato”**, (aspetto fungoide) come un fungo appeso alla parete del colon.
- **2%** delle lesioni precancerose, infine, è completamente **piatta**.



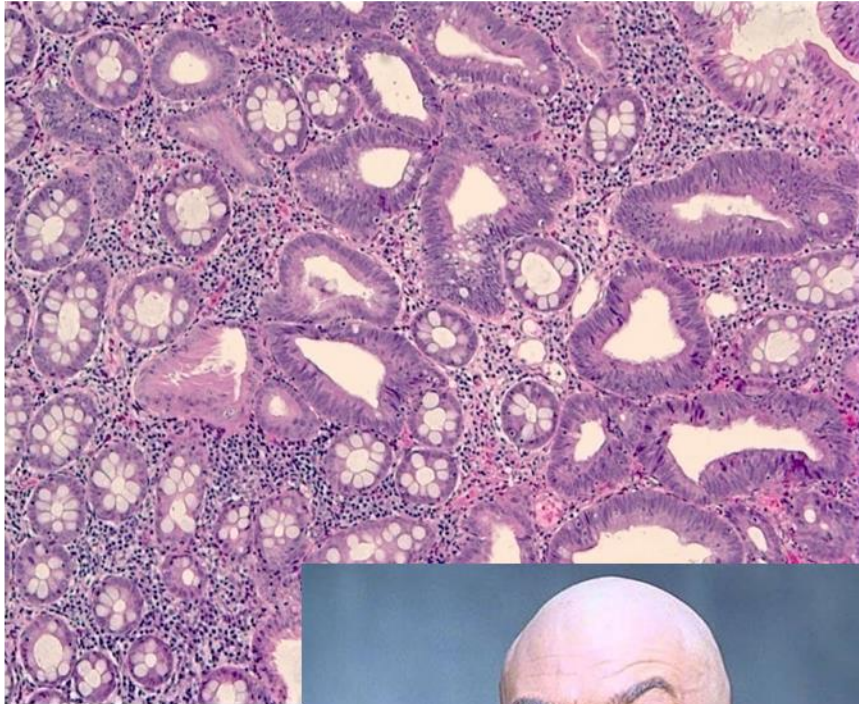
ADENOMI CONVENZIONALI

- PRECURSORI DEGLI ADENOCARCINOMI
- DA PICCOLE LESIONI SPESSO PEDUNCOLATI, A GRANDI LESIONI SESSILI
- CARATTERIZZATI DA **DISPLASIA EPITELIALE** (per definizione senza non si può chiamare adenoma):
 - ✓ ALTERAZIONI CITOLOGICHE: aumento dimensione delle cellule nuclei ipercromatici e affollati
 - ✓ ALTERAZIONI STRUTTURALI (forma e dimensione delle ghiandole irregolare), struttura tubulare o villosa.
- ASSENZA DI INVASIONE DELLO STROMA (NIN, neoplasia non invasiva, di basso grado o di alto grado)

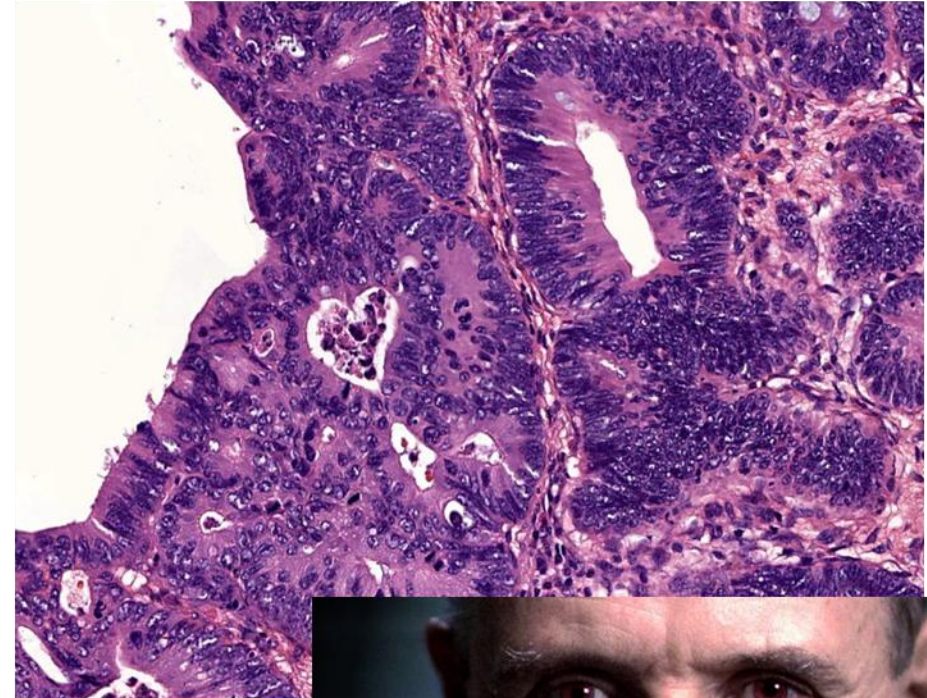


GRANDI DIMENSIONI > TRASFORMAZIONE CARCINOMATOSA
SESSILE > TRASFORMAZIONE CARCINOMATOSA
DISPLASIA DI ALTO GRADO > TRASFORMAZIONE CARCINOMATOSA

Displasia

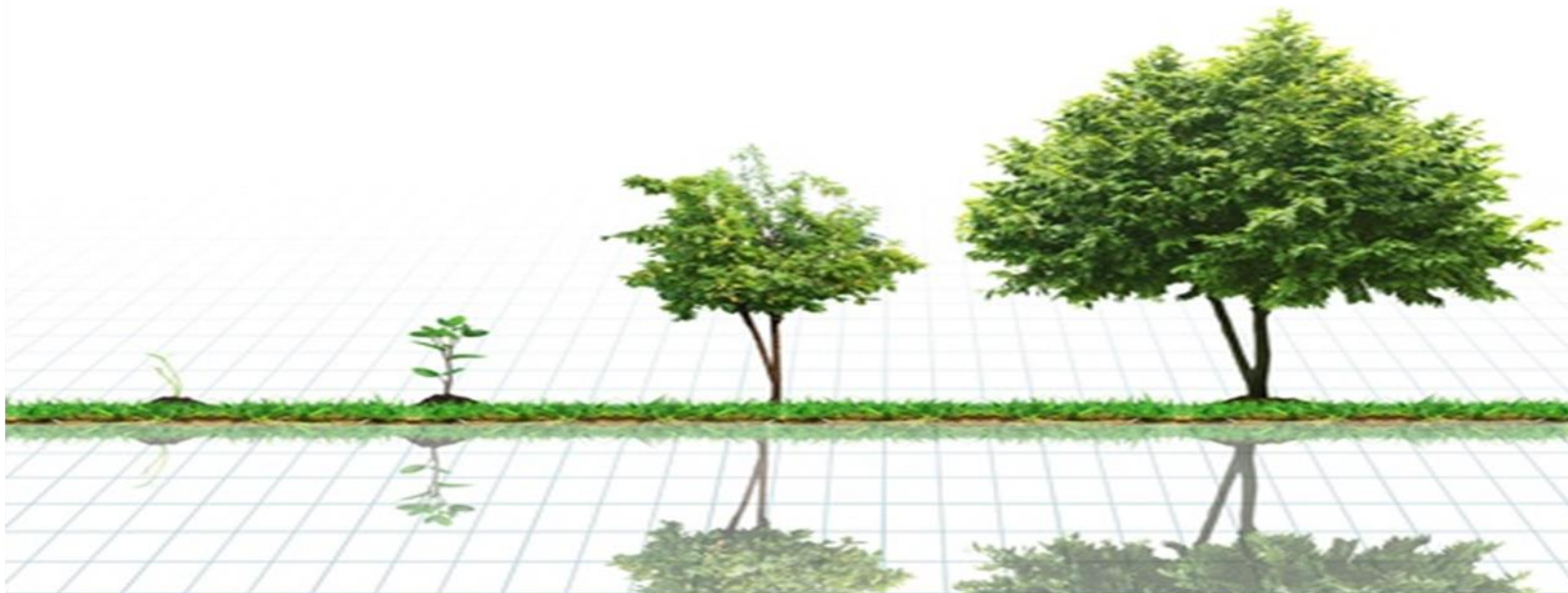


Basso grado



Alto grado



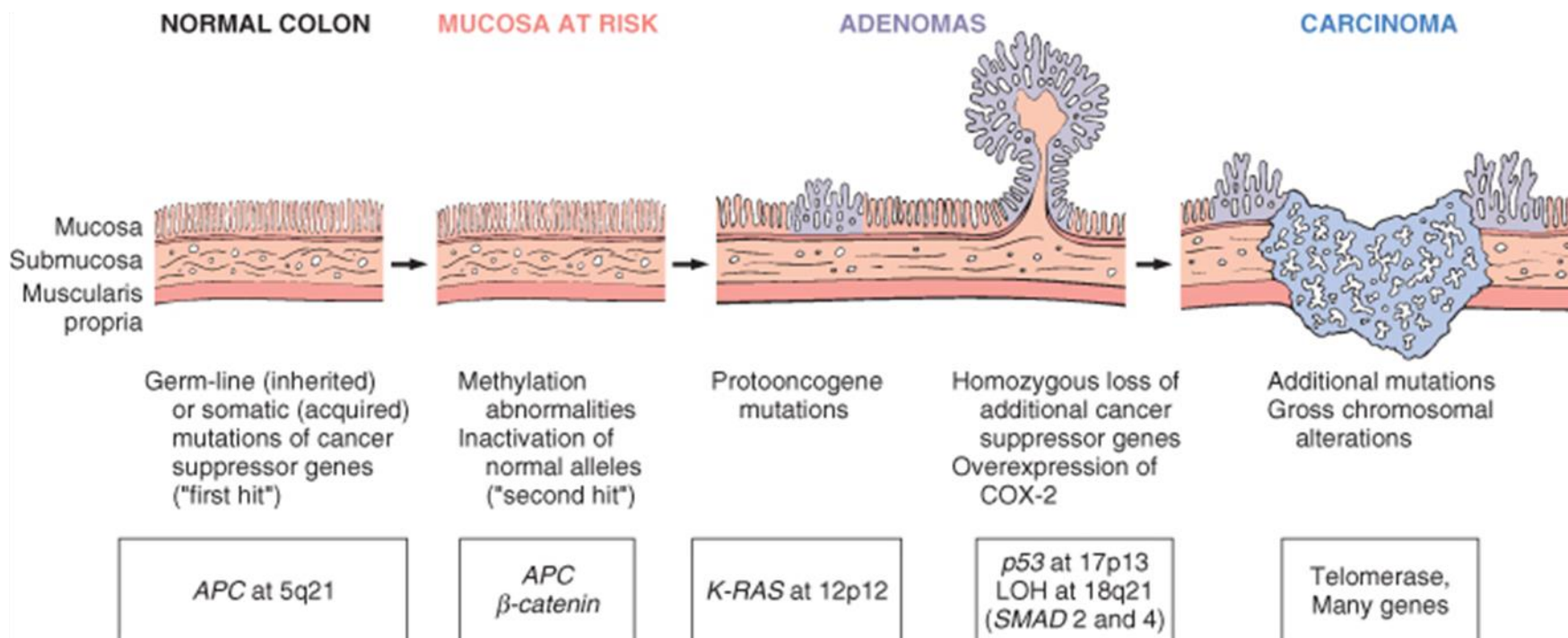


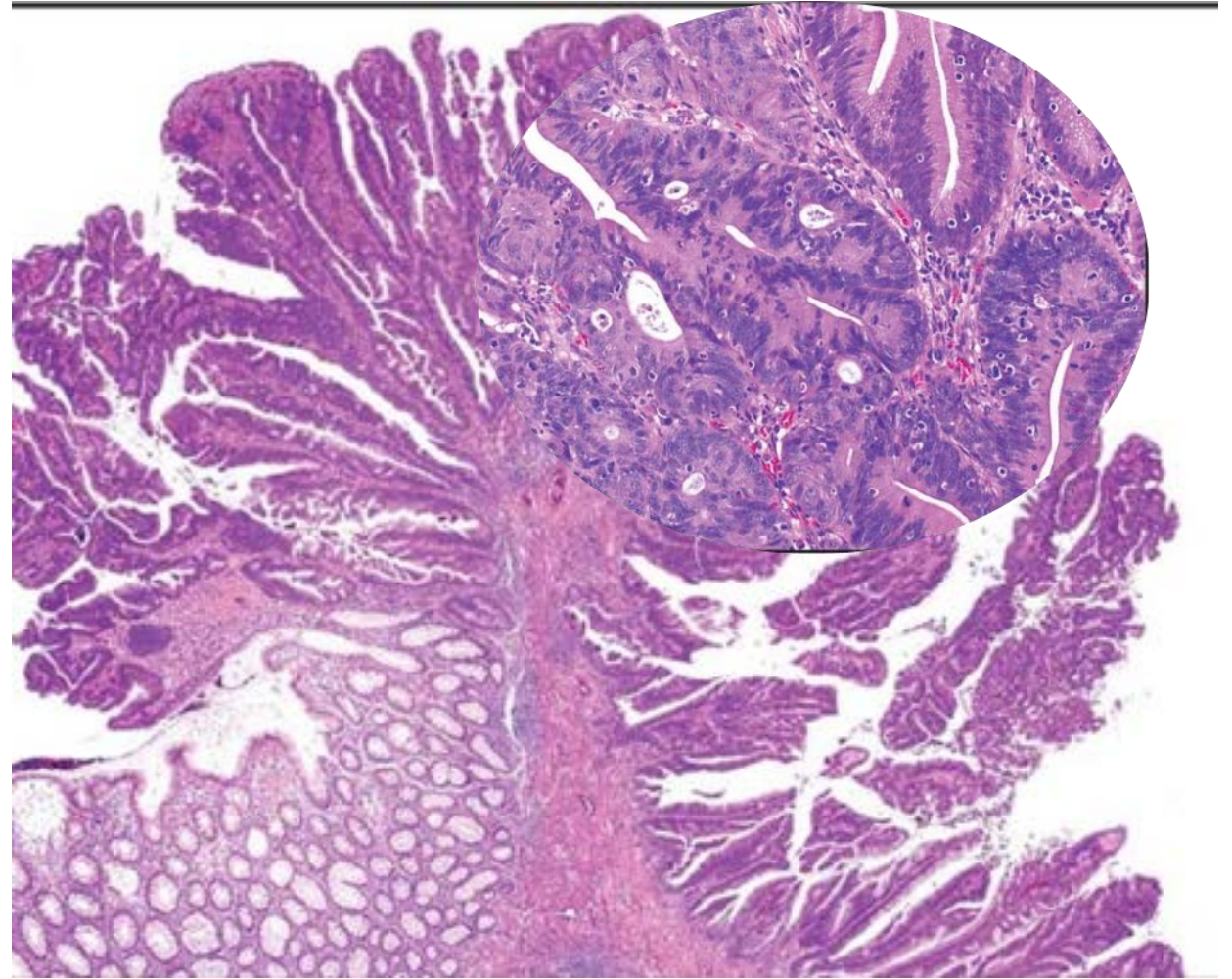
MODELLO MOLECOLARE DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA DEL CRC

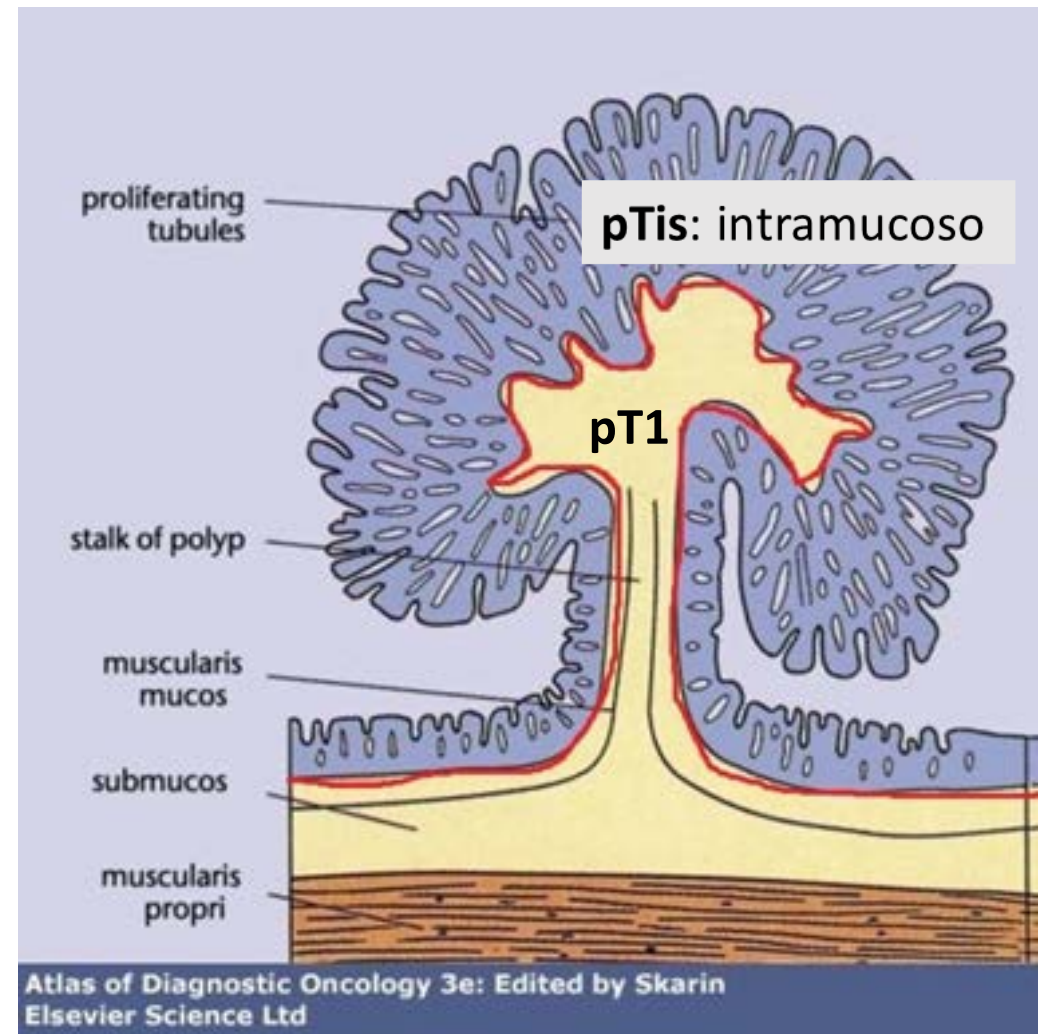
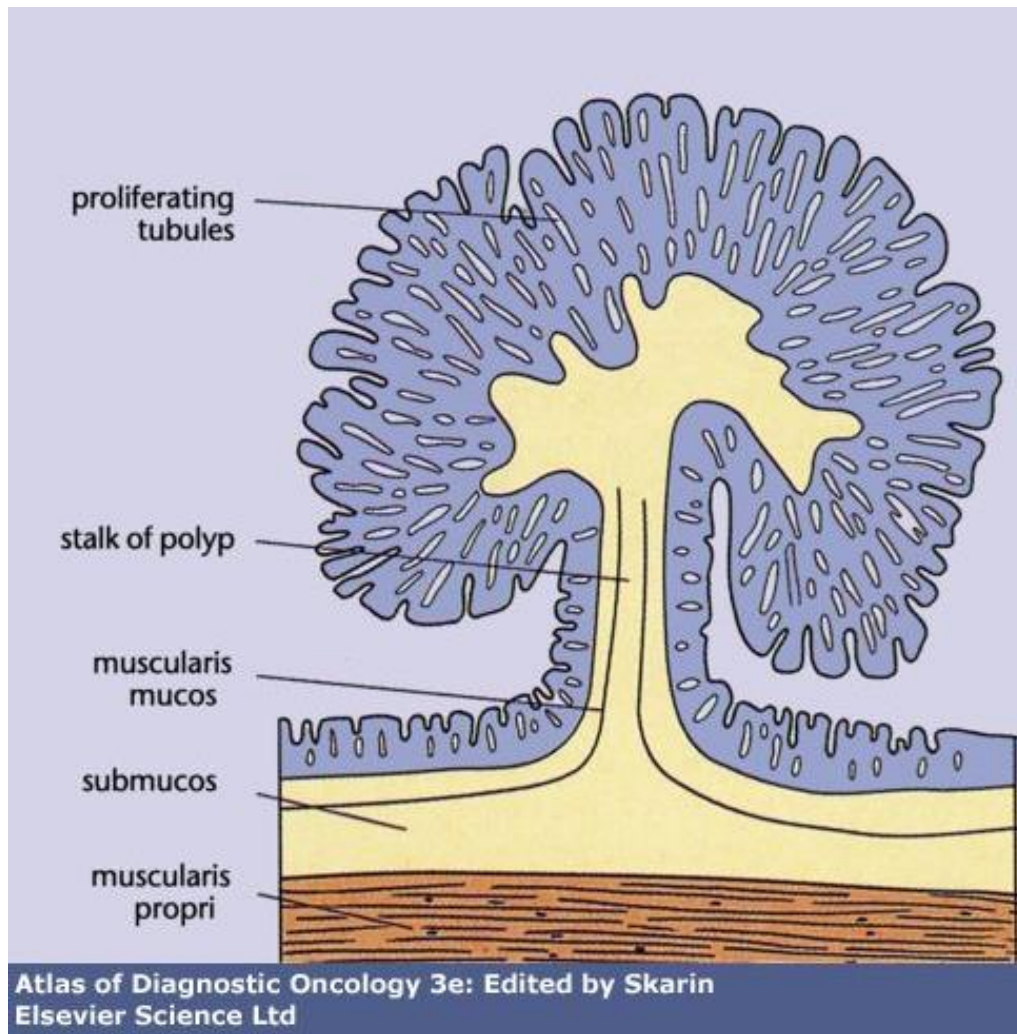


Cancerogenesi colo-rettale via dell'APC/ β -catenina

Graduale accumulo di mutazioni in oncogeni e in geni oncosoppressori attraverso una sequenza di fasi **adenoma-carcinoma** morfologicamente identificabili







Muscularis mucosae

DISPLASIA DEL COLON-RETTO ASSOCIATA A IBD

< 1% DI CCR ASSOCIATA A IBD (AUMENTA IL RISCHIO DI DISPLASIA E/O CARCINOMA)

EPIDEMIOLOGIA:

- DURATA DELLA MALATTIA
- ESTENSIONE ANATOMICA
- ANAMNESI FAMILIARE DI CCR
- ETA' DI INSORGENZA PRECOCE
- GRAVITA DELL'INFIAMMAZIONE

ETIOLOGIA

- INFIAMMAZIONE PROLUNGATA (danno cellulare da stress ossidativo)
- FATTORI GENETICI (MUTAZIONI DI GENI DI SUSCETTIBILITA' AL CANCRO IDENTIFICATI IN CASI DI CCR ASSOCIATO A IBD), IMMUNOLOGICI, INFETTIVI, AMBIENTALI

WHO classification of tumours of the colon and rectum

Benign epithelial tumours and precursors

- 8213/0* Serrated dysplasia, low grade
- 8213/2* Serrated dysplasia, high grade
Hyperplastic polyp, microvesicular type
Hyperplastic polyp, goblet cell
- 8210/0* Adenomatous polyp, low-grade dysplasia
- 8210/2* Adenomatous polyp, high-grade dysplasia
- 8211/0* Tubular adenoma, low grade
- 8211/2* Tubular adenoma, high grade
- 8261/0* Villous adenoma, low grade
- 8261/2* Villous adenoma, high grade
- 8263/0* Tubulovillous adenoma, low grade
- 8263/2* Tubulovillous adenoma, high grade
Advanced adenoma
- 8148/0 Glandular intraepithelial neoplasia, low grade
- 8148/2 Glandular intraepithelial neoplasia, high grade



Diagnostic molecular pathology
Not clinically relevant; see Pathogenesis, above.

Essential and desirable diagnostic criteria
See Table 5.01 (p. 164)

Staging (TNM)

Not clinically relevant

Prognosis and prediction

Small distal HPs have no substantial malignant p... do not affect colonoscopic surveillance intervals. TSA, and large (≥ 1 cm) serrated polyp irrespective

Fig. 6.19 An area of villous architecture within an adenoma.

Staging (TNM)

Polyps with high-grade dysplasia are pTis.

Prognosis and prediction

Most adenomas do not progress through the adenoma-carcinoma sequence, as evidenced by the high incidence of adenomas in populations relative to that of colorectal adenocarcinoma. The likelihood of carcinoma being present at the time of identification of an adenoma or developing subsequently is greater with higher number, larger size, higher proportion of villous architecture, and more extensive HGD.

High-grade or villous, or vil-

Staging (TNM)

Polyps with high-grade dysplasia are pTis.

Prognosis and prediction

Most adenomas do not progress through the adenoma-carcinoma sequence, as evidenced by the high incidence of adenomas in populations relative to that of colorectal adenocarcinoma. The likelihood of carcinoma being present at the time of identification of an adenoma or developing subsequently is greater with higher number, larger size, higher proportion of villous architecture, and more extensive HGD.

High-grade or villous, or vil-



Chapter 6

Chapter 6

Malignant Polyp: T1 Nx Mx

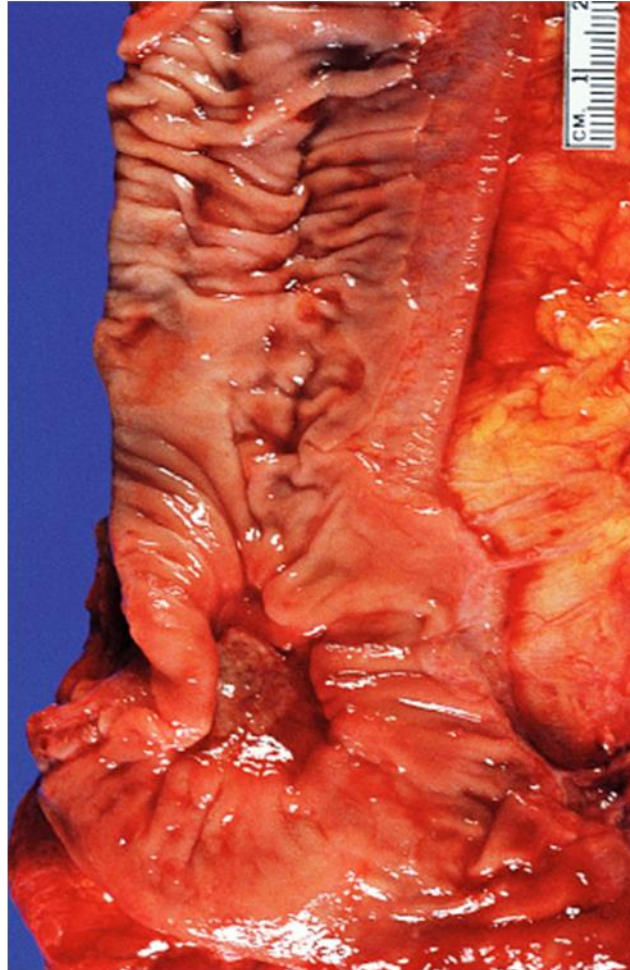
Polipo cancerizzato ad elevato rischio di polipectomia NON curativa

1. Invasione linfovaskolare

- Grading poor G2-G3 (alto)
- Margini di resezione <2 mm
- % di infiltrazione carcinomatosa del polipo



Carcinoma colon-retto



Carcinoma colo-rettale

Epidemiologia, eziologia e patogenesi

- **Adenocarcinomi = 98% neoplasie coloretali**
- **10% mortalità per neoplasia (2a causa morte per neoplasia)**
- **picco di incidenza max 60-80 aa.**
- **soggetti giovani (FAP o RCU)**
- **M:F 1,2:1**
- **Fattori ambientali (dietetici)**
 - ✓ **eccesso di calorie alimentari**
 - ✓ **basso contenuto di fibre vegetali** (meno massa fecale e alterazione dell'ambiente microbico intestinale –produzione di sostanze tossiche da parte dei batteri che rimangono più a lungo in contatto con la mucosa intestinale)
 - ✓ **alto contenuto carboidrati raffinati** (< vitamine A, C ed E protettivo)
 - ✓ **carni rosse** (+ colesterolo → +acidi biliari → conversione in sostanze cancerogene dalla flora intestinale)
- **Effetto protettivo FANS e aspirina (inibizione ciclossigenasi-2 COX-2)**

Carcinoma colo-rettale

- **Adenocarcinoma sporadico (95% dei casi)**
- **Adenocarcinoma associato a FAP (<1%)** (autosomica dominante, 100 polipi, alterazioni APC, se non trattati sviluppano adenocarcinoma prima dei 30 anni)
- **Adenocarcinoma non poliposico-ereditario (2%) (Sindrome di Lynch)**
(mutazione dei geni responsabili della riparazione dei mismatch di DNA (MSH2 o MLH1), conseguente accumulo di mutazioni nelle regioni che contengono microsatelliti che diventano instabili.

Cancerogenesi colo-rettale

Attualmente si ritiene che esistano due vie di sviluppo del carcinoma colico patogeneticamente distinte entrambe dovute ad accumulo progressivo di mutazioni multiple

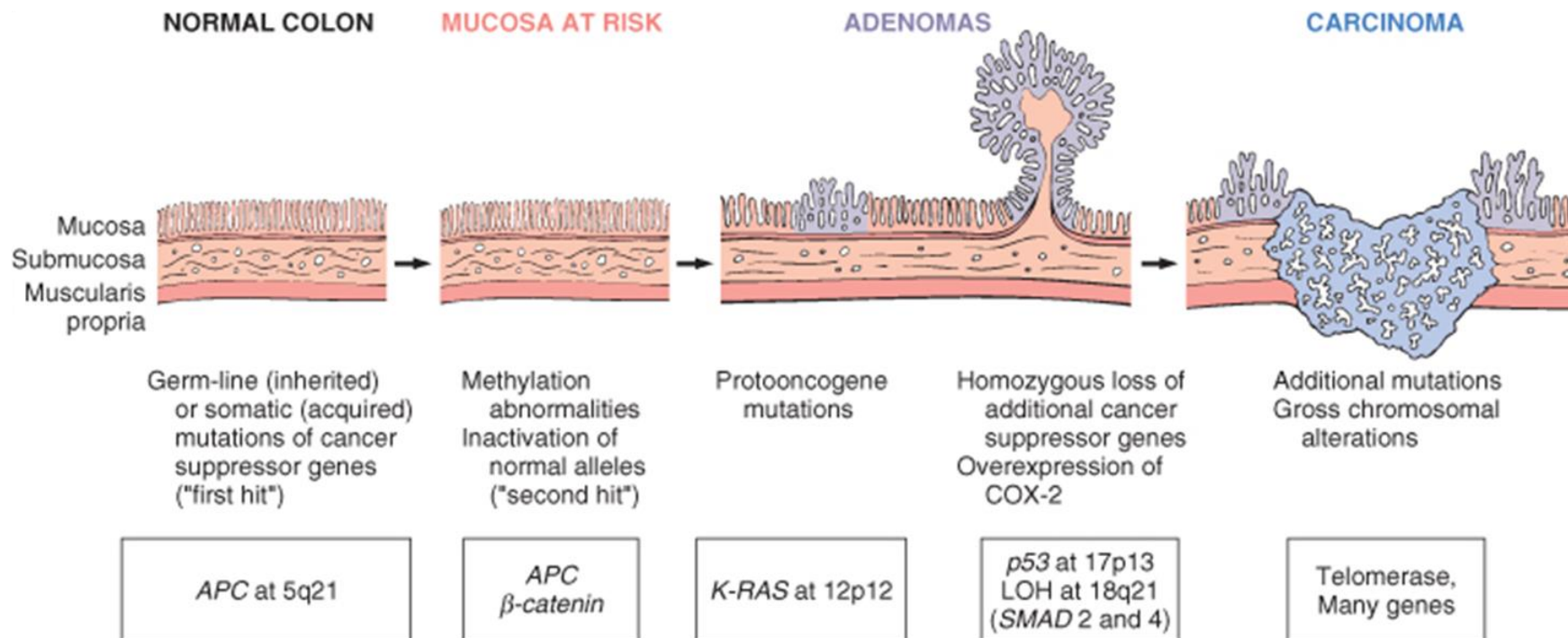
1. via dell'APC/ β -catenina
2. via dell'instabilità dei microsatelliti



APC = Adenomatous Polyposis Coli

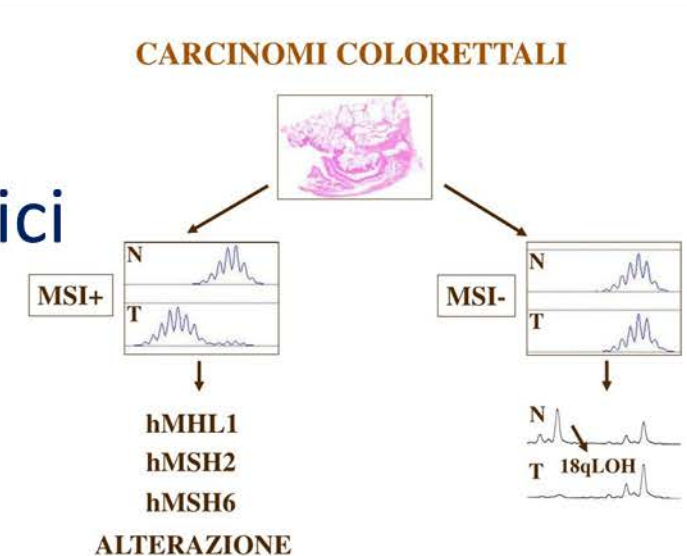
Cancerogenesi colo-rettale via dell'APC/ β -catenina

Graduale accumulo di mutazioni in oncogeni e in geni oncosoppressori attraverso una sequenza di fasi **adenoma-carcinoma** morfologicamente identificabili



Cancerogenesi colo-rettale via dell'instabilità dei microsatelliti

- Lesioni genetiche nei geni riparatori degli errori di allineamento del DNA
- 10-15% dei carcinomi coloretali sporadici e nella Sindrome di Lynch
- Non esistono corrispettivi morfologici chiaramente identificabili delle varie tappe di progressione del danno genetico



Cancerogenesi colo-rettale

via dell'instabilità dei microsatelliti

- Alcuni polipi serrati hanno instabilità dei microsatelliti
- I carcinomi mostrano aspetti morfologici distintivi quali:
 1. *Localizzazione colon prossimale*
 2. *Istotipo mucinoso*
 3. *Marcato infiltrato linfoide*

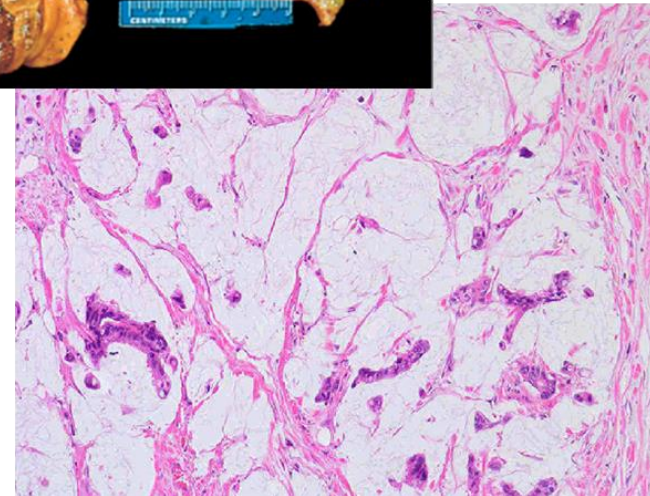


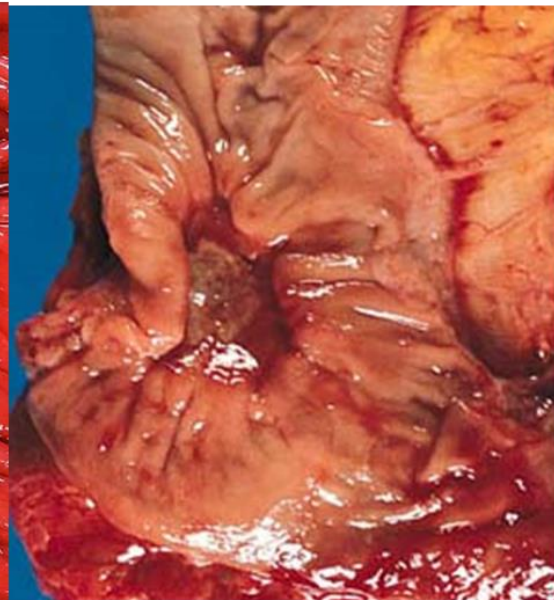
Tabella 17.10 Modelli comuni di neoplasie coloretali sporadiche e familiari

Eziologia	Difetto molecolare	Geni bersaglio	Trasmissione	Sitopredominante	Istologia
Poliposi adenomatosa familiare	Via APC/WNT	<i>APC</i>	Autosomico dominante	Nessuno	Tubulare, villosa; tipico adenocarcinoma
Poliposi <i>MYH</i> -associata	Riparazione dei mismatch di DNA	<i>MYH</i>	Autosomico recessiva	Nessuno	Adenoma serrato sessile; adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma coloretale ereditario non poliposico	Riparazione dei mismatch di DNA	<i>MSH2, MLH1</i>	Autosomico dominante	Lato destro	Adenoma serrato sessile; adenocarcinoma mucinoso
Tumore del colon sporadico (70-80%)	Via APC/WNT	<i>APC</i>	Nessuna	Lato sinistro	Tubulare, villosa; tipico adenocarcinoma
Tumore del colon sporadico (10-15%)	Riparazione dei mismatch di DNA	<i>MSH2, MLH1</i>	Nessuna	Lato destro	Adenoma serrato sessile; adenocarcinoma mucinoso
Tumore del colon sporadico (5-10%)	Ipermetilazione	<i>MLH1, BRAF</i>	Nessuna	Lato destro	Adenoma serrato sessile; adenocarcinoma mucinoso



Carcinoma del colon-retto: pattern macroscopico

- Esofitico-polipoide (> colon prossimale)
- Endofitico-ulcerativo
- Diffusamente invasivo (linite plastica)
- Anulare (invasione circonferenziale)

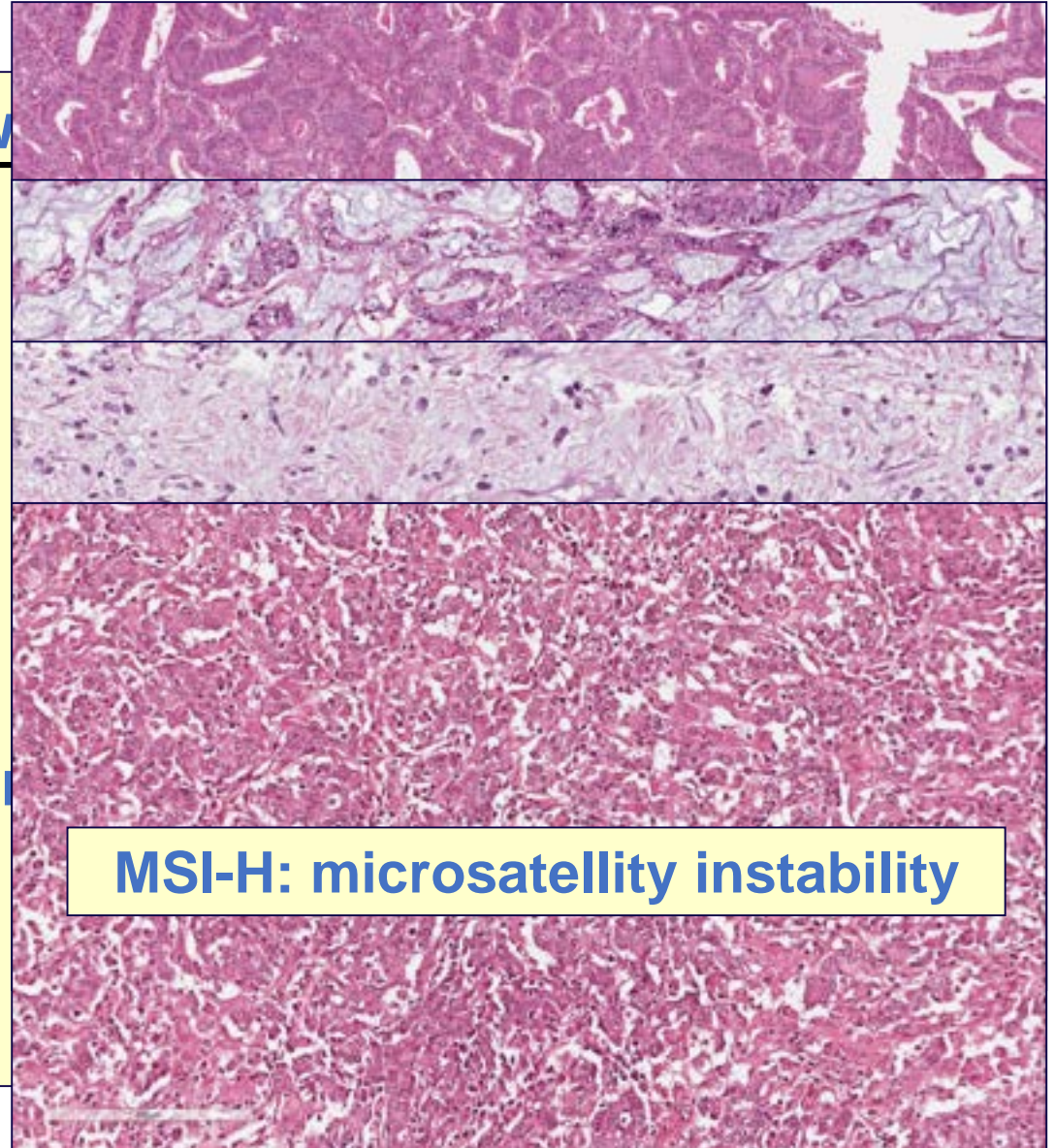




HISTOLOGICAL EXAMINATION

TUMOR HISTOTYPES

- Adenocarcinoma not otherwise specified
- Mucinous adenocarcinoma
- Signet-ring cell carcinoma
- Medullary carcinoma
- Small cell carcinoma (high grade neuroendocrine carcinoma)
- Undifferentiated carcinoma



WHO classification of tumours of the colon and rectum

Malignant epithelial tumours

8140/3	Adenocarcinoma NOS
8213/3	Serrated adenocarcinoma
8262/3*	Adenoma-like adenocarcinoma
8265/3	Micropapillary adenocarcinoma
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8490/3	Poorly cohesive carcinoma
8490/3	Signet-ring cell carcinoma
8510/3	Medullary adenocarcinoma
8560/3	Adenosquamous carcinoma
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8033/3*	Carcinoma with sarcomatoid component
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8152/3	L-cell tumour
8152/3	Glucagon-like peptide-producing tumour
8152/3	PP/PYY-producing tumour
8241/3	Enterochromaffin-cell carcinoid
8241/3	Serotonin-producing tumour
8245/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MIXEN)

Gastrointestinal stromal tumour

8936/3 Gastrointestinal stromal tumour
 Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumour

Adipose tissue and (myo)fibroblastic tumours

8825/1 Inflammatory myofibroblastic tumour
 Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma

8821/1 Desmoid-type fibromatosis
 8822/1 Abdominal fibromatosis
 8815/1 Solitary fibrous tumour NOS
 8815/3 Solitary fibrous tumour, malignant
 Lipomatous solitary fibrous tumour
 9180/0 Giant cell angiofibroma
 8950/0 Lipoma NOS
 8861/0 Angiolipoma NOS
 8811/0 Plexiform fibromyxoma

Smooth muscle and skeletal muscle tumours

8890/0 Leiomyoma NOS
 Seeding leiomyomas
 8890/1 Leiomyomatosis NOS
 8890/3 Leiomyosarcoma NOS
 8910/3 Embryonal rhabdomyosarcoma NOS
 8912/3 Rhabdomyosarcoma, spindle cell / sclerosing type
 8920/3 Alveolar rhabdomyosarcoma

Vascular and perivascular tumours

9120/0 Haemangioma NOS
 Dieulafoy lesion
 Gastric antral vascular ectasia (GAVE)
 Angiodysplasia
 Anastomosing haemangioma
 Infantile haemangioma
 Diffuse hepatic haemangiomatosis
 Hepatic small vessel neoplasm

9133/3 Epithelioid haemangioma NOS
 9140/3 Kaposi sarcoma
 9120/3 Angiosarcoma
 Epithelioid angiosarcoma

8711/0 Glomus tumour NOS
 8711/1 Glomangiomatosis
 8711/1 Glomus tumour of uncertain malignant potential
 8711/3 Glomus tumour, malignant
 9170/0 Lymphangioma NOS

Neural tumours

9560/0 Schwannoma NOS
 Microcystic/reticular schwannoma
 Mucosal Schwann cell hamartoma

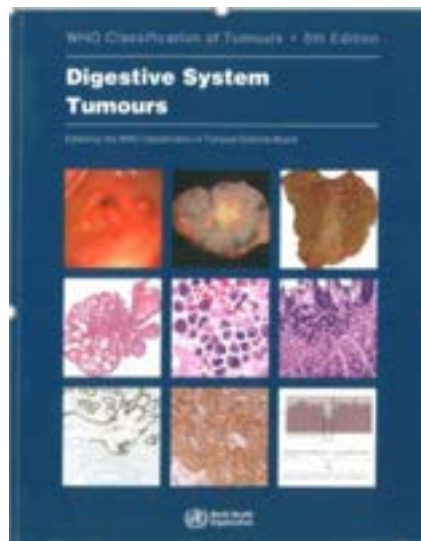
9560/0 Granular cell tumour NOS
 9560/3 Granular cell tumour, malignant
 9571/0 Perineurioma NOS
 9490/0 Ganglioneuroma
 9491/0 Ganglioneuromatosis

Tumours of uncertain differentiation

8714/0 PEComa, benign
 Sclerosing PEComa

8860/0 Angiomyolipoma
 Inflammatory subtype of angiomyolipoma

8714/3 PEComa, malignant
 8975/1 Calcifying nested stromal-epithelial tumour
 9040/3 Synovial sarcoma NOS
 9041/3 Synovial sarcoma, monophasic fibrous
 9043/3 Synovial sarcoma, biphasic
 9044/3 Clear cell sarcoma NOS
 8991/3 Embryonal sarcoma



These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) [1376A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site, and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.



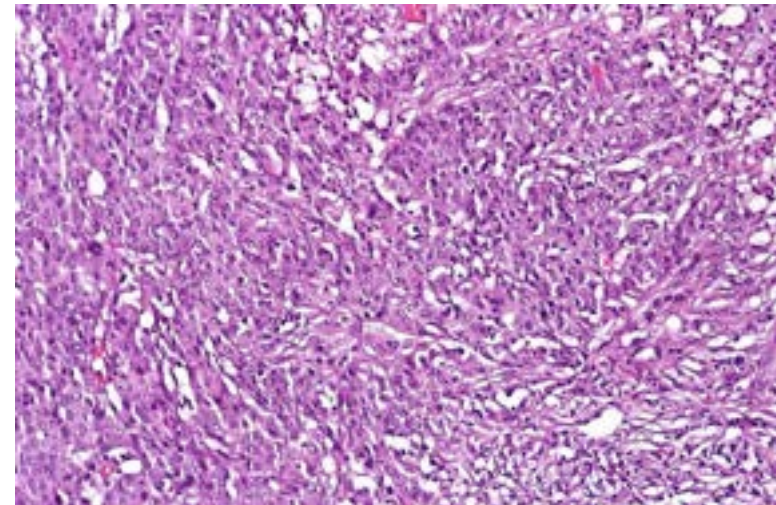
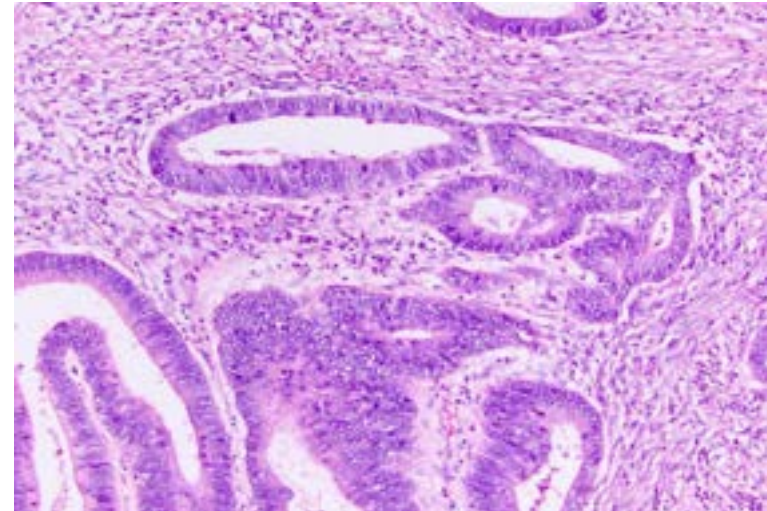
HISTOLOGICAL EXAMINATION

TUMOR GRADE

Low grade ($\geq 50\%$ gland formation)



High grade ($< 50\%$ gland formation)





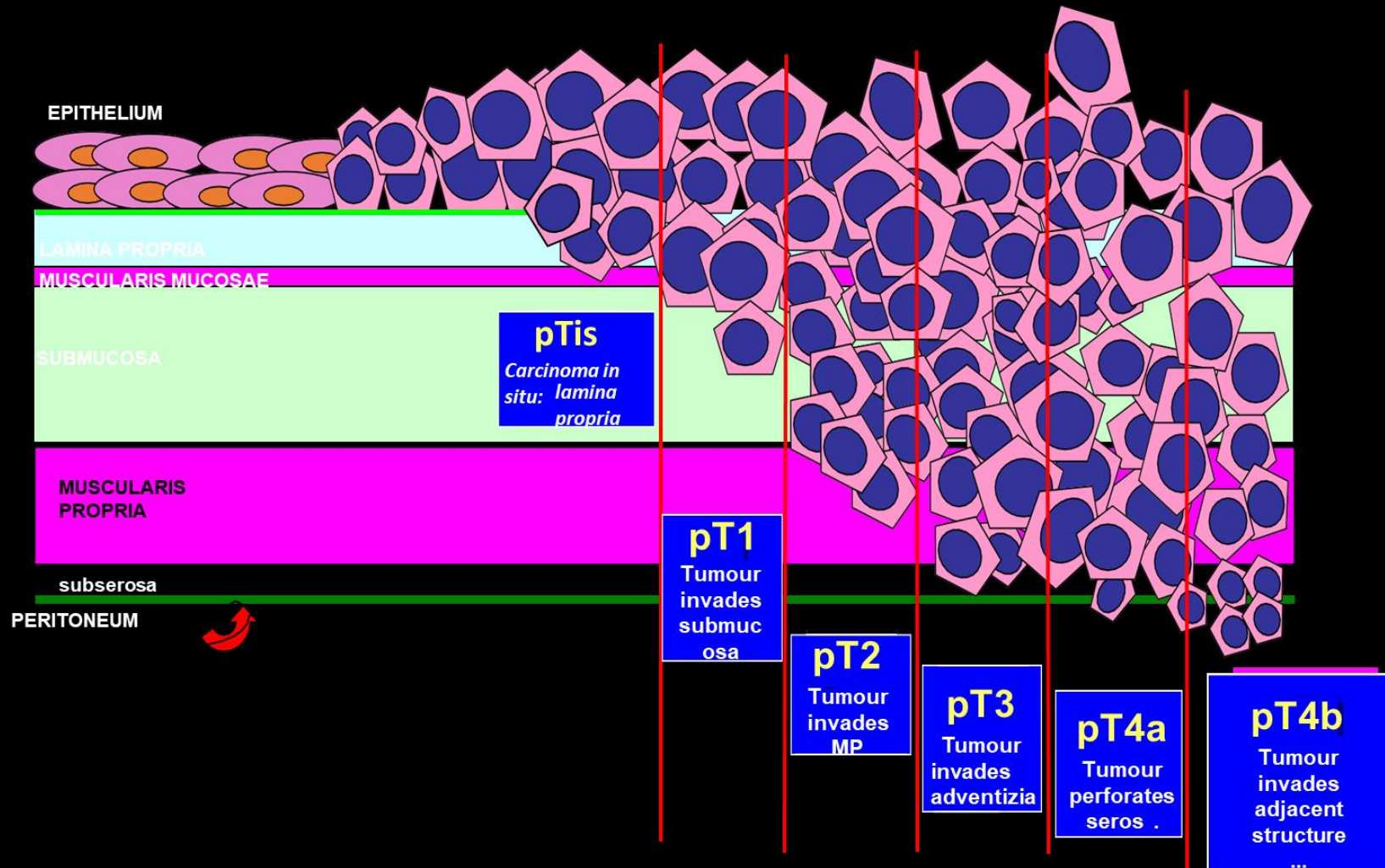
Stadiazione (pTNM)

La profondità di invasione della neoplasia (pT) nei confronti della parete colo-rettale è uno dei parametri prognostici più significativi:

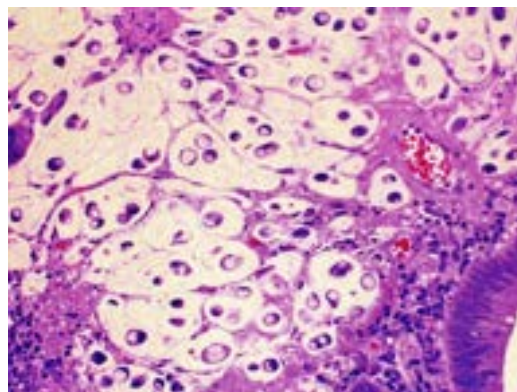
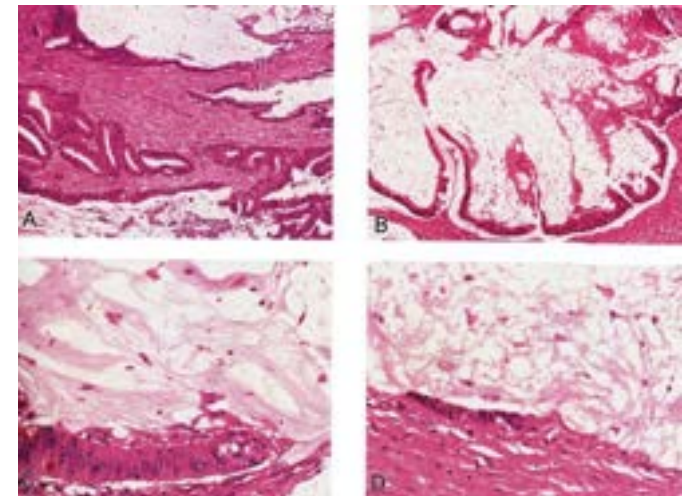
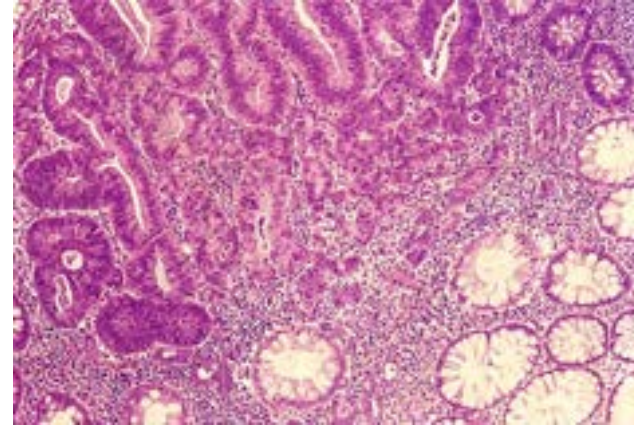
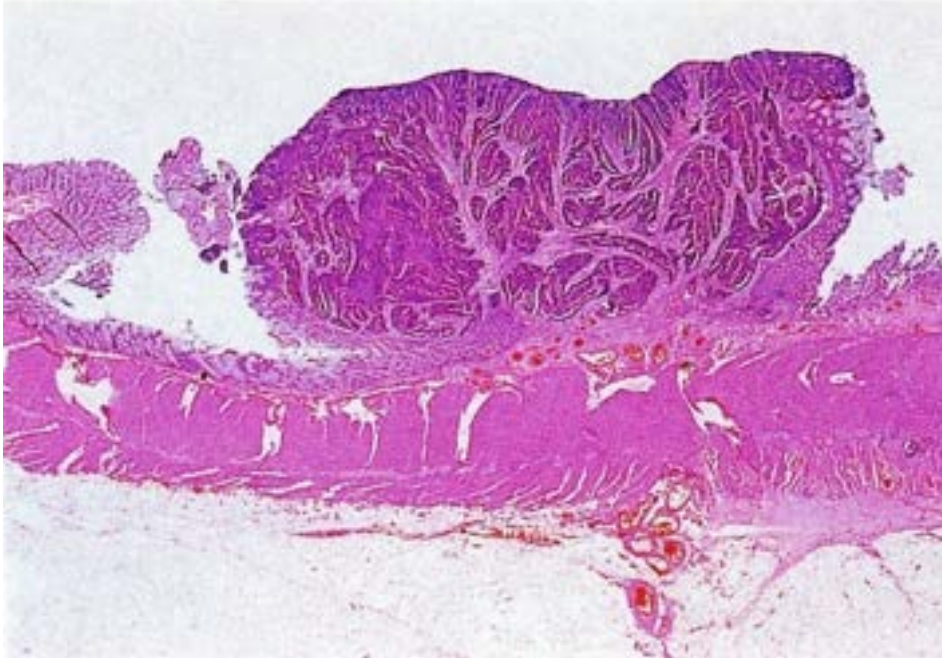
MAGGIORE È LA PROFONDITÀ DI INFILTRAZIONE DELLA PARETE COLO-RETTALE (DALLA MUCOSA ALLA SOTTOSIEROSA/SIEROSA), PEGGIORE SARÀ LA PROGNOSI.

pTNM classification - Colon and Rectum

UICC: TNM 8th ed. 2017

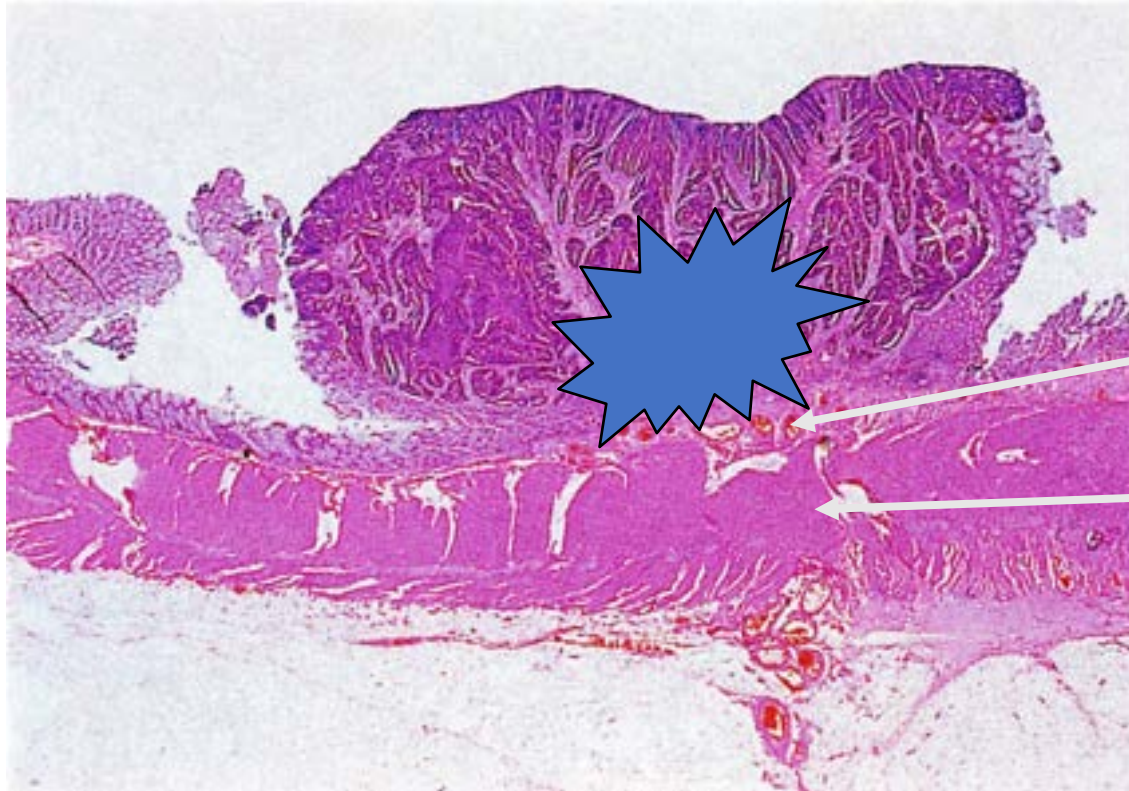


ADENOCARCINOMA INTRAMUCOSO



pTis

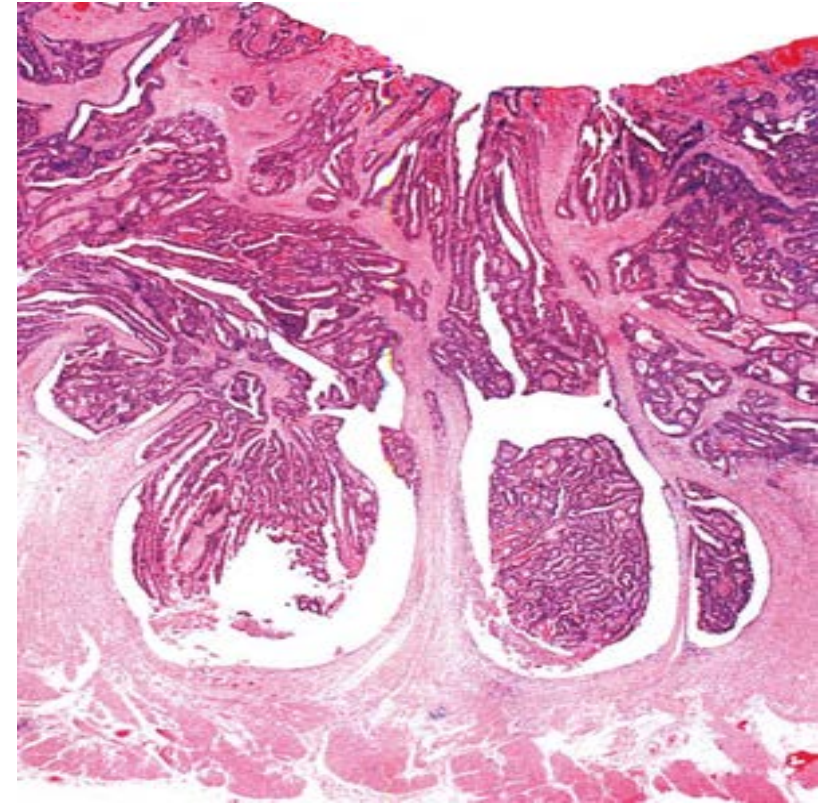
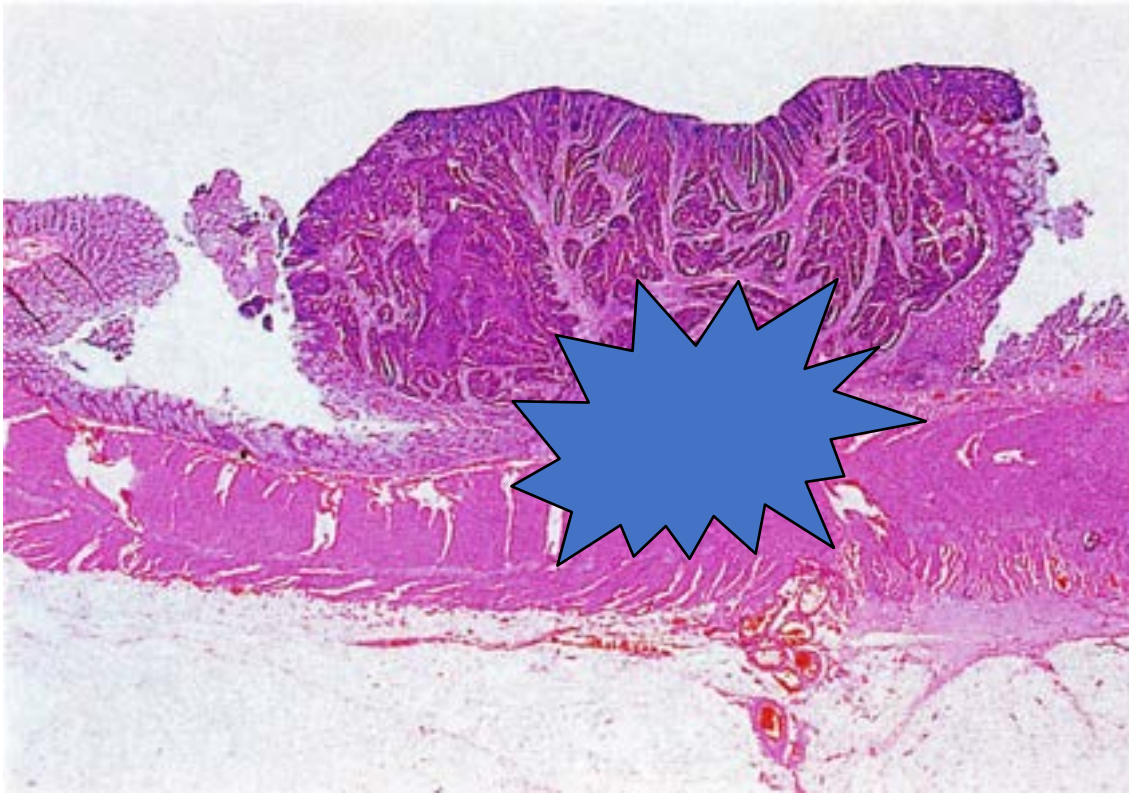
Adenocarcinoma (pT1)



Sottomucosa

Tonaca muscolare

Adenocarcinoma (pT2)

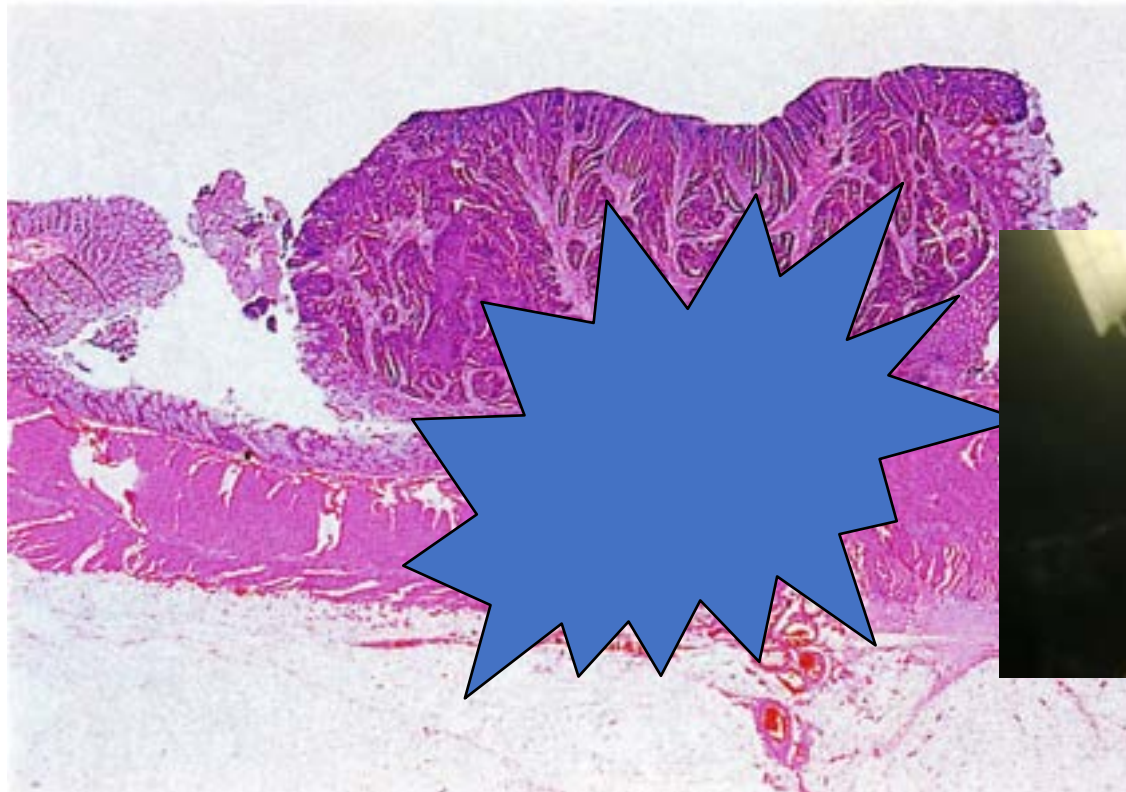


pT2: invasione tonaca muscolare

Terapia: chirurgica

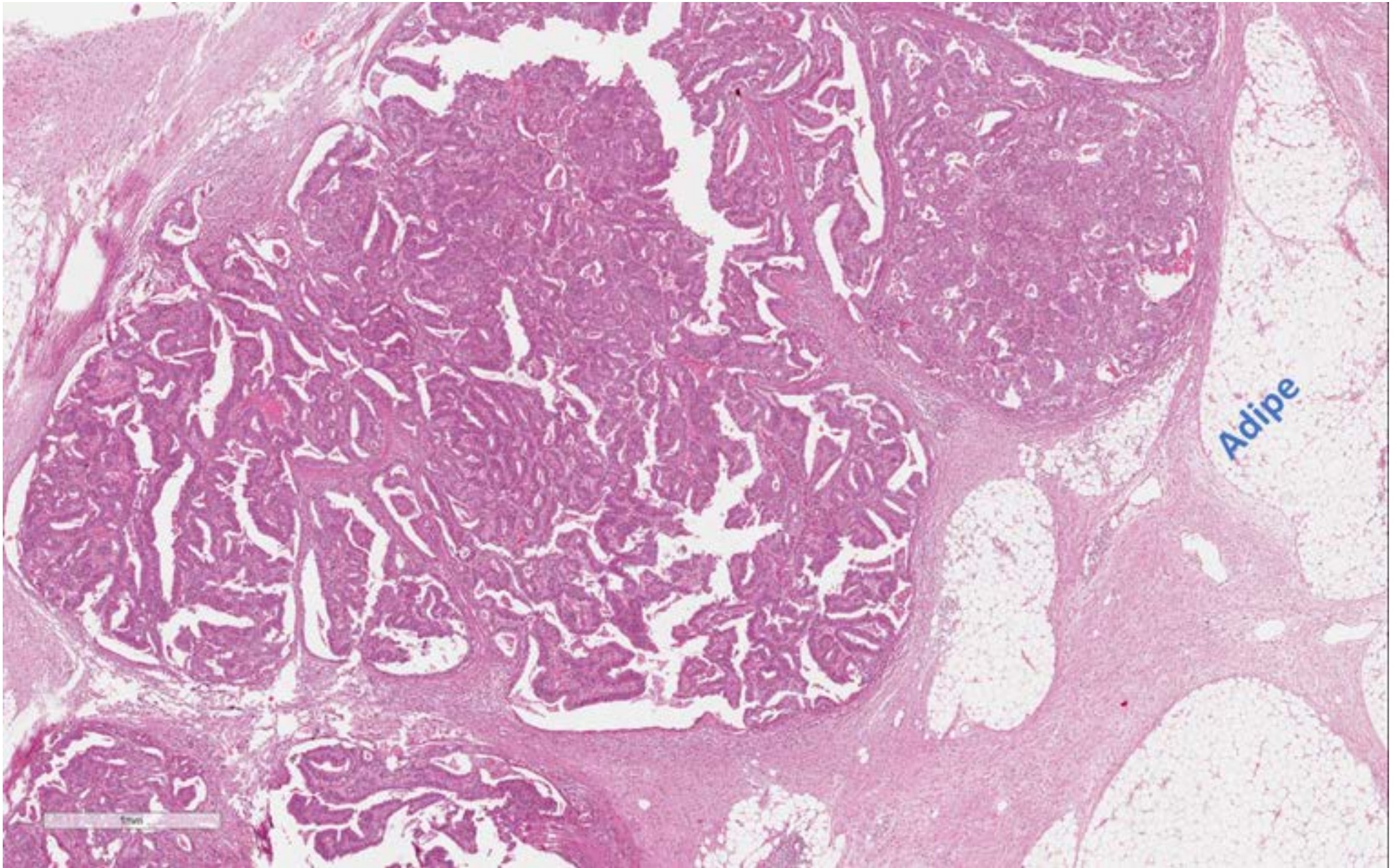
Prognosi: buona

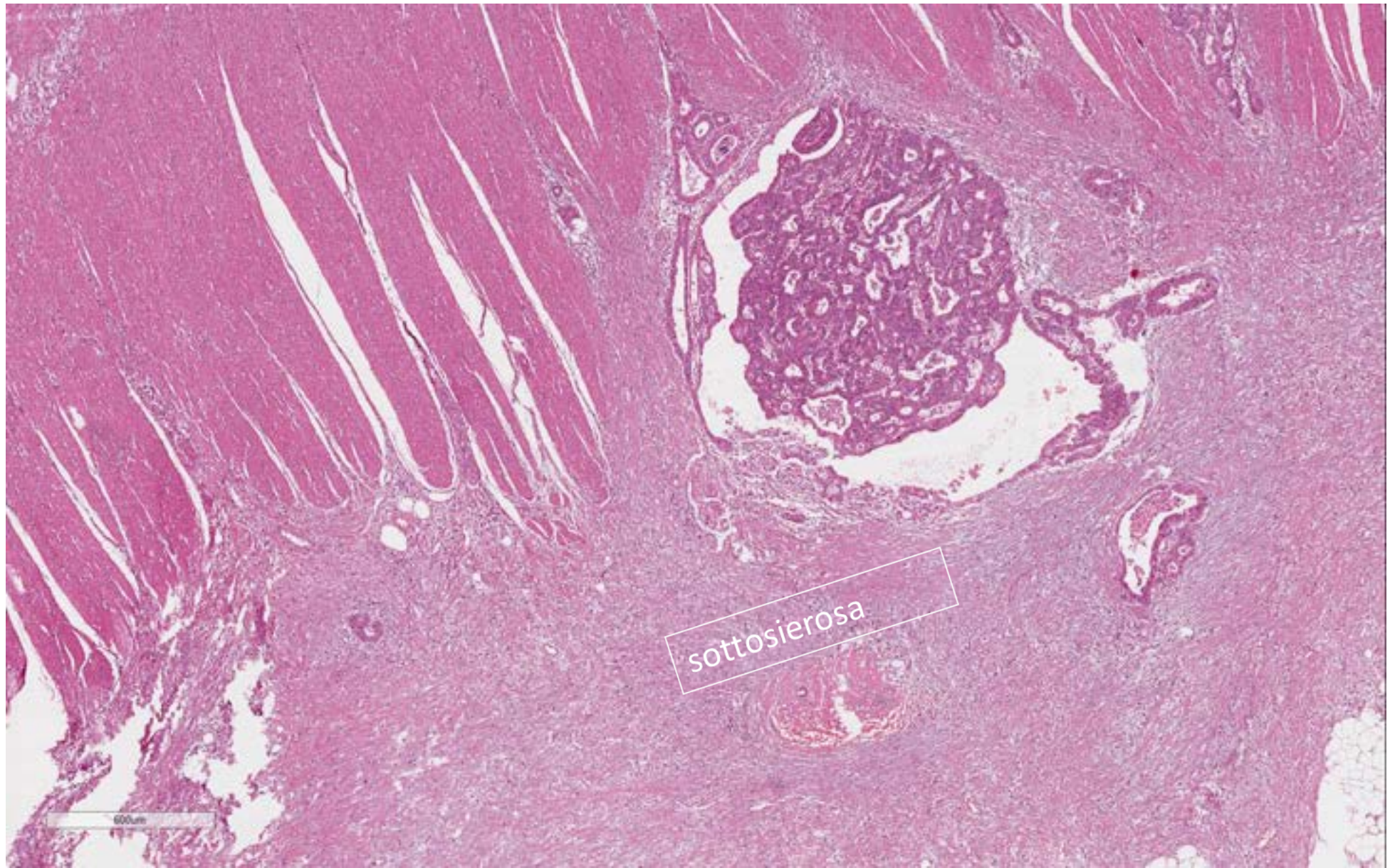
Adenocarcinoma (pT3)



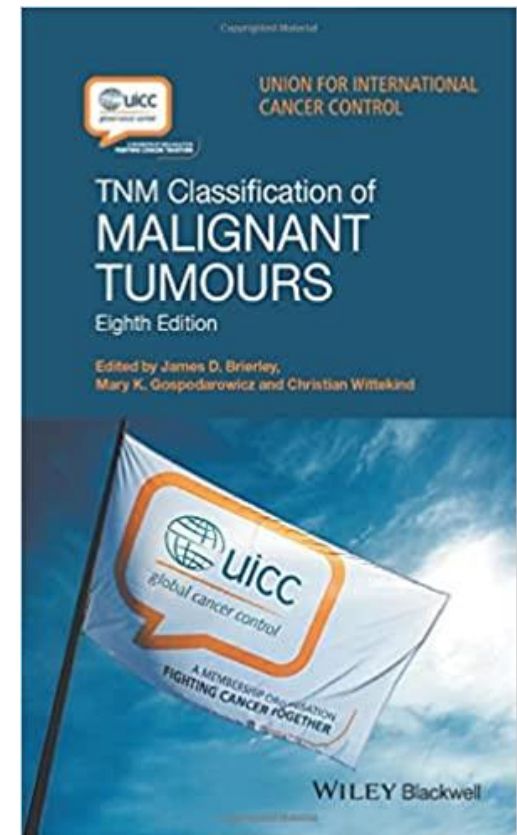
pT3: invasione oltre la tonaca muscolare:

- tessuto adiposo periviscerale
- tessuto connettivo sottosieroso





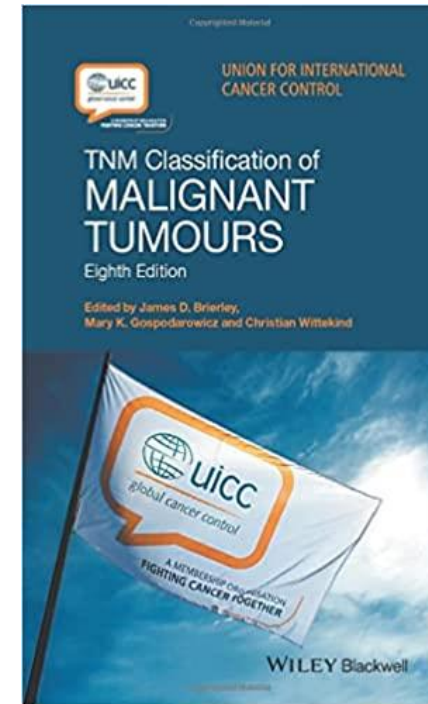
L'esame istologico di un campione da linfadenectomia regionale include di **norma 12 o più linfonodi.**



HISTOLOGICAL EXAMINATION

Depositi Tumoriali DEPOSITS

Noduli tumorali nel tessuto adiposo peri-viscerale, senza evidenza di residuo linfonodale e senza continuità con la neoplasia



Stadiazione e Depositi tumorali (DT)

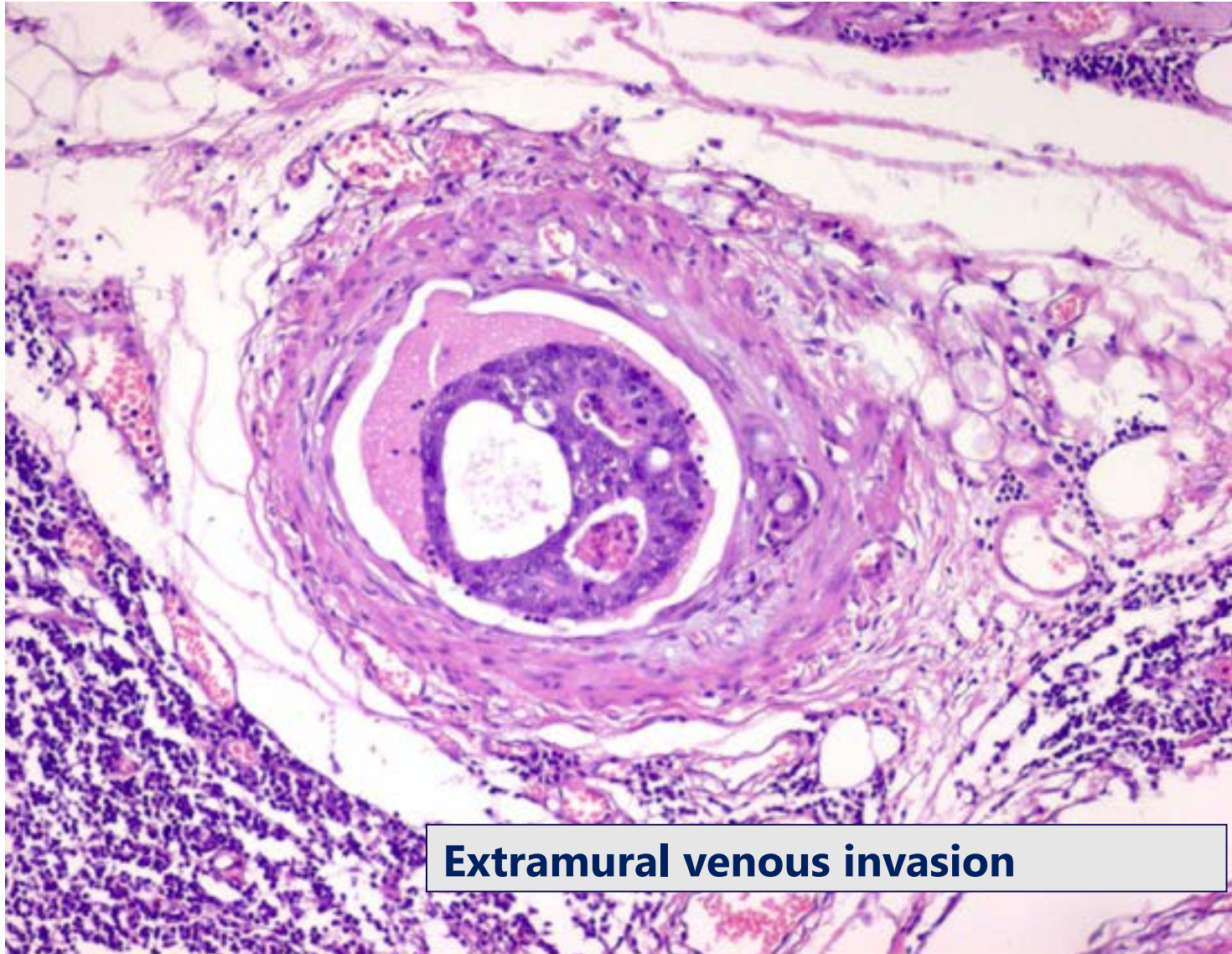
- i) **DT, in assenza di metastasi linfonodali (pN0), vanno considerati linfonodi metastatici (pN1c)**
- i) **in presenza di metastasi linfonodali (pN1) vanno segnalati**

N – Regional Lymph Nodes
NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
N1a Metastasis in 1 regional lymph node
N1b Metastasis in 2 to 3 regional lymph nodes
N1c Tumour deposit(s), i.e. satellites,* in the subserosa, or in non peritonealized
pericolic or perirectal soft tissue *without regional lymph node metastasis*
N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
N2a Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
N2b Metastasis in 7 or more regional lymph nodes



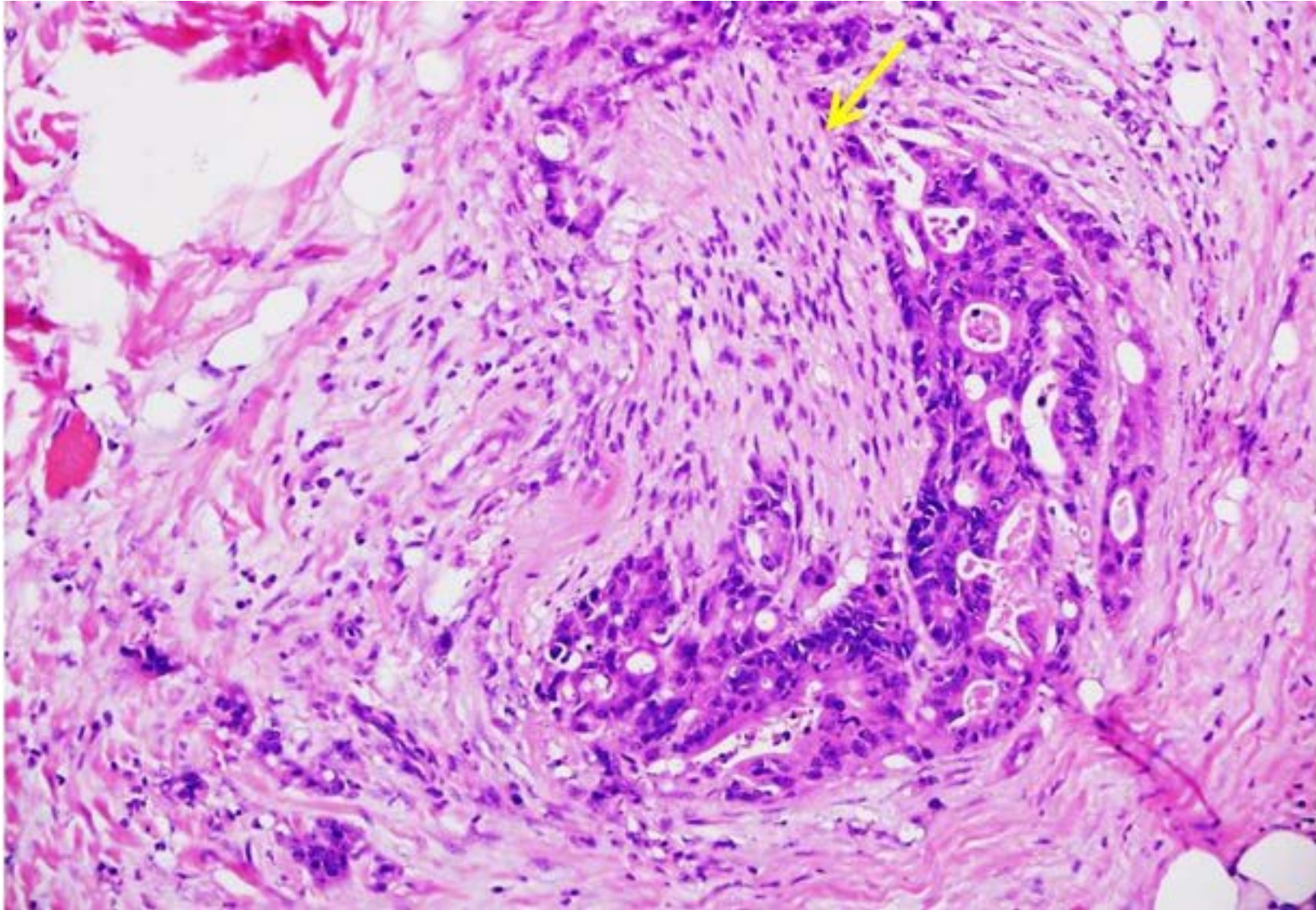
HISTOLOGICAL EXAMINATION

VASCULAR (LYMPHATIC AND VENOUS) INVASION



Extramural venous invasion

Invasione perineurale



HISTOLOGICAL EXAMINATION

TUMOR BUDDING



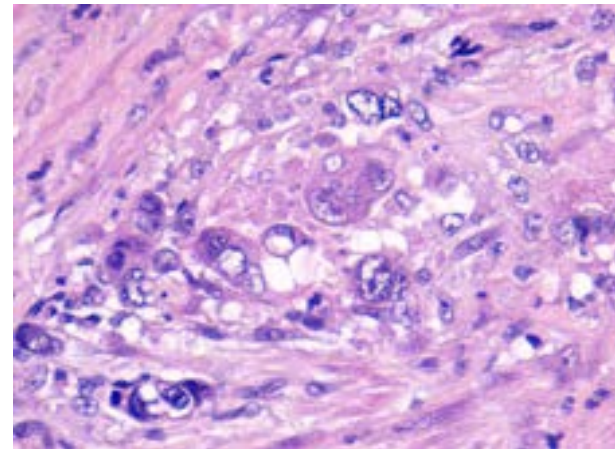
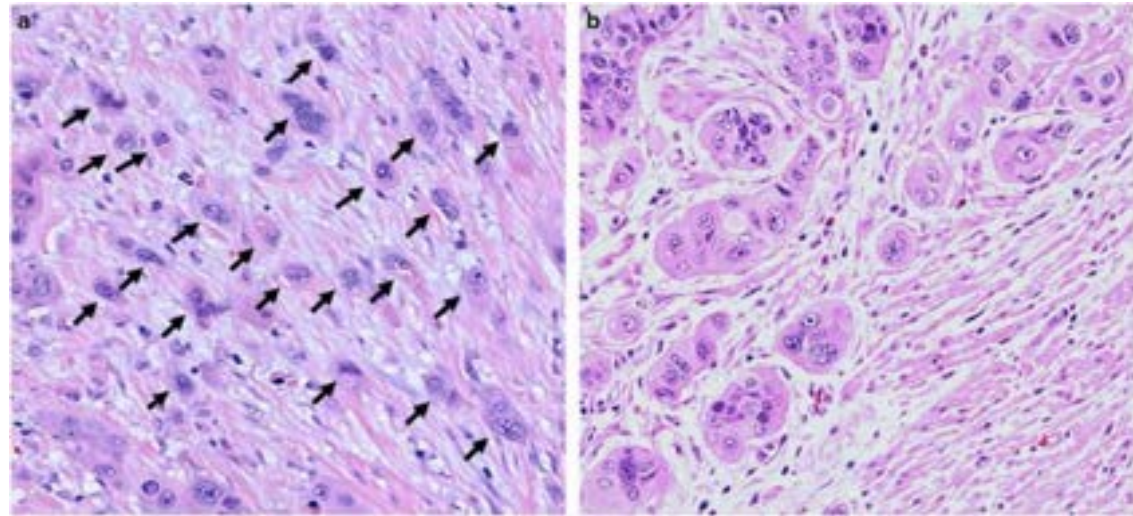
Ueno's criteria:

Tumor buds: 1-5 cells; 20x hpf (= 0.385 mm²)

Low grade budding: <5 buds in a 20xhpf

Borderline budding: 5-9 buds in a 20xhpf

High grade budding: >10 buds in a 20xhpf



Nell'ultimo decennio il budding tumorale si è consolidato come possibile
MARCATORE DI UN COMPORTAMENTO TUMORALE AGGRESSIVO
e come integrazione all'attuale sistema di stadiazione TNM.

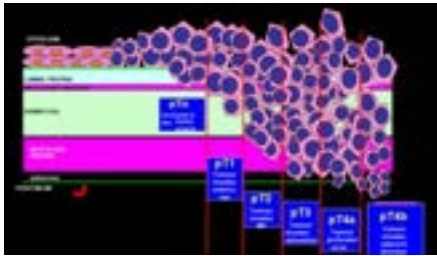
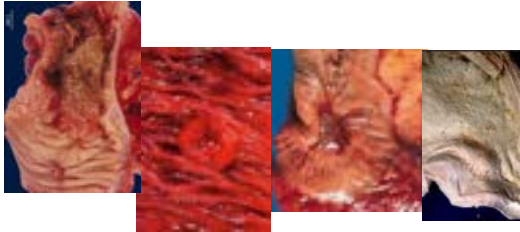
Low grade ($\geq 50\%$ gland formation)
High grade ($< 50\%$ gland formation)

Vascular (Lymphatic And Venous) Invasion

TUMOR BUDDING



Malignant epithelial tumours	
8140/3	Adenocarcinoma NOS
8213/3	Serrated adenocarcinoma
8262/3*	Adenoma-like adenocarcinoma
8265/3	Micropapillary adenocarcinoma
8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8490/3	Poorly cohesive carcinoma
8490/3	Signet-ring cell carcinoma
8510/3	Mucillary adenocarcinoma
8560/3	Adenosquamous carcinoma
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8033/3*	Carcinoma with sarcomatoid component
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8152/3	L-cell tumour
8152/3	Glucagon-like peptide-producing tumour
8152/3	PPY/PYY-producing tumour
8241/3	Enterochromaffin-cell carcinoid
8241/3	Serotonin-producing tumour
8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MINEN)



Invasione perineurale

HISTOLOGICAL EXAMINATION

LYMPHOCYtic INFILTRATION

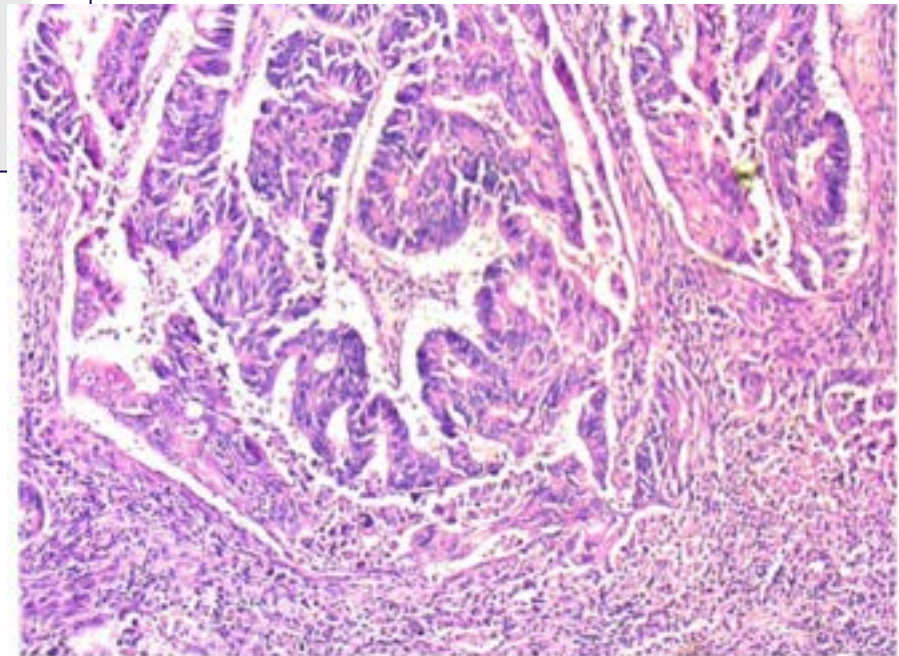
Lymphocytic Reaction to Colorectal Cancer Is Associated with Longer Survival, Independent of Lymph Node Count, Microsatellite Instability, and CpG Island Methylator Phenotype

Shuji Ogino,^{1,3,6} Katsuhiko Noshio,³ Natsumi Irahara,³ Jeffrey A. Meyerhardt,³ Yoshifumi Baba,³ Kaori Shima,³ Jonathan N. Glickman,¹ Cristina R. Ferrone,⁴ Mari Mino-Kenudson,⁵ Noriko Tanaka,⁷ Glenn Dranoff,³ Edward L. Giovannucci,^{2,6,8} and Charles S. Fuchs^{2,3}

Abstract Purpose: Host immune response to tumor may be an important prognostic factor for colon cancer patients. However, little is known on prognostic significance of histopathologic lymphoid reaction to tumor, independent of the number of lymph nodes examined and tumoral molecular alterations, including microsatellite instability (MSI) and the CpG island methylator phenotype (CIMP), both of which are associated with lymphocytic reaction and clinical outcome.

Experimental Design: Using 843 colorectal cancer patients in two independent prospective cohorts, we examined patient prognosis in relation to four components of lymphocytic reaction (i.e., Crohn's-like reaction, peritumoral reaction, intratumoral periglandular reaction, and tumor-infiltrating lymphocytes) and overall lymphocytic score (0-12). CIMP was determined using eight markers including CACNA1G, CDKN2A (p16), CRABP1, IGF2, MLH1, NEUROG1, RUNX3, and SOCS1. Cox proportional hazard models computed hazard ratio for mortality, adjusted for covariates including tumor stage, body mass index, lymph node count, KRAS, BRAF, p53, cyclooxygenase-2 (PTGS2), MSI, CIMP, and LINE-1 methylation.

Results: Increasing overall lymphocytic reaction score including tumor-infiltrating lymphocytes was associated with a significant improvement in colorectal cancer



TNM Clinical Classification

T – Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ: invasion of lamina propria

T1 Tumour invades submucosa

T2 Tumour invades muscularis propria

T3 Tumour invades subserosa or into non peritonealized pericolic or perirectal tissues

T4 Tumour directly invades other organs or structures b,c,d and/or perforates visceral peritoneum

T4a Tumour perforates visceral peritoneum

T4b Tumour directly invades other organs or structures

Notes

a Tis includes cancer cells confined within the mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.

b Invades through to visceral peritoneum to involve the surface.

c Direct invasion in T4b includes invasion of other organs or segments of the colorectum by way of the serosa, as confirmed on microscopic examination, or for tumours in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria.

d Tumour that is adherent to other organs or structures, macroscopically, is classified cT4b. However, if no tumour is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-3, depending on the anatomical depth of wall invasion.

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes

N1a Metastasis in 1 regional lymph node

N1b Metastasis in 2 to 3 regional lymph nodes

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

N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes

N2a Metastasis in 4–6 regional lymph nodes

N2b Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Note

* Tumour deposits (satellites) are discrete macroscopic or microscopic nodules of cancer in the pericolorectal adipose tissue's lymph drainage area of a primary carcinoma that are discontinuous from the primary and without histological evidence of residual lymph node or identifiable vascular or neural structures. If a vessel wall is identifiable on H&E, elastic or other stains, it should be classified as venous invasion (V1/2) or lymphatic invasion (L1). Similarly, if neural structures are identifiable, the lesion should be classified as perineural invasion (Pn1). The presence of tumour deposits does not change the primary tumour T category, but changes the node status (N) to pN1c if all regional lymph nodes are negative on pathological examination.

M – Distant Metastasis

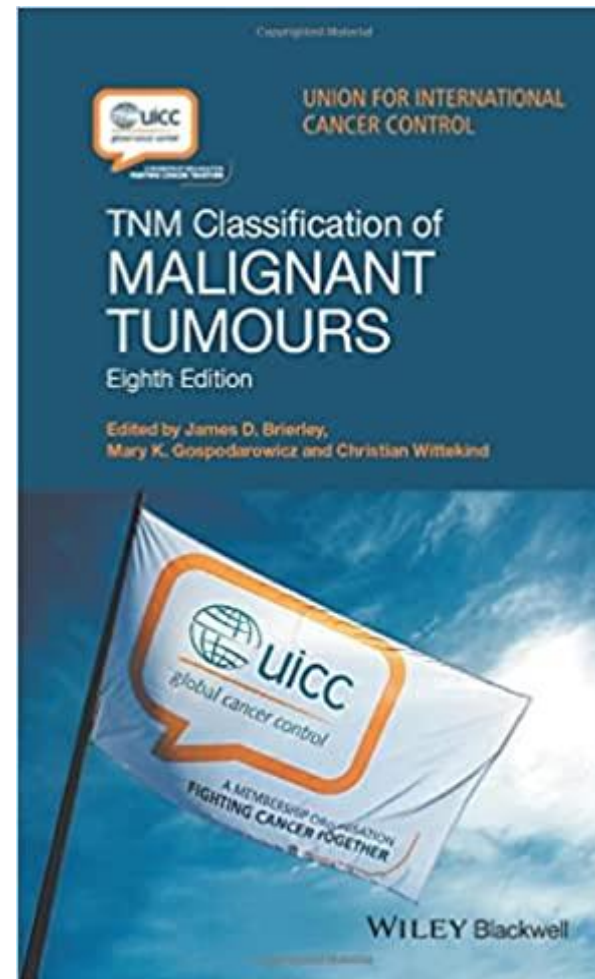
M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Metastasis confined to one organ (liver, lung, ovary, non regional lymph node(s)) without peritoneal metastases

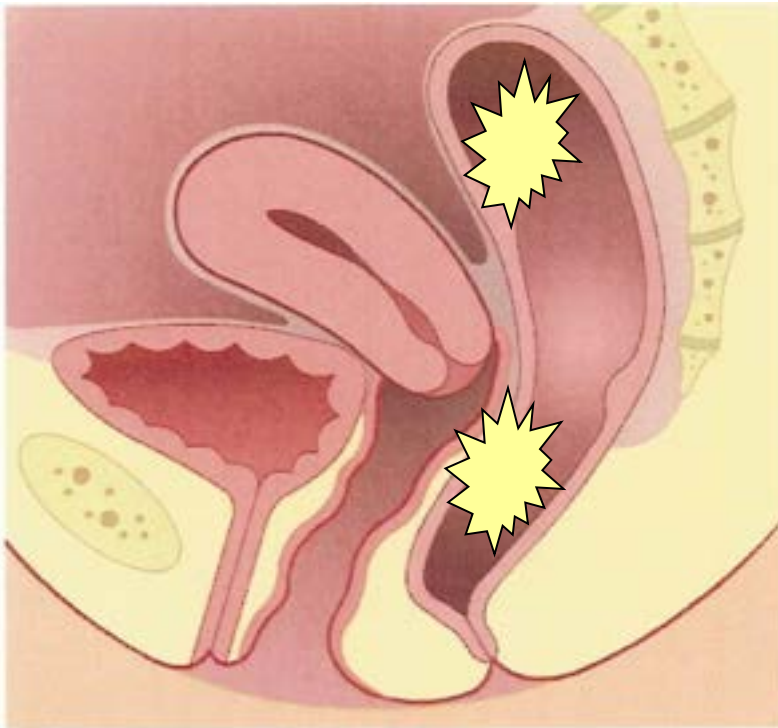
M1b Metastasis in more than one organ

M1c Metastasis to the peritoneum with or without other organ involvement

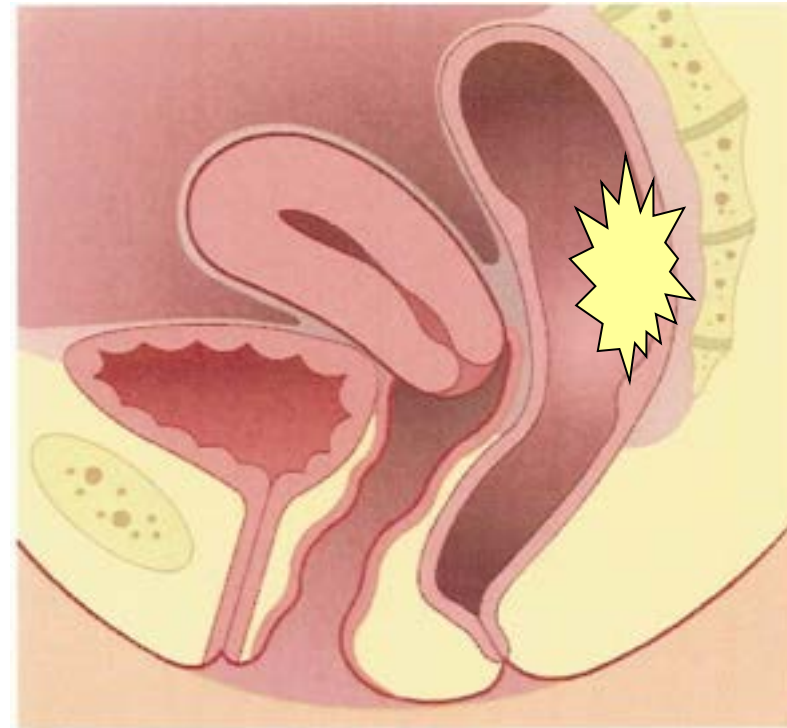


GROSS EXAMINATION

TUMOR SITE



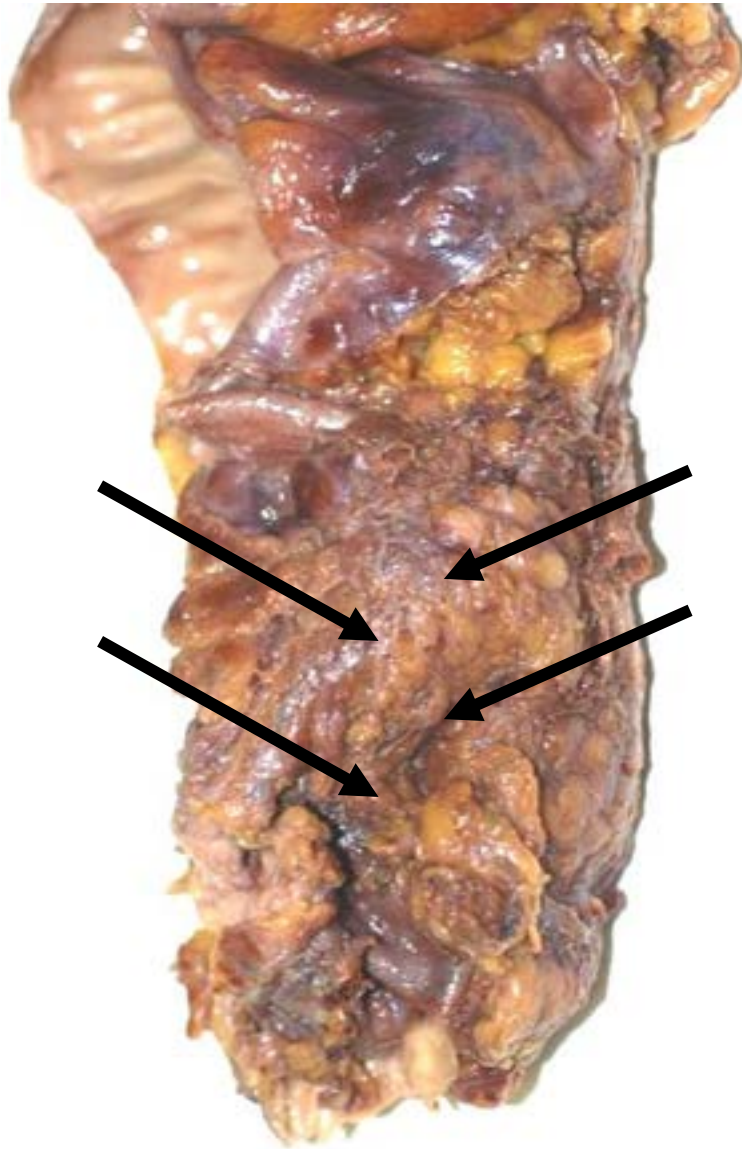
ANTERIOR WALL



POSTERIOR WALL

GROSS EXAMINATION

ASSESSMENT OF TOTAL MESORECTAL EXCISION (THE PLANE OF SURGERY)



Posterior wall of the rectum without tumor macroscopically evident (arrows) at circumferential resection margin

GROSS EXAMINATION



Incomplete resection of the mesorectum with exposed muscularis propria (arrow)

TRATTAMENTO NEOADIUVANTE DEI TUMORI DEL RETTO

I carcinomi del retto intraperitoneale devono essere trattati come i carcinomi del colon. Per i tumori del retto extraperitoneale invece il trattamento neoadiuvante rappresenta lo standard nei carcinomi T3-4 e/o N+. trattamento combinato chemioradioterapico



↓
yTNM





OBBIETTIVI:

1. Riduzione della percentuale delle recidive locali;
2. Riduzione del volume tumorale (downsizing)
3. Aumento del tasso di reseccabilità di neoplasie voluminose, fisse o localizzate molto vicine alla fascia mesorettale.
4. Preservazione sfinterica nei tumori del retto basso (evitare l'intervento di resezione addomino-perineale, anche T2 retto basso)

L'intervento chirurgico deve essere eseguito dopo 6-8 settimane dal termine della terapia neoadiuvante chemioradioterapica e dopo 1 settimana dal termine del trattamento radiante short course.

IL PROFILO PSICOLOGICO

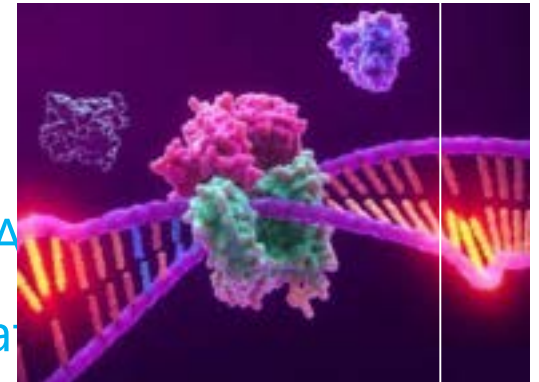


Instabilità Microsatellitare (MSI)

Fattore prognostico e predittivo

MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore e non responsivi alla terapia con 5-FU.
LA DETERMINAZIONE ALLA DIAGNOSI DELLO STATUS DI MMR/MSI PERMETTEREBBE:

- Il test molecolare per MSI può essere sostituito dal test immunohistochimico di espressione delle quattro proteine principali del sistema del mismatch repair del DNA Lynch-related (i.e. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).
Una più facile identificazione dei pazienti e delle famiglie
- La selezione di pazienti dMMR/MSI-H operati in stadio II, da non sottoporre a chemioterapia adiuvante (con solo 5FU) **In presenza di alterazioni in MLH1 e/o PMS2, il tumore deve essere caratterizzato per lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF**
- La selezione di pazienti dMMR/MSI-H in stadio IV, candidabili ad immunoterapia, **forme ereditarie (BRAF wild-type) da quelle sporadiche (BRAF mutata)**

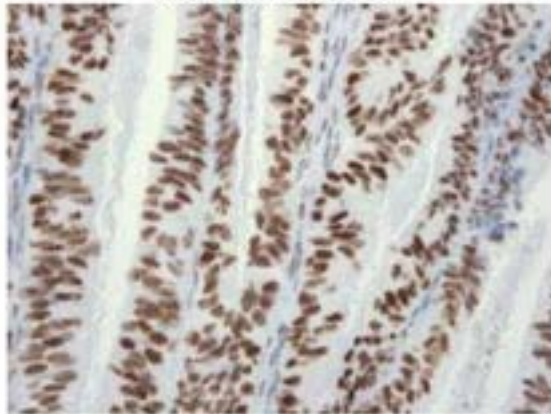


Instabilità dei microsatelliti (MSI)

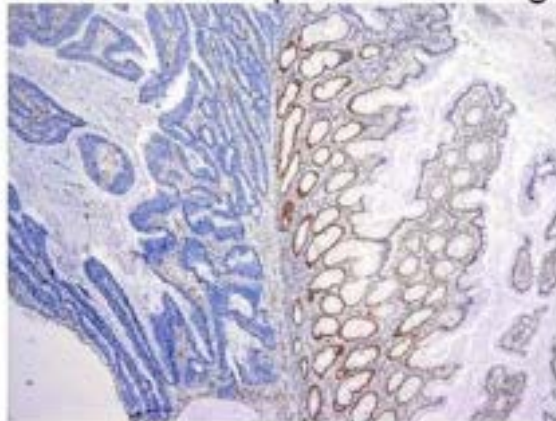
Analisi tramite anticorpi commerciali per le 4 proteine fondamentali:

- **MLH1**
- **PMS2**
- **MSH2**
- **MSH6**
- **Si deve valutare la perdita di espressione nucleare dell'anticorpo**

Normal MMR protein stain-tumor tissue



Loss of MMR protein staining



- MMR proteins function as dimers (pairs):
 - MLH1 and PMS2
 - MSH6 and MSH2
 - MSH2 and others not tested
 - MLH1 and others not tested
- Loss of one protein results in loss of its partner e.g., MLH1 loss causes PMS2 loss

Patterns

- **MLH1 and PMS2**: Most common pattern of loss. Both **sporadic and hereditary** tumors may show this pattern, but most are sporadic.
- **MSH2 and MSH6**: Only lost in **HNPCC**. Most common exclusively hereditary pattern.
- **MSH6 only**: Rare, HNPCC only.
- **PMS2 only**: Rare, HNPCC only.

Tabella 1. Interpretazione dei dati immunohistochimici di espressione delle proteine MMR e possibile commento da allegare alla diagnosi. (modificato da Ramo A, et al. (3))

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Commento suggerito
Pos	pos	pos	Pos	L'indagine immunohistochimica è suggestiva per una neoplasia a bassa probabilità di instabilità microsatellitare (i.e. MSS)
Neg	neg	pos	Pos	L'indagine immunohistochimica è suggestiva per una neoplasia con instabilità microsatellitare (i.e. MSI). Si suggerisce di effettuare l'analisi mutazionale dell'esone 15 del gene <i>BRAF</i> o l'analisi di metilazione del promotore del gene <i>MLH1</i> al fine di escludere una possibile sindrome di Lynch.
Neg	neg/in d	pos	pos	
neg/in d	neg	pos	pos	
Pos	pos	neg	neg	L'indagine immunohistochimica è suggestiva per una neoplasia con instabilità microsatellitare (i.e. MSI) e si suggerisce consulenza genetica per sindrome di Lynch.
Pos	pos	neg	neg/in d	
Pos	pos	neg/in d	neg	
Pos	pos	pos	neg	
Pos	neg	pos	pos	
Ind	ind	pos	pos	L'indagine immunohistochimica è coerente per una neoplasia con instabilità microsatellitare (i.e. MSI), ma è necessaria la rivalutazione molecolare per lo status MSI.
Pos	pos	ind	ind	
Ind	ind	ind	ind	L'indagine deve essere ripetuta su un secondo prelievo della lesione. In caso di risultato identico, è necessario testare il campione per l'analisi molecolare MSI.
Neg	pos	neg	pos	Risultato che non è coerente con la biologia del complesso MMR. Al fine di escludere artefatti tecnici si consiglia ripetizione dell'esame o l'analisi molecolare MSI.
Neg	pos	pos	Neg	
Pos	neg	neg	Pos	
Pos	neg	pos	Neg	

pos= positiva/mantenuta; neg= perdita completa; ind= indeterminata

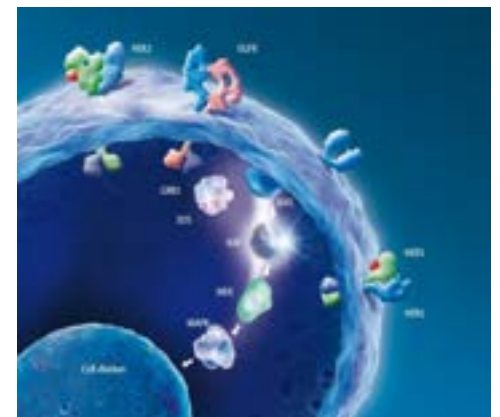
Stato mutazionale del gene BRAF

Fattore prognostico

Valutare lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF, in particolar modo la mutazione V600E.

Secondo i dati di letteratura, i tumori con tale mutazione hanno una prognosi peggiore e sembrano rispondere in misura minore a trattamento con doppiette di chemioterapici associate a farmaci anti-EGFR o anti-VEGF.

Sono stati pertanto proposti protocolli di trattamento ad hoc per i pazienti con tale mutazione.



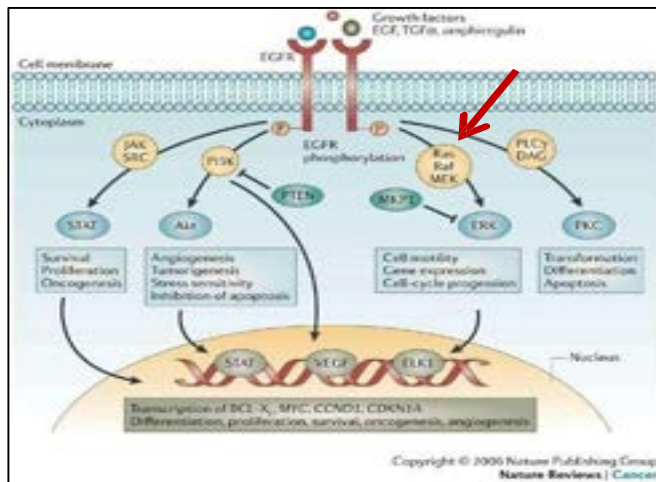
KRAS (Fattore predittivo)

Deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene **KRAS**.

Se non si rilevano mutazioni, deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene **NRAS**.

La presenza di tali mutazioni comporta **l'inefficacia delle terapie con farmaci anti-EGFR**.

Pathways di trasduzione del segnale attivati dall'EGFR



Il cancro del colon ha nell'80% dei casi una iperespressione di questo recettore: via di segnale kinasico particolarmente utilizzata per la sopravvivenza tumorale

• Tramite l'attivazione simultanea di più vie di segnalazione intracellulare **l'EGFR è coinvolto nella trasformazione neoplastica, nell'angiogenesi, nell'invasione, nella metastatizzazione e nell'inibizione dei meccanismi di apoptosi.**

• Andando a bloccare l'EGFR si può stroncare a monte l'attivazione di questi pathways di trasduzione del segnale e bloccare così le cellule cancerose.

Low grade ($\geq 50\%$ gland formation)

High grade ($< 50\%$ gland formation)

Vascular (Lymphatic And Venous) Invasion

Instabilità Microsatellitare (MSI)

Stato mutazionale dei geni RAS

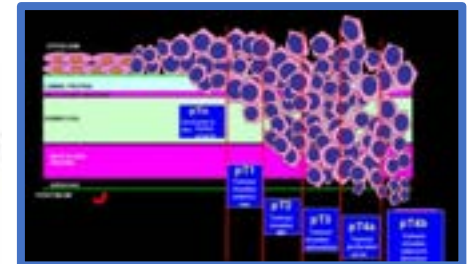
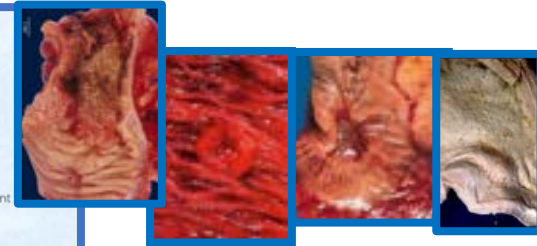
La mutazione del gene BRAF



TUMOR BUDDING

Invasione perineurale

- Malignant epithelial tumours**
- 8140/3 Adenocarcinoma NOS
 - 8213/3 Serrated adenocarcinoma
 - 8262/3* Adenoma-like adenocarcinoma
 - 8265/3 Micropapillary adenocarcinoma
 - 8480/3 Mucinous adenocarcinoma
 - 8490/3 Poorly cohesive carcinoma
 - 8490/3 Signet-ring cell carcinoma
 - 8510/3 Medullary adenocarcinoma
 - 8560/3 Adenosquamous carcinoma
 - 8020/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS
 - 8033/3* Carcinoma with sarcomatoid component
 - 8240/3 Neuroendocrine tumour NOS
 - 8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1
 - 8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2
 - 8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 3
 - 8152/3 L-cell tumour
 - 8152/3 Glucagon-like peptide-producing tumour
 - 8152/3 PP/PYY-producing tumour
 - 8241/3 Enterochromaffin-cell carcinoma
 - 8241/3 Serotonin-producing tumour
 - 8248/3 Neuroendocrine carcinoma NOS
 - 8013/3 Large cell neuroendocrine carcinoma
 - 8041/3 Small cell neuroendocrine carcinoma
 - 8154/3 Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MIXEN)







Così come per catturare un killer è importante conoscere l'aspetto per poterlo individuare, le armi per potersi difendere e il profilo psicologo per poterlo affrontare, per il carcinoma del colon-retto dobbiamo conoscere le caratteristiche morfologiche, immunofenotipiche e molecolari per una corretta diagnosi, prognosi e terapia.

Come registri dobbiamo decidere se rimanere dei semplici codificatori o aumentare le informazioni che sicuramente saranno d'aiuto sia in campo epidemiologico che della ricerca.

GRAZIE