

*Publicato su Pathologica 1999; 91: 286-294*

**G.I.P.A.D.**

**GRUPPO ITALIANO PATOLOGI DELL'APPARATO DIGERENTE**

**ADENOMA-CARCINOMA DEL  
RETTO-COLON  
LINEE GUIDA E CRITERI DIAGNOSTICI MINIMI**

**ESTENSORI:**

**Giuseppe Zamboni, Università di Verona**

**Giovanni Lanza, Università di Ferrara**

**Mauro Risio, Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro (IRCC), Candiolo, Torino**

Indirizzo per la corrispondenza:

Mauro Risio  
Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica  
I.R.C.C.  
Strada Provinciale 142, Km. 3,95  
10060 Candiolo, Torino  
tel: 011-9933456  
facs: 011-9933350  
email: [mrисio@mail.ircc.unito.it](mailto:mrисio@mail.ircc.unito.it)

## INTRODUZIONE

Il carcinoma del retto-colon (CRC) è la terza forma tumorale per frequenza e la seconda causa di morte per neoplasia in molti Paesi occidentali. In Italia, l'incidenza annua è stimata intorno a 20-30 mila nuovi casi. La storia naturale è fortemente condizionata dallo stadio di malattia. Il CRC è infatti un tumore con elevata percentuale di guarigione quando ancora limitato alla parete del viscere, mentre diventa altamente letale, e la sua progressione poco controllabile con la terapia, quando supera i confini della parete e metastatizza ai linfonodi.

Il CRC prende origine, in oltre il 90% dei casi, da un precursore focale, displastico, polipoide: l'adenoma o polipo adenomatoso(19). Tale tipo di progressione tumorale, conosciuto come sequenza adenoma-carcinoma, ha trovato riscontro e validazione clinica ed epidemiologica. Il tasso di trasformazione maligna degli adenomi è di 2,5 adenomi per 1.000 per anno, con un tempo stimato, particolarmente per gli adenomi <1 cm, di 10-15 anni: la tempestiva asportazione degli adenomi si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza del CRC(27). In una piccola percentuale di casi (5-10%), soprattutto del colon destro, il carcinoma sembra non essere preceduto da lesioni polipoidi (c.d. "carcinoma *de novo*").

E' acquisito che la tumorigenesi coloretale implica l'accumulo sequenziale di mutazioni di oncogeni e di geni soppressori tumorali (Apc, Ras, DCC, MCC, p53..), eventualmente accelerato da alterazioni dei meccanismi molecolari che normalmente controllano la stabilità del genoma (geni hMSH2, hMLH1, hPMS1, h PMS2). Ogni evento mutazionale è in grado di orientare la storia naturale ed anche la morfogenesi della neoplasia, sicchè alcuni di essi possono essere impiegati come marcatori prognostici e/o essere correlati con specifiche caratteristiche morfologiche(1, 20, 25), ma le procedure di validazione sono tutt'ora in corso e l'impiego routinario di tecniche di Patologia Molecolare relativamente limitato.

Due sindromi autosomiche dominanti sono responsabili del carcinoma ereditario del colon, che comprende il 7-10% dei casi di CRC e presenta peculiari caratteristiche anatomopatologiche:

1. "*Carcinoma coloretale ereditario non associato a poliposi*"(HNPCC) o Sindrome di Lynch di tipo I (solo colon) o II (altri organi)(17)). I criteri di Amsterdam per identificare soggetti affetti sono: a) almeno tre parenti di primo grado; b) in almeno due generazioni; c) almeno un caso in età <50 anni. Il carcinoma HNPCC frequentemente insorge in età <50 anni (50%), in sede prossimale (75%), è associato a carcinomi sincroni o metacroni (45%) e presenta prognosi migliore. Morfologicamente è caratterizzato da una netta prevalenza delle forme esofitiche (75%), scarso grado di differenziazione, frequente istotipo colloide e spiccata reazione linfocitaria tumorale (simil-Crohn). Il carcinoma, pur non essendo associato a poliposi, è frequentemente preceduto da adenomi (anche se spesso difficili da identificare perché prossimali: la comune rettosigmoidoscopia non è sufficiente), frequentemente piatti e rapidamente evolutivi anche se di piccole dimensioni. Il rischio di sviluppare cancro aumenta a partire dai 20 anni ed è già molto alto a 40.
2. *Poliposi Adenomatosa Familiare* (FAP) nella forma classica (prevalenza del colon sinistro, numero dei polipi > di 100, di solito migliaia, e sviluppo di neoplasie extracoloniche quali desmoide e carcinomi del duodeno) o nelle varianti attenuate (prevalenza del colon destro, <100 polipi e scarsa o nulla tendenza a formare neoplasie extracoloniche)(18) In questi pazienti il rischio di sviluppare un carcinoma nel grosso intestino è pari al 100%.

## NOTIZIE CLINICHE INDISPENSABILI

a. Dati anagrafici completi

- b. Storia personale: precedenti adenomi/carcinomi del grosso intestino, malattie infiammatorie del grosso intestino, neoplasie extraintestinali
- c. Storia familiare allargata: FAP, HNPCC, adenomi/carcinomi del grosso intestino
- d. Esami clinico strumentali: endoscopici, laboratoristici, radiologici
- e. Diagnosi clinica
- f. Tipo e data della procedura:
  - 1. Polipectomia
  - 2. Resezione chirurgica

### **ADENOMI DEL RETTO-COLON**

La maggior parte dei polipi del colon sono asportabili con una polipectomia endoscopica. Più raramente possono richiedere una escissione chirurgica (per esempio i grandi polipi villosi del retto). Nelle polipectomie endoscopiche i requisiti diagnostici minimi sono:

- 1) la definizione di istotipo: distinguere gli adenomi dai polipi iperplastici, infiammatori, amartomatosi ecc.
- 2) negli adenomi, caratterizzare:
  - gli aspetti macroscopici (sessile, peduncolato, piatto)
  - il tipo istologico architetturale (tubulare, villoso, tubulovilloso)
  - il grado di displasia
  - la presenza di carcinoma (adenoma cancerizzato), specificando i fattori predittivi di metastatizzazione
  - lo stato del margine di resezione.

### **ESAME MACROSCOPICO**

E' prerequisito irrinunciabile la asportazione completa della lesione. Prelievi bioptici, anche multipli, della testa del polipo non consentono la definizione del tipo istologico, l'attendibile valutazione del grado di displasia e, soprattutto, la sicura esclusione di una componente carcinomatosa.

**Nota:** In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi dei campioni in esame (es.: "Frammenti di tessuto adenomatoso, ad architettura tubulare, con displasia lieve")

- 1. Rilievi macroscopici:
  - a. dimensioni: vengono definite dal maggior diametro e, se significativi, dai due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti di pertinenza del peduncolo, ove macroscopicamente identificabili
  - b. estrinsecazione: presenza(misurazione di lunghezza e diametro) / assenza di peduncolo
  - c. margine di resezione endoscopica. La sua identificazione, agevole nelle lesioni peduncolate appena resecate, può diventare problematica dopo fissazione in formalina. E' auspicabile che la marcatura (con colorante vitale o idoneo repere) venga effettuata dall'endoscopista prima della fissazione.
- 2. Il campionamento, preferibilmente sulla lesione fissata, deve consentire la valutazione di:
  - a. margine di resezione
  - b. rapporti tra epitelio ed asse stromale. Il metodo più sicuro consiste nella separazione delle due calotte laterali del polipo dalla porzione centrale. Le sezioni istologiche di quest'ultima porzione, che inizialmente si avvicineranno sempre più al centro dell'asse stromale, garantiscono che l'interfaccia epitelio-stroma sia valutata su una ampia superficie. Ulteriori sezioni parallele al taglio sagittale sono auspicabili pr i polipi di diametro trasversale superiore ai 2 cm. La settorializzazione della

sezione medio-sagittale é prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere inclusi in un unico blocchetto(9).

## **ESAME MICROSCOPICO**

I criteri di riferimento sono quelli proposti nella seconda edizione del fascicolo WHO "Histological Typing of Intestinal Tumors"(13).

### **1. Tipo istologico dell'adenoma**

La rigorosa valutazione degli aspetti istologici architetturali è finalizzata al riconoscimento di una significativa componente villosa, essendo tale tipo di architettura correlata al potenziale di trasformazione maligna del polipo e, soprattutto, di sviluppo di lesioni adenomatose coloretali sincrone e/o metacrone(26).

- a. Tubulare: > 80% architettura tubulare
- b. Villosa: > 80% architettura villosa
- c. Tubulo-villosa: due componenti, ciascuna<80%

I villi, composti da lamina propria rivestita da epitelio adenomatoso, possono essere di due tipi: 1) tipo "classico", facilmente riconoscibile per l'aspetto "digitiforme", predominante nell' adenoma villosa; 2) un secondo tipo, di riconoscimento meno immediato per l'aspetto più corto e tozzo ("foliaceo"), ma con altezza comunque non inferiore al doppio di una cripta della mucosa normale, presente negli adenomi tubulo-villosi. Ambedue gli aspetti qualificano l'architettura villosa dell'adenoma.

Istotipi relativamente infrequenti derivano dalla commistione, in una singola formazione poliposa, di componenti adenomatose con cripte iperplastiche (polipi misti iperplastico/adenomatosi) o da aspetti architetturali di tipo iperplastico associati a caratteristiche cito-cariologiche tipicamente displastiche (c.d. adenomi serrati)(16).

### **2. Grading della displasia**

Negli adenomi coloretali la displasia è graduata in lieve, moderata e grave. L'accorpamento dei vari gradi in due sole categorie , "basso grado" (lieve e moderata) ed "alto grado" (grave) trova tuttavia ragione in considerazione della scarsa riproducibilità della distinzione tra lieve e moderata. Allo stato attuale delle conoscenze non appare fondata la ponderazione differenziata dei parametri architetturali della displasia (ramificazioni e gemmazioni delle cripte, back-to-back, crescita intraghiandolare) rispetto a quelli cito-cariologici (stratificazione, ipercromasia, perdita di polarità nucleare, mitosi atipiche, alterazioni della differenziazione etc.): di conseguenza tutti i parametri vengono considerati cumulativamente nel grading. Altrettanto infondata è la distinzione nella distribuzione istotopografica delle aree di displasia grave tra le localizzazioni prossime alla superficie del polipo e quelle a ridosso della muscolaris mucosae.

- a. Displasia lieve. Architettura generale relativamente conservata, con tubuli ghiandolari solo lievemente allungati o tortuosi ed iniziali accenni alla gemmazione; perdita del gradiente di differenziazione cellulare dalla base della cripta alla superficie. Nuclei allungati, ingranditi, polarizzati e stratificati.
- b. Displasia moderata. Le caratteristiche morfologiche sono intermedie tra quelle della lieve e della grave.
- c. Displasia grave. Cripte con ramificazioni e gemmazioni irregolari, variamente coalescenti. Nuclei francamente ipercromici, tondeggianti od ovali, marcatamente ingranditi, nucleolati, per lo più privi di orientamento polare. Le cellule, stratificate, hanno citoplasma omogeneamente denso, senza differenziazione mucipara. Strutture epiteliali complesse (aspetti cribriformi, crescita back-to-back)

costituite da cellule meno differenziate e più polimorfe di quelle della displasia grave sono spesso riportate come "Carcinoma in situ". Sicura infiltrazione neoplastica limitata alla tonaca propria o che dissocia, ma senza superarla, la muscolaris mucosae viene da molti patologi riferita come "Carcinoma intramucoso del colon". Dal punto di vista istologico entrambe le definizioni sono corrette, ma siccome il carcinoma in situ e, nel grosso intestino, anche il carcinoma intramucoso sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia l'uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nella dizione di displasia grave(9, 13, 19). In alternativa, l'utilizzo dei termini "Carcinoma in situ" o "Carcinoma intramucoso" dovrebbe sempre essere accompagnato dal commento: "Lesione priva di malignità biologica: non necessita di ulteriore trattamento".

E' pratica comune identificare differenti gradi di displasia nel contesto di un singolo adenoma: il grado diagnostico è basato sulla componente più altamente displastica osservabile, indipendentemente dalla sua estensione nel tessuto adenomatoso.

### **3. Adenoma cancerizzato**

Adenoma comprendente area di carcinoma invasivo che supera la muscolaris mucosae e si estende alla tonaca sottomucosa\*; costituisce la forma più precoce di carcinoma, dotato di potenzialità metastatiche. Il rischio di metastasi linfonodali è complessivamente del 10%. Si possono tuttavia, sulla base delle caratteristiche patologiche, suddividere due gruppi: uno a basso rischio ed uno ad alto rischio. Tale distinzione è utile al fine di programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico).

Parametri istologici predittivi del rischio di metastasi linfonodali(6, 7, 8, 9, 11 19):

1. Livello di infiltrazione del peduncolo: terzo superficiale, medio e profondo (per definizione il livello negli adenomi cancerizzati ad estrinsecazione sessile è da considerarsi "profondo")(11)
2. Stato del margine di resezione endoscopica: specificare se indenne, adenomatoso o carcinomatoso. Quest'ultima evenienza si realizza effettivamente quando si identifichino cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine, oppure nel contesto della banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa(7).
3. Grado istologico di differenziazione del carcinoma (Grado I e II versus III; il carcinoma a cellule ad anello con castone è equiparato al Grado III); segnalazione di eventuale componente anaplastica, anche minima.
4. Embolizzazione neoplastica (linfatica e/o venosa)
5. Rapporto quantitativo Tessuto Adenomatoso/Carcinoma. Lesioni con piccoli focolai di carcinoma invasivo hanno un potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo(9).

Una lesione poliposa costituita interamente da carcinoma infiltrante la sottomucosa in assenza di residui di tessuto adenomatoso viene classificata come "Carcinoma polipoide": la terapia ed il follow-up dipendono dagli stessi parametri prognostici dell'adenoma cancerizzato(6, 7).

\* **Nota:** A seguito di ripetute torsioni cui vanno incontro, prevalentemente ma non esclusivamente, gli adenomi con lungo peduncolo può verificarsi la dislocazione o la erniazione nella sottomucosa di isole di tessuto displastico (c.d. Pseudoinvasione). Se il tessuto distopico è ad alto grado di displasia la diagnosi differenziale con il carcinoma invasivo è piuttosto impegnativa. Caratteristiche a favore della pseudoinvasione sono(7, 13):

- Assenza di reazione desmoplastica nello stroma
- Mantello connettivale con le caratteristiche della lamina propria attorno alle ghiandole displastiche
- Depositi emosiderinici

## CARCINOMA DEL RETTO-COLON

### DESCRIZIONE DELLE PROCEDURE CHIRURGICHE

Tipo di resezione: emicolectomia destra, colectomia trasversa, emicolectomia sinistra, sigmoidectomia, resezione anteriore del sigma-retto, resezione addomino-perineale, colectomia totale o subtotale.

### ESAME MACROSCOPICO

#### 1. Pezzo operatorio

- a. specificare come é stato inviato: fresco, fissato, chiuso, aperto, e l'orientamento indicato dal chirurgo.
- b. identificare e misurare (lunghezza e diametro) il segmento di colon resecato ed eventuali altri segmenti intestinali (ultima ansa ileale, appendice e canale anale) od organi (utero, vescica etc.), indicando se escissi in blocco o separatamente e distinguendo:
  1. colon destro, costituito da: cieco, ascendente, trasverso;
  2. colon sinistro, costituito da: discendente; sigma;
  3. retto, inizia alla fine del mesosigma e misura circa 16 cm di                    rettosigmoidoscopio rigido.
- c. descrivere la superficie esterna segnalando, ove presente, l'aspetto della sierosa.
- d. segnalare la presenza di ostruzione, dilatazione a monte di un tratto stenotico
- e. segnalare la presenza di perforazioni
- f. aprire il segmento inviato, evitando quando possibile di sezionare la lesione, identificandola palpatariamente e poi sezionando il segmento nel versante opposto alla neoplasia.

#### 2. Tumore:

- a. localizzazione: specificando le varie sedi, la distanza da punti di reperi anatomici quali la linea pettinata e la valvola ileo-ciecale
- b. configurazione: vegetante (polipoide o sessile), ulcerato, a placca, ad anello o a manicotto (stenosante), tipo linite plastica
- c. dimensioni: se possibile tre (longitudinale, trasversale, spessore), altrimenti il diametro maggiore
- d. distanza dai margini di resezione distale, prossimale, radiale.
- e. livello di infiltrazione della parete, ed i rapporti con la sierosa e con altri organi o strutture asportate.

#### Note:

- neoplasie multiple devono essere singolarmente descritte
- Per margine radiale (o circonferenziale o laterale) si intende nel retto il piano dei tessuti molli perirettali in cui è stata effettuata la resezione chirurgica(3, 5). Un margine di resezione radiale è identificabile anche nei segmenti colici solo parzialmente rivestiti dalla sierosa peritoneale (ad esempio colon ascendente e discendente). Nei segmenti colici completamente rivestiti da sierosa, si riconosce invece un margine di resezione mesiale, che è in genere a notevole distanza dalla neoplasia e di scarsa rilevanza clinica.
- Può essere utile la marcatura dei margini di resezione con inchiostro di china. In particolare si raccomanda questa procedura per la valutazione del margine radiale nei tumori rettali.

#### 3. Colon non-carcinomatoso

Descrivere altri processi patologici eventualmente presenti, quali polipi, colite cronica, diverticoli, stenosi, ulcere.

#### 4. Linfonodi periviscerali

Descrivere le dimensioni, il numero e l'aspetto dei linfonodi periviscerali identificati.

#### 5. Altri organi asportati

Valutare la presenza di metastasi o di altri tipi di patologia.

## **CAMPIONAMENTO**

### **1.Tumore:**

almeno due sezioni che comprendano il livello di massima infiltrazione (con l'eventuale sierosa) e la transizione tumore/mucosa normale

### **2.Margini:**

- distale e prossimale solo se distano <2.5 cm dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante)(22)
- radiale: nel retto è necessario effettuare sempre un prelievo che comprenda la zona in cui il tumore arriva più vicino al margine di resezione; negli altri distretti solo quando l'infiltrazione tumorale si estende sino in prossimità del margine di resezione.

### **3.Linfonodi:**

tutti i linfonodi reperiti

### **4.Altri processi patologici coloretali:**

polipi, diverticoli, anomalie mucose tipo malattie infiammatorie croniche etc.

### **5.Mucosa apparentemente sana:**

non indispensabile

### **6.Altri organi inviati**

## **ESAME MICROSCOPICO**

### **1. Tumore**

#### **a. Tipo istologico (sec. WHO)(13)**

- Adenocarcinoma, non altrimenti specificato (NAS)
- Adenocarcinoma mucoide (o mucinoso), quando la componente mucoide costituisce più del 50% del tumore
- Carcinoma a cellule ad anello con castone (disperse mucosecerneti, signet ring cell carcinoma), quando la componenete a cellule ad anello con castone costituisce più del 50% del tumore
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma adenosquamoso, quando sono presenti una componente adenocarcinomatosa ed una a cellule squamose. Adenocarcinomi con focali aspetti di differenziazione squamosa sono classificati come adenocarcinomi NAS.
- Carcinoma a piccole cellule (oat cell carcinoma), con caratteristiche istologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule del polmone.
- Carcinoma indifferenziato
- Altri tipi: specificare

La grande maggioranza dei carcinomi coloretali sono adenocarcinomi NAS, circa il 10% adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono molto rari. I carcinomi a cellule ad anello con castone ed i carcinomi a piccole cellule sono neoplasie a prognosi sfavorevole. Gli adenocarcinomi mucoidi presentano un comportamento clinico sostanzialmente non differente da quello degli adenocarcinomi NAS, pur differenziandosi da questi per numerose caratteristiche patologiche, biologiche, genetiche(14, 15, 20).

#### **Note:**

- Per gli adenocarcinomi NAS è facoltativo indicare la presenza di una componente mucoide minore del 50%
- I carcinomi indifferenziati (e gli adenocarcinomi solidi con minima differenziazione ghiandolare) possono essere divisi in due categorie(21):
  - a) pleomorfi, costituiti da cellule voluminose con marcato polimorfismo nucleare. Le caratteristiche biologiche, genetiche e la prognosi di questi tumori sono simili a quelle degli adenocarcinomi NAS scarsamente differenziati.

b) uniformi, costituiti da cellule di piccole-medie dimensioni, con nuclei regolari, rotondeggianti od ovalari, non polimorfi. Queste neoplasie (spesso designate come carcinomi di tipo midollare) presentano nella quasi totalità dei casi una peculiare alterazione genetica (instabilità dei microsattelliti) e, dal punto di vista clinico, hanno una prognosi favorevole.

b. Grado di differenziazione. Secondo i criteri di Jass(12) gli adenocarcinomi NAS vengono classificati in:

- Ben differenziati: costituiti da ghiandole semplici o complesse, regolari, con polarità nucleare conservata e nuclei di dimensioni uniformi.
- Moderatamente differenziati: costituiti da ghiandole semplici o complesse, regolari o modicamente irregolari, con polarità nucleare parzialmente conservata o assente.
- Scarsamente differenziati: con ghiandole marcatamente irregolari o senza formazione di strutture ghiandolari; polarità nucleare assente.

Dal momento che le indicazioni prognostiche derivano principalmente dalla individuazione della categoria degli adenocarcinomi scarsamente differenziati, è possibile utilizzare, come suggerito anche dalla WHO(13), una suddivisione in due sole classi: adenocarcinomi bene o moderatamente differenziati (basso grado) ed adenocarcinomi scarsamente differenziati (alto grado)

**Note:**

- Quando sono presenti aree con diverso grado di differenziazione, il tumore viene classificato in base alle caratteristiche dell'area peggiore, cioè con il minor grado di differenziazione. Tuttavia, la presenza di ghiandole disorganizzate al margine di infiltrazione non comporta una classificazione di scarsa differenziazione(12, 13).
- Alcuni patologi non ritengono opportuno indicare il grado di differenziazione negli adenocarcinomi mucoidi. E' importante, comunque, sottolineare che anche negli adenocarcinomi mucoidi è possibile stabilire il grado di differenziazione valutando le caratteristiche sia della componente non mucoide che di quella mucoide. Quest'ultima viene classificata come basso grado quando costituita da accumuli di muco delimitati da epitelio colonnare mucosocernente ben organizzato e come alto grado quando composta da aggregati irregolari, da piccoli gruppi o anche da singole cellule immerse nel muco, oppure quando sono presenti cellule ad anello con castone (13).
- Recentemente è stato proposto dal Cancer Committee of the College of American Pathologists(5) un sistema di grading che prevede quattro gradi di differenziazione così determinati:
  - grado 1 (Ben differenziato): componente ghiandolare > 95%
  - grado 2 (Moderatamente differenziato): componente ghiandolare tra il 50 ed il 95%
  - grado 3 (Scarsamente differenziato): componente ghiandolare tra il 5 ed il 49%
  - grado 4 (Indifferenziato): componente ghiandolare < 5%

c. Livello di infiltrazione. Determinato secondo la classificazione TNM(24).

pTis: adenocarcinoma non infiltrante o con infiltrazione della tonaca propria della mucosa o della muscolaris mucosae\*

pT1: infiltrazione della sottomucosa

pT2: infiltrazione della tonaca muscolare

pT3: infiltrazione a tutto spessore della tonaca muscolare ed invasione della sottosierosa o del tessuto adiposo pericolic o perirettale non rivestito da sierosa

pT4: infiltrazione della sierosa e/o di altri organi e strutture. Particolare attenzione deve essere posta dal patologo alla individuazione della infiltrazione della sierosa peritoneale, che rappresenta un importante fattore prognostico sfavorevole(23).

- **Nota:** Sebbene la stadiazione TNM preveda questa categoria, come precedentemente puntualizzato, si sconsiglia l'uso dei termini carcinoma in situ e carcinoma intramucoso comprendendo entrambe le lesioni nella dizione di displasia grave, in accordo con le raccomandazioni dell'Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology(3).

d. Invasione vascolare. E' soprattutto la invasione delle vene extramurali che va attentamente ricercata, perchè significativa per la prognosi.

e. Tipo di crescita. Viene classificata come(12):

1. espansiva, quando il margine di infiltrazione tumorale è regolare, ben demarcato o solo lievemente irregolare.

2. infiltrativa, quando i margini di infiltrazione sono marcatamente irregolari e non ben identificabili. Caratteristica è la presenza di elementi ghiandolari, o aggregati di cellule tumorali isolati nel tessuto adiposo periviscerale, spesso localizzati in sede perivascolare o perineurale. La crescita infiltrativa si associa a prognosi peggiore.

f. Infiltrazione linfocitaria peritumorale. Si distinguono:

- Infiltrazione linfocitaria al bordo di invasione tumorale. Viene classificata come marcata quando si osserva un significativo numero di linfociti ed altre cellule infiammatorie. Negli altri casi o quando è evidente solo in una parte del tumore viene classificata come moderata, scarsa o assente(12).

- Infiltrazione linfocitaria "tipo Crohn"(10). Intensa: numerosi e voluminosi aggregati linfocitari, spesso con centro germinativo, situati alla periferia del tumore, principalmente localizzati al margine esterno della tonaca muscolare. Lieve: occasionali aggregati linfocitari, prevalentemente di piccole dimensioni e senza centri germinativi. Assente: aggregati linfocitari molto rari e di piccole dimensioni o completamente assenti.

Entrambi i tipi sono fattori prognostici favorevoli, purchè l'infiltrazione linfocitaria sia marcata(12).

g. Infiltrazione perineurale. Fattore prognostico sfavorevole, molto probabilmente di rilevanza clinica inferiore a quella dei parametri istopatologici precedentemente descritti.

h. Residua componente adenomatosa. Al margine del tumore, assente o presente. Non ha significato prognostico.

## **2. Margini di resezione.**

Specificare la adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale. In particolare è fondamentale la valutazione del margine radiale nel carcinoma del retto, essendo un importante fattore predittivo di recidiva locale(2). Nelle neoplasie rettali è opportuno in tutti i casi riportare la distanza minima del tumore da questo margine di resezione(4).

## **3. Linfonodi regionali**

Specificare il numero di linfonodi esaminati ed il numero di linfonodi metastatici. L'esame istologico dovrebbe comprendere almeno 12 linfonodi regionali: la più recente classificazione TNM (1997)(24) indica che 12 o più linfonodi devono essere esaminati per classificare un tumore come pN0. Lo stato linfonodale ha una notevole importanza nella pianificazione terapeutica post-operatoria del paziente ed anche il numero di linfonodi metastatici è un rilevante fattore prognostico.

Secondo le indicazioni della classificazione TNM(24), i noduli tumorali nel tessuto adiposo pericolic e perirettale di dimensioni > 3 mm senza evidenza istologica di residue strutture linfonodali devono essere classificati come linfonodi metastatici; se di dimensioni < 3 mm devono essere considerati come estensione in discontinuità della neoplasia.

## **4. Metastasi a distanza**

Specificare gli organi interessati

## **5. Altri processi patologici coloretali**

Riportare la presenza di polipi (specificandone il tipo), se la neoplasia è insorta nel contesto di una colite ulcerosa o morbo di Crohn, o altri processi patologici di rilievo.

## **STADIAZIONE**

L'applicazione di uno specifico sistema di stadiazione tumorale é facoltativa. E' importante che il referto fornisca dati sufficienti per l'applicazione dei sistemi di stadiazioni più utilizzati e che il sistema di stadiazione eventualmente impiegato sia specificato con esattezza dal patologo. E' tuttavia da rilevare

la sempre più ampia diffusione del sistema di stadiazione TNM(24) , cui si è fatto più volte riferimento, e di cui si raccomanda l'utilizzo.

### **CRITERI DIAGNOSTICI MINIMI**

Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi, cioè parametri che devono essere sempre riportati nella refertazione di resezioni chirurgiche per carcinoma del colon-retto:

- istotipo
- grado di differenziazione
- livello di infiltrazione della parete ed infiltrazione della sierosa e/o di altri organi e strutture
- adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto)
- numero di linfonodi metastatici e di linfonodi esaminati

Altri parametri che dovrebbero essere compresi nel referto sono:

- dimensioni (diametro maggiore)
- presenza di perforazione macroscopica
- distanza dal margine di resezione prossimale o distale più vicino
- distanza dal margine di resezione radiale (nel retto)
- stadiazione patologica (TNM o altro sistema specificato)

### **STUDI SPECIALI**

Numerosi marcatori biologici e genetici sono stati proposti come fattori prognostici nel carcinoma coloretale. Allo stato attuale, per nessuno di questi parametri è stata conseguita una sufficiente validazione da consentirne e raccomandarne l'utilizzo nella comune pratica clinico-patologica.

### **ADENOMA-CARCINOMA DEL RETTO-COLON: IL RAZIONALE DELLE CHECKLISTS**

Le informazioni desunte dall'esame istopatologico degli adenomi asportati endoscopicamente e del CRC resecato chirurgicamente sono di fondamentale importanza per definire lo stadio di progressione della malattia neoplastica, programmare la terapia, formulare una prognosi: la diagnosi patologica deve quindi essere, oltre che corretta, completa. Il 20% dei referti di cancri del colon ed il 50% di quelli del retto presenta rilevanti carenze nei parametri istopatologici predittivi (4) ed il più importante fattore correttivo per la completezza delle informazioni è l'utilizzo di un referto standardizzato o di checklists(5).

### **ADENOMA E ADENOMA CANCERIZZATO: PROSPETTO BASE PER CHECKLISTS**

#### **Sede**

cieco  
colon ascendente  
flessura epatica  
colon trasverso  
flessura splenica  
colon discendente  
colon sigmoideo  
giunzione sigmoideo-rettale  
retto

#### **Dimensioni:**

cm

#### **Istotipo:**

tubulare

tubulovilloso  
villoso  
Istotipi particolari (Polipo misto, Iperplastico/Adenomatoso; Adenoma serrato)

**Displasia**

lieve  
moderata  
grave

**Grading del carcinoma (in Adenomi Cancerizzati)**

Grado I (ben differenziato)  
Grado II (moderatamente differenziato)  
Grado III (scarsamente differenziato, carcinoma a cellule ad anello con castone)

**Peduncolo**

presente (cm)  
assente (sessile)  
non valutabile  
infiltrazione neoplastica (in adenomi cancerizzati): 3° superficiale  
3° medio  
3° profondo

**Margine di resezione**

non valutabile  
adenomatoso  
carcinomatoso  
indenne (in adenomi cancerizzati segnalare la distanza in mm del carcinoma dal margine)

**Invasione vascolare (in Adenomi Cancerizzati)**

assente  
presente

**Rapporto Adenoma / Carcinoma** Rapporto percentuale tra le superfici istologiche del tessuto adenomatoso / carcinoma infiltrante la sottomucosa

**RESEZIONE CHIRURGICA PER CARCINOMA DEL COLON-RETTO:PROSPETTO BASE  
PER CHECKLISTS**

**Parametri macroscopici**

**Sede**

cieco  
colon ascendente  
flessura epatica  
colon trasverso  
flessura splenica  
colon discendente  
colon sigmoideo  
giunzione sigmoideo-rettale  
retto

**Configurazione macroscopica**

polipoide-vegetante  
ulcero-infiltrante  
ad anello o manicotto (stenosante)  
piana  
tipo linite plastica

**Dimensioni**

lunghezza cm                      larghezza cm                      spessore cm  
diametro maggiore (in alternativa)

**Perforazione macroscopica**

presente  
assente

## Parametri istologici

### Istotipo

adenocarcinoma, NAS  
adenocarcinoma con componente mucoide < 50%  
adenocarcinoma mucoide  
adenocarcinoma a cellule ad anello con castone  
carcinoma squamoso  
carcinoma adenosquamoso  
carcinoma a piccole cellule  
carcinoma indifferenziato  
altri tipi: specificare

### Grado di Differenziazione

ben differenziato  
moderatamente differenziato  
scarsamente differenziato

### Livello di infiltrazione

sottomucosa  
tonaca muscolare  
sottosierosa e/o tessuto adiposo periviscerale non rivestito da sierosa  
sierosa e/o altri organi e strutture

### Invasione vene extramurali

assente  
presente

### Tipo di crescita

espansivo  
infiltrativo

### Infiltrazione linfocitaria al margine di invasione

scarsa o assente  
moderata  
marcata

### Infiltrazione linfocitaria peritumorale tipo Crohn

assente  
lieve  
intensa

### Infiltrazione perineurale

assente  
presente

### Residua componente adenomatosa

assente  
presente

### Infiltrazione dei margini di resezione

distale: presente; assente: distanza mm  
prossimale: presente; assente: distanza mm  
radiale: presente; assente: distanza mm

### Linfonodi regionali

numero di linfonodi esaminati  
numero di linfonodi metastatici

### Metastasi a distanza

assenti  
presenti; sede: specificare

## Patologia coloretale associata

carcinoma/i sincroni (compilare una scheda per ciascuno)

adenomi: numero e dimensioni

poliposi adenomatosa familiare

altri polipi (specificare il tipo)

Rettocolite ulcerosa o morbo di Crohn

altro: specificare

## Stadio Patologico

TNM (1997): pT pN pM

Altro sistema di stadiazione: specificare

## BIBLIOGRAFIA

1. Achille A, Baron A, Zamboni G, Orlandini S, Bogina G, Bassi C, Iacono C, Scarpa A. Molecular pathogenesis of sporadic duodenal cancer. *Brit J Cancer* 1998; 77: 760-765.
2. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-711.
3. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of resected large intestinal carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 12-15.
4. Bull AD, Biffin AHB, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJC, Williams GT. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *J Clin Pathol* 1997; 50: 138-142
5. Compton CC, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, Bowman HE, for Members of the Cancer Committee College of American Pathologists. Update protocol for the examination of specimens removed from patients with colorectal carcinoma. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 1247-1254.
6. Cooper HS, Deppish LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657-1665.
7. Cooper HS, Ludwig MD, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, Wirman JA. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Hum Pathol* 1998; 29: 15-26.
8. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: pathological assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937-1947.
9. Fenoglio-Preiser CM. Polyps and the subsequent development of carcinoma of the colon and rectum: definitions and hints on tissue handling. In: Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP (Eds.). *Adenomas and adenomas containing carcinoma of the large bowel*. Cortina International, Verona, 1985. pp 15-29
10. Graham DM, Appelman HD. Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Modern Pathol* 1990; 3: 332-335.
11. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-336.
12. Jass JR, Atkins WS, Cuzick J, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-459.
13. Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumors: World Health Organization*. 2nd edition, New York, NY. Springer-Verlag NY Inc, 1989.

14. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton S R. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellites sequences. *Am J Pathol* 1994; 145: 148-156.
15. Lanza G, Maestri I, Dubini A, Gafà R, Santini A, Ferretti S, Cavazzini L. p53 expression in colorectal cancer: relation to tumor type, DNA ploidy pattern, and short-term survival. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 604-612.
16. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524-537.
17. Lynch H T, Smyrk TC, Watson P, Lanspa S J, Lynch J F, Lynch P M, Cavaliere J, Boland R C. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterol* 1993; 104: 1535-1549.
18. Miyaki M, Seki M, Okamoto M. Genetic changes and histopathological types in colorectal tumours from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1990; 50: 7166-7173.
19. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25: 437-444.
20. Risio M, Reato G, Francia di Celle P, Fizzotti M, Rossini FP, Foà R. Microsatellite instability is associated with histological features of the tumor in nonfamilial colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 5470-5474.
21. Ruschoff J, Dietmaier W, Luttgies J, Seitz G, Bocker T et al. Poorly differentiated colonic adenocarcinoma, medullary type: clinical, phenotypic, and molecular characteristics. *Am J Pathol* 1997; 150: 1815-1825.
22. Sheffield JP, Talbot IC. Gross examination of the large intestine. *J Clin Pathol* 1992; 45: 751-755.
23. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112: 1096-1102.
24. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. Fifth Edition. New York: Wiley-Liss, 1997.
25. Vogelstein B, Kinzler KW. Colorectal Cancer and the intersection between basic and clinical research. In: *The molecular genetics of cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994. pp517-521
26. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. The National Polyp Study: designs, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. *Cancer* 1992; 70: 1236-1245.
27. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1978-1981

## **RINGRAZIAMENTI**

Le presenti linee guida sono state sottoposte per la validazione clinica a:

- **Professor Guido Biasco, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "L. e A. Seragnoli", Policlinico S.Orsola, Università degli Studi di Bologna**
- **Professor Francesco Di Costanzo, Unità di Chemioterapia e Terapia Locoregionale dei Tumori, Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni**
- **Professor Francesco Paolo Rossini, Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Giovanni Vecchio, Torino**
- **Professor Francesco Tonelli, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Cattedra di Chirurgia Generale, Università degli Studi di Firenze**

cui va il ringraziamento degli Estensori per la fattiva collaborazione ed il costruttivo criticismo.