

TUMORI DEL COLON RETTO

a cura di Adriano Giacomin

Registro Tumori Piemonte, Provincia di Biella (CPO)

Corso di base AIRTUM – Tarquinia 26.11.2010



RISCHIO CUMULATIVO

OGNI QUANTE PERSONE UNA È DESTINATA AD AMMALARSI O MORIRE DI CANCRO?

	UOMINI		DONNE	
	INCIDENZA	MORTALITÀ	INCIDENZA	MORTALITÀ
Totale (escluso epitelomi della cute)	2	3	2	6
Colon Retto	11	26	17	46

MOTIVI DI INTERESSE

INCIDENZA

MORTALITA'

SOPRAVVIVENZA

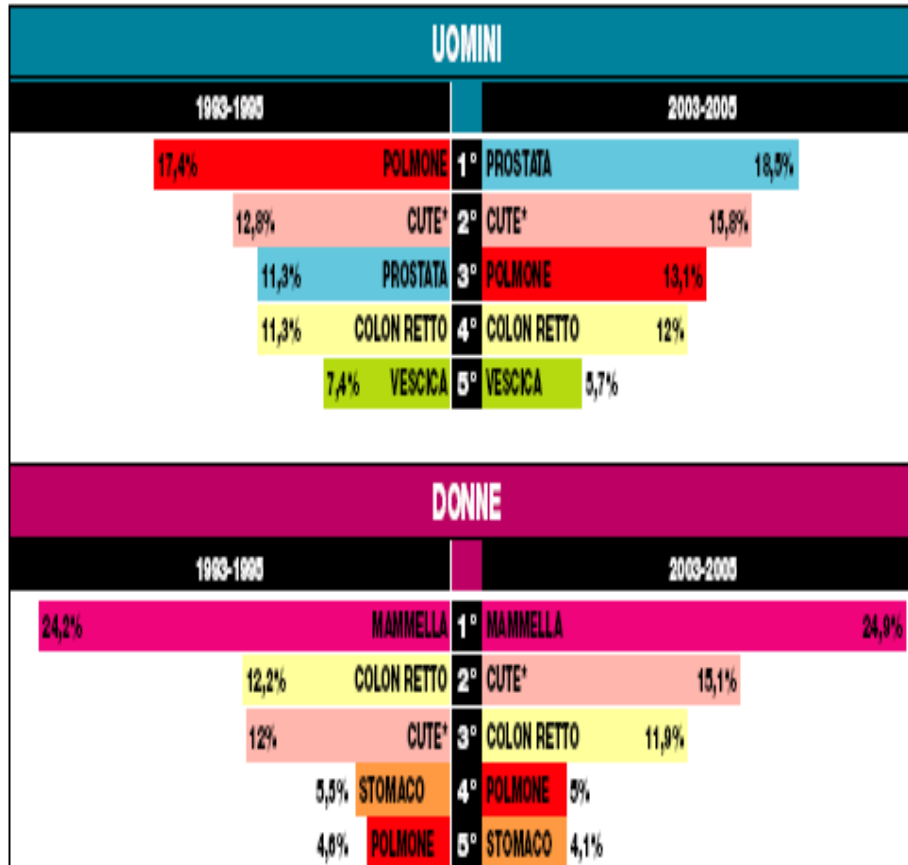
FAMIGLIARITA'

SCREENING

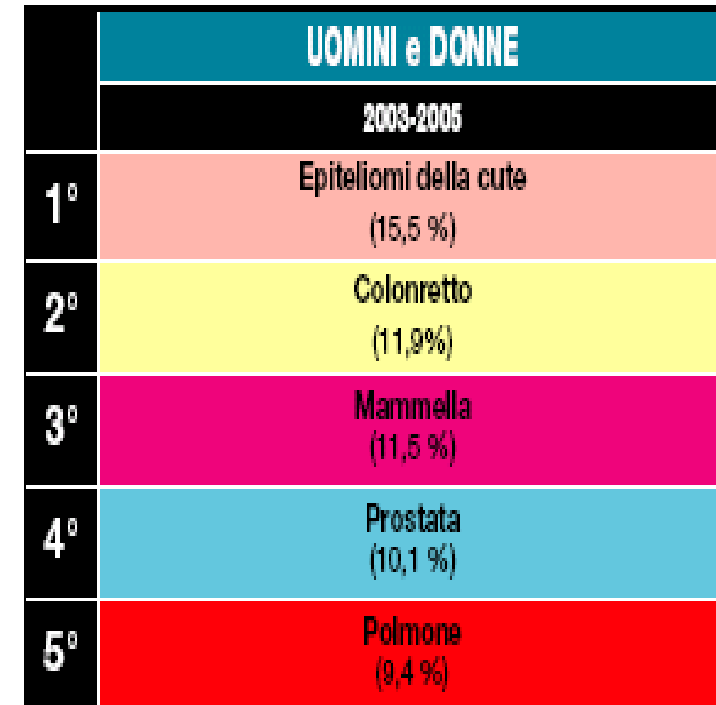
APPROCCI TERAPEUTICI

INCIDENZA

INCIDENZA



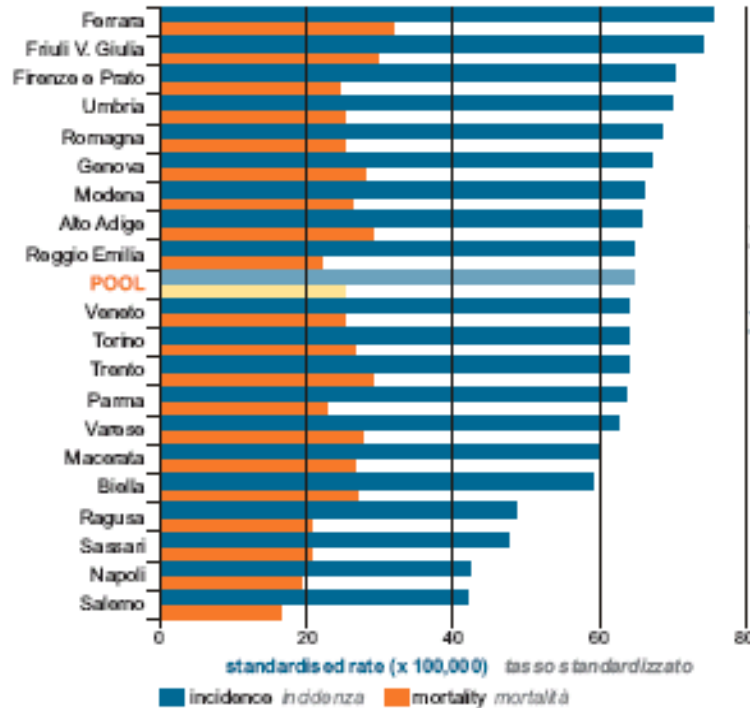
INCIDENZA



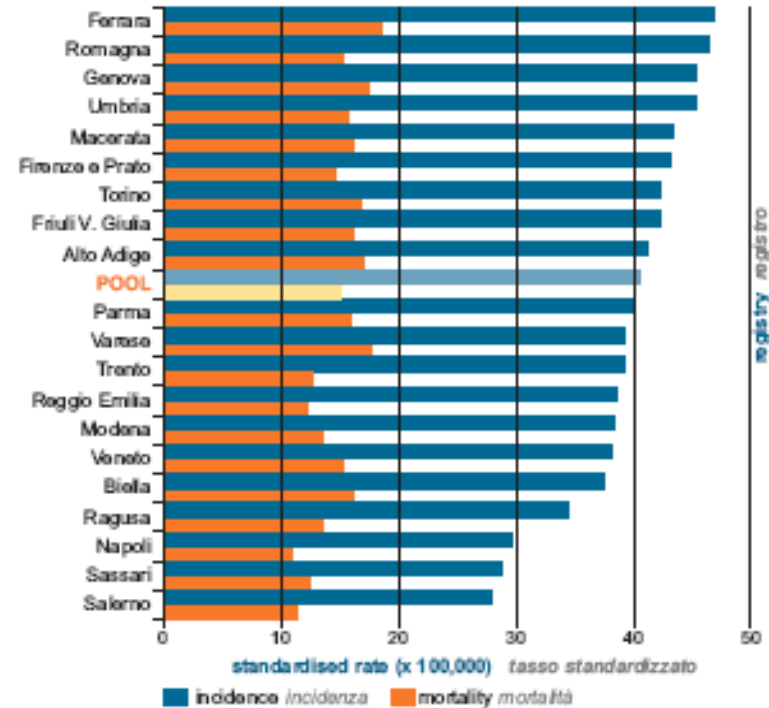
Dopo i tumori cutanei, considerando ambedue i sessi, è il tumore più frequente

INCIDENZA -2

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

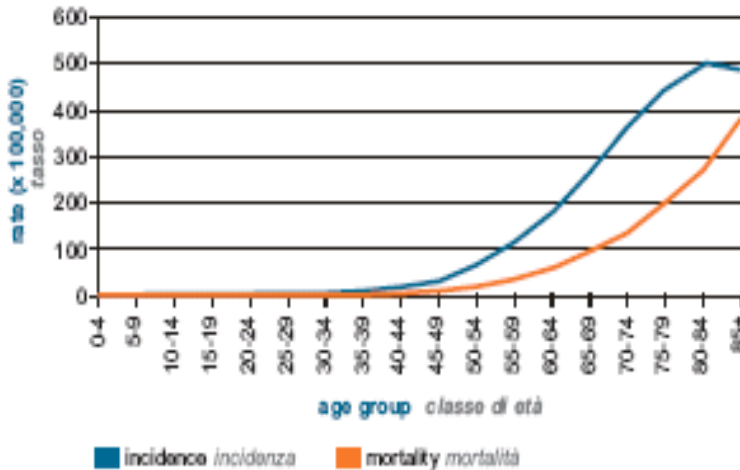


C'è un gradiente tra Centro Nord e Sud (dieta)

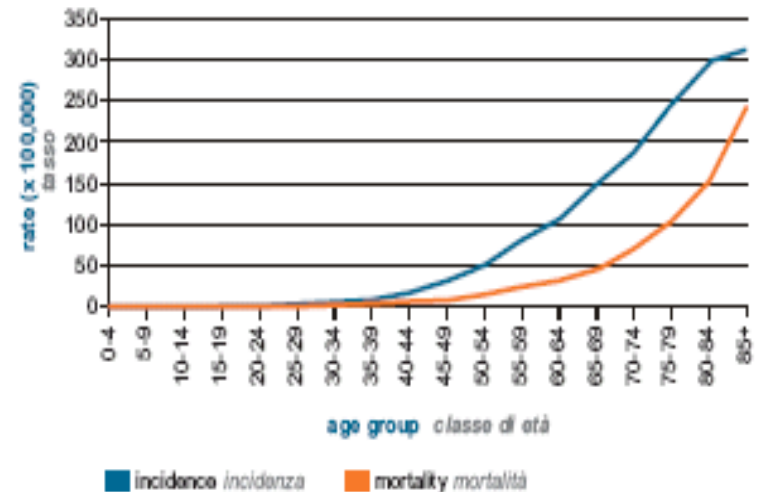
Il tasso standardizzato del registro dovrebbe collocarsi nel range dell'area: se così non è, necessità di controllo

INCIDENZA - 3

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



La distribuzione per età è tale per cui casi in età giovane devono essere verificati attentamente.

Controllare se nelle età avanzate si perdono casi

MORTALITA'

I 5 TUMORI CHE UCCIDONO DI PIÙ

	UOMINI	DONNE
1°	Polmone (27.6%)	Mammella (16.3%)
2°	Colonretto (10.7%)	Colonretto (11.9%)
3°	Prostata (8.5%)	Polmone (10.3%)
4°	Stomaco (7.3%)	Stomaco (7.2%)
5°	Fegato (6.1%)	Pancreas (6.5%)

Tra le morti per tumore, le neoplasie colo-rettali sono al secondo posto in ambedue i sessi

SOPRAVVIVENZA

Observed and relative survival (%) by sex and age. Data from the Pool of Italian Cancer Registries follow-up 31.12.2003

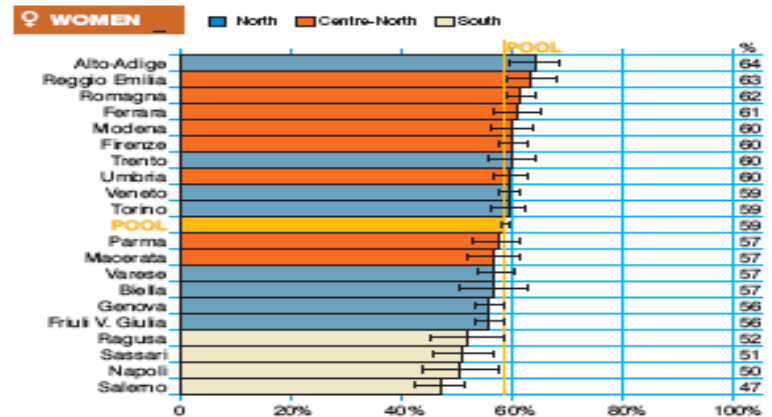
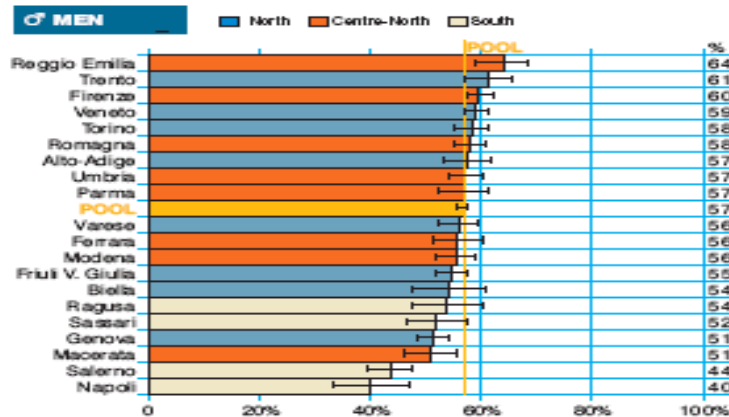
	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)	(676)		(2103)		(5785)		(9450)		(8928)		(28342)	
1 year	84	84	85	85	84	84	78	80	64	70	75	79
3 years	71	71	67	68	66	68	58	64	41	55	55	63
5 years	65	65	60	62	57	60	48	57	29	49	45	57
95% CI	(61-68)	(61-69)	(58-62)	(60-64)	(55-58)	(59-62)	(47-49)	(56-58)	(28-30)	(48-51)	(45-46)	(56-58)
♀ WOMEN (n)	(704)		(1837)		(3869)		(8788)		(10054)		(28352)	
1 year	88	88	86	87	86	86	80	82	62	67	74	77
3 years	71	71	70	71	70	71	63	66	42	52	56	62
5 years	65	65	62	63	63	65	56	61	32	48	48	58
95% CI	(61-68)	(61-68)	(60-64)	(60-65)	(61-64)	(63-66)	(55-57)	(59-62)	(31-33)	(47-50)	(47-48)	(57-58)
ALL (n)	(1380)		(3940)		(9754)		(16238)		(18382)		(49694)	
1 year	86	86	86	86	84	77	79	81	63	68	75	78
3 years	71	71	69	69	67	69	60	65	41	53	56	63
5 years	65	65	61	62	59	62	51	59	31	49	46	57
95% CI	(62-67)	(62-68)	(60-63)	(61-64)	(58-60)	(61-63)	(51-52)	(58-59)	(30-31)	(48-50)	(46-47)	(57-58)

La sopravvivenza relativa non è soddisfacente, se teniamo conto delle possibilità terapeutiche.

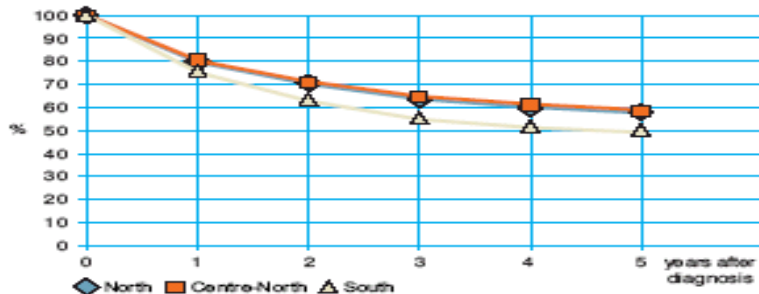
L'effetto è dovuto a diagnosi non precoci e allo stato al momento dell'intervento (occlusione, perforazione, etc)

SOPRAVVIVENZA -2

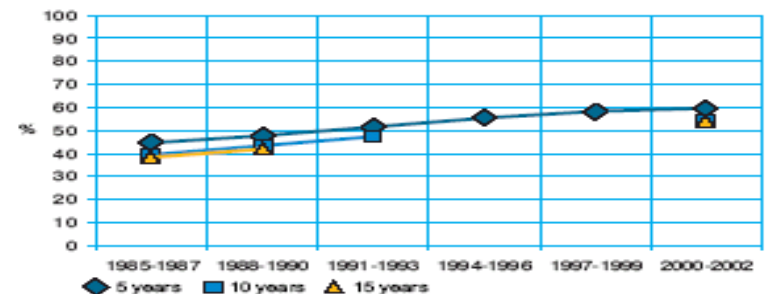
Five-year age-standardised relative survival



Relative survival by Italian Areas



Trend of relative survival Pool of some Italian Registries



Ci sono differenze anche tra aree geografiche
 Il miglioramento della sopravvivenza può essere ottenuto grazie allo screening ed all'applicazione di linee-guida, oltre che al miglioramento della terapia

SCREENING E LINEE-GUIDA

- **Le neoplasie coloretali sono oggetto di campagne regionali di screening, basate su endoscopia o ricerca di sangue occulto, e di linee guida**

Sol (FOBT) – test al guaiaco o immunologico ogni 2 anni da 50 ai 70-74 anni

1 su 5 non effettua approfondimenti

Stadio >II dal 7,5% Umbria al 100 % Molise (in genere tra 23 e 34%)

Rettosigmoidoscopia una sola volta tra 58 e 60 anni

Solo in 7 programmi è il test di primo livello (con offerta Sof per i non aderenti)

1) Definizione univoca dei casi screening-detected

2) Distinzione tra

Displasia ad alto grado o Grave= (ADENO)CARCINOMA IN SITU O INTRAGHIANDOLARE O INTRAEPITELIALE

e

ADENOCARCINOMA INTRAMUCOSO =Lesione neoplastica con infiltrazione della tonaca propria e della muscolaris mucosae senza suo superamento e senza infiltrazione sottomucosae

3) POLIPECTOMIE AMBULATORIALI

4) GESTIONE DEI CASI CON INFILTRAZIONE NON VALUTABILE

E' importante conoscere lo status delle screening e delle linee guida nell'area di registrazione

Informazioni aggiuntive possono consentire di interpretare meglio la situazione epidemiologica locale

FAMIGLIARITA'

- Una familiarità per neoplasia, intesa come presenza di almeno un parente di primo grado affetto da un qualsivoglia tumore maligno, è rilevabile nella metà dei casi.
- Nel 10-15% dei casi questo tumore è un carcinoma coloretale. Di questi :
 - 1/3 (3-5% sul totale) soddisfa i cosiddetti criteri di Amsterdam che definiscono la sindrome di Lynch (HNPCC)
 - nell'1% dei casi, il carcinoma coloretale si associa a disordini comportanti lo sviluppo di un gran numero di polipi intestinali, in prevalenza rappresentati dalla poliposi adenomatosa familiare (FAP)

Un sospetto di familiarità si ha in presenza di casi in età giovane e con l'associazione di altre patologie oncologiche.

FAP (POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIARE DEL COLON)

SOSPETTO CLINICO

Diagnosi di poliposi adenomatosa classica

\geq 100 polipi adenomatosi

Diagnosi di poliposi adenomatosa attenuata

\geq 20 polipi adenomatosi

A prescindere dal numero di polipi

storia familiare positiva per la malattia

presenza di manifestazioni extracoliche tipiche della FAP da mutazioni della regione centrale del gene APC

adenomi duodenali (90% dei casi)

osteomi (80%)

adenomi della papilla (75%)

iperplasia epitelio pigmentato della retina (Macchie retiniche) (70%)

cisti epidermoidi (53%)

polipi fundici dello stomaco (51%)

anomalie dentarie (38%)

tumori desmoidi (12%)

neoplasie tiroidee (1%)

epatoblastoma (0,5-1%)

medulloblastoma (0,5-1%)

Il rischio long-life di sviluppare un tumore è del 100% per il colon-retto, 5-12% per il duodeno, 2% per il tumore gastrico e tiroideo, 1% per tumori del SNC

HNPCC (CARCINOMA FAMILIARE DEL COLON NON POLIPOSICO)

GENI MLH1 - MSH2 - MSH6 - EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE

CONSULENZA GENETICA, ANALISI GENETICA (AC)

CRITERI DI AMSTERDAM II RIVISTI

Almeno 3 collaterali affetti da neoplasie (esclusa poliposi adenomatosa)	ca Colo-rettali (sincroni e metacroni)	* QUALSIASI ETA' (prima era <= 50 anni) * 1 parente di 1° grado di altri 2 * almeno 2 generazioni interessate
	ca endometrio	
	ca ovaio	
	ca gastrico	
	ca vie biliari	
	tumore intestino tenue	
	tumore pelvi renale-uretere	
	glioblastoma	
adenoma ghiandole sebacee e cheratoacantoma		

Il rischio long-life di sviluppare un tumore è del:

85% per il colon-retto, 43-60% per l'endometrio, 9-12% per l'ovaio, 13-19% per lo stomaco, 4-10 % per pelvi renale e uretere, 2-18% per le vie biliari, 1-4% per l'intestino tenue, 1% per i tumori del SNC

HNPCC (CARCINOMA FAMILIARE DEL COLON NON POLIPOSICO)

GENI MLH1 - MSH2 - MSH6 - EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE

ANALISI DI INSTABILITA' MICROSATELLITI +
IMMUNOISTOCHEMICA SU TESSUTO TUMORALE (BC)

CRITERI DI BETHESDA REVISIONATI (JNCI 2004)

SENZA STORIA FAMILIARE	2 tumori HNPCC- correlati	ca endometrio ca ovaio ca gastrico (ca pancreas) tumori dell'intestino tenue tumori delle vie biliari tumori uroteliali della pelvi e dell'uretere glioblastoma (sindr. di Turcot) adenoma ghiandole sebacee e cheratoacantoma (sindr. di Mui Torre)
	(ca colon destro G4)	età < 45 anni
	ca colon-retto	età < 50 anni
	ca colon con istotipo caratteristico (infiltrato linfocitario, istotipo mucinoso "signed ring" o pattern di crescita midollare)	-
	ca endometrio	età < 45 anni
	adenoma colon	età < 40 anni
FAMIGLIE CON 2 PARENTI DI 1° GRADO CON	ca colon-retto	uno dei 2 di età < 50 anni
	ca endometrio	
	ca ovaio	
	ca gastrico	
	ca vie biliari	
	tumore intestino tenue	
	tumore pelvi renale-uretere	
	glioblastoma	
	adenoma ghiandole sebacee e cheratoacantoma	
(adenoma colon-retto)	età < 40 anni	

APPROCCI TERAPEUTICI

Le terapia è correlata allo stadio.

In caso di ricorrenza della malattia si può modificare

- Chirurgia laparoscopica
- Suturatrice circolare
- Resezione ultrabassa del retto

- Terapie neoadiuvanti nei tumori rettali
(radioterapia, radiochemioterapia)
- Terapie adiuvanti di nuova generazione
 - * Nuove associazioni
 - * Farmaci biologici

- Ruolo dei clinical trials

Table 1. Glossary of Treatments for Colorectal Cancer.*

FDA-approved drugs

Fluorouracil

Blocco DNA per inibizione Timilidato sintetasi (+ac.folinico)

Capecitabine (Xeloda)

Profarmaco del 5-FU somministrabile per via orale

Irinotecan (Camptosar)

Stabilizza rotture del DNA da Topoisomerasi >apoptosi cellula

Oxaliplatin (Eloxatin)

Forma addotti voluminosi con DNA >apoptosi cellula

Cetuximab (Erbix)

Inibitore EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

Bevacizumab (Avastin)

Inibitore VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

FDA-approved combination regimens

IFL: Irinotecan, bolus fluorouracil, and leucovorin — first-line therapy

FOLFIRI: Irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin — first-line therapy†

FOLFOX: Oxaliplatin, infusional fluorouracil, and leucovorin — first- and second-line therapy

Intravenous fluorouracil and bevacizumab — first-line therapy

Cetuximab and irinotecan — therapy for EGFR-positive,‡ irinotecan-refractory disease

Le terapie usuali

.... e gli schemi

PROBLEMI DI REGISTRAZIONE

Sede esatta (sigma, giunzione, retto)

Tumori sincroni e metacroni

Morfologia

Stadiazione

SEDE ESATTA

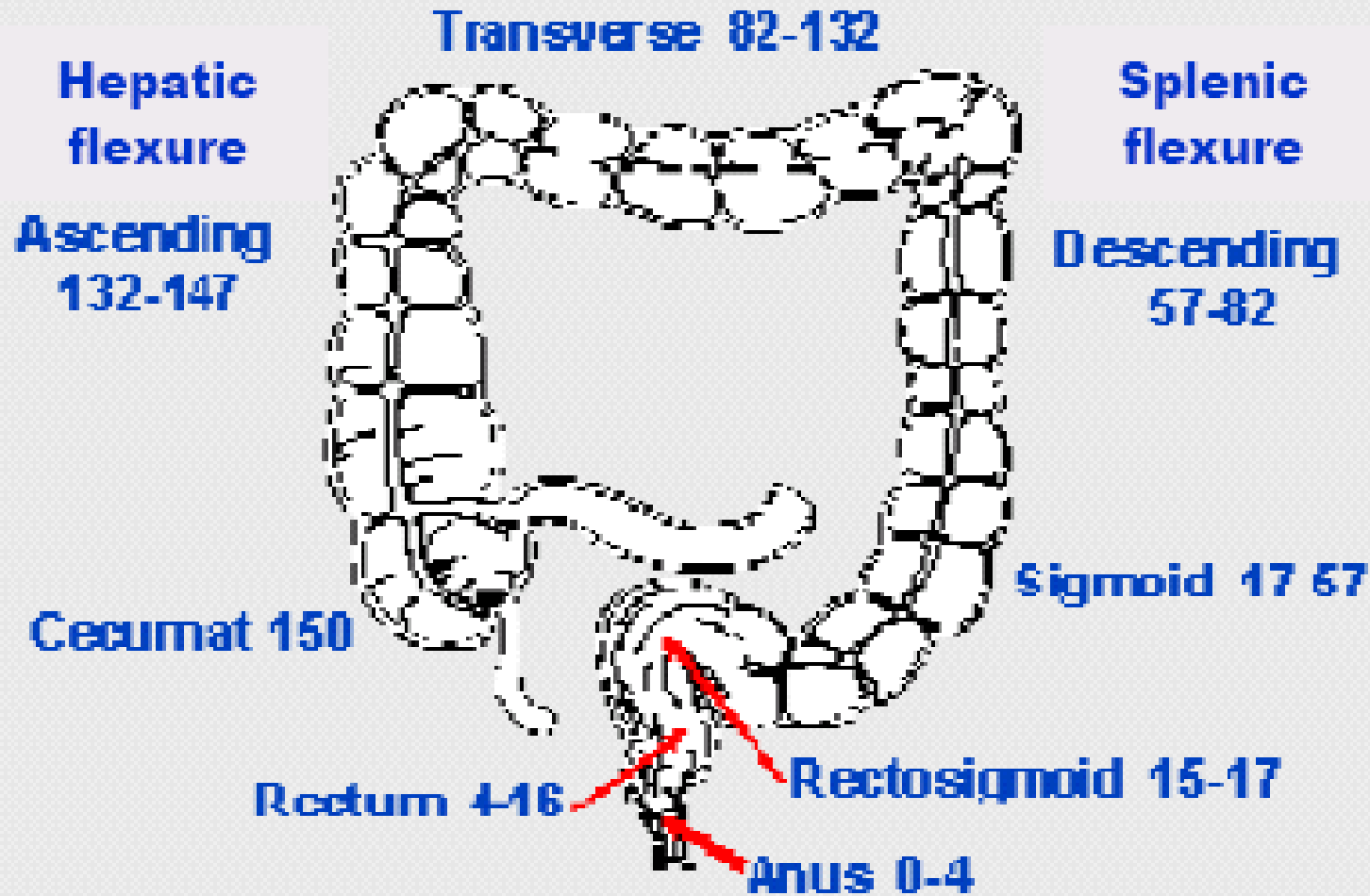
- A volte c'è difficoltà a valutare la sede esatta del tumore, in base alla descrizione dell'endoscopista, del chirurgo e del patologo.

Questo avviene in particolare se non c'è come repere una struttura anatomica patognomonica, e si utilizza come indicatore la distanza dalla rima anale.

Ci sono poi situazioni cliniche (dolico sigma, dolico colon) che comportano difficoltà di giudizio all'endoscopista.

- L'**endoscopista** deve introdurre gas, per cui si sovradistende l'organo e può sovrastimare la distanza
- Il **patologo** vede un pezzo operatorio che si è contratto, per cui può sottostimare la distanza
- La descrizione del **chirurgo**, che si rapporta anche ad alcune strutture anatomiche di riferimento, è tendenzialmente più esatta.

Colonoscopy Measurements*



* from anal verge. Approximations only.

Source: AJCC Cancer Staging Manual, 11th edition, page 36, 1987.

SEDE ESATTA - 2

■ Sede e regole IARC sui tumori multipli

Spesso c'è difficoltà a capire se la sede è il sigma (colon), giunzione retto-sigmoidea o retto (che dal punto di vista IARC costituiscono un'unica sede, diversa però dal colon).

Ci si può regolare anche sulla base della procedura chirurgica descritta (non è così attendibile invece il codice ICD9cm di procedura)

■ Sede, diffusione e terapia

La cosa essenziale è invece capire se il tumore è insorto sopra o sotto la riflessione peritoneale (passaggio tra retto alto e retto medio). Cambiano infatti la modalità di diffusione metastatica e l'approccio terapeutico.

SEDE ESATTA - 3

■ SOPRA:

- deflusso venoso verso il sistema portale (mts. epatiche)
- deflusso linfatico verso linfonodi all'origine dell'arteria mesenterica inferiore
- chirurgia transperitoneale (la sierosa crea un vincolo alla diffusione)

■ SOTTO:

- deflusso venoso verso il sistema ipogastrica-cava (mts non epatiche)
- deflusso linfatico in prevalenza verso linfonodi ipogastrici ed otturatori (sotto la linea pettinata verso linf. Inguinali)
- la crescita del tumore nei tessuti molli circostanti, molto vascolarizzati ed innervati, crea problemi di radicalità. Spesso è indicata una terapia neoadiuvante (radio o radio+chemio preoperatoria) per ridurre la massa

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO

- Trattandosi di un organo di notevole lunghezza, non è infrequente che la stessa condizione patogenetica dia origine a più localizzazioni, che possono presentarsi:
 - nello stesso tempo o in tempi diversi
 - e
 - nella stessa sottosede o in sedi diverse
 - e
 - allo stesso stadio o in stadi diversi

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 1

■ TIMING

I tumori possono essere **SINCRONI** o **METACRONI**.

- E' necessario sempre escludere che si tratti di una recidiva (es: sull'anastomosi, su sede di precedente polipectomia) o di una localizzazione secondaria (infiltrazione della parete dall'esterno)
- Se la distanza nel tempo è breve, è necessario capire se il secondo tumore non è stato visto perché:
 - era in una sede che non era stata esplorata dal punto di vista endoscopico e chirurgico (es: tumore del cieco con precedente tumore del sigma visto senza coloscopia totale)
 - il primo intervento è stato effettuato in urgenza
- * Se l'intervallo è meno di 6 mesi (criterio per considerare sincroni) due distinti tumori della stessa sede e con stessa morfologia, la registrazione va condotta come unico tumore annotando le due localizzazioni.

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 1

■ SEDE E SOTTOSEDE

- poiché il colon-retto è sede di screening, è opportuna la registrazione di tutti i nuovi tumori, anche se pertinenti alla stessa sede (sempre che non siano recidive o sincroni della stessa sede), ed anche se non invasivi.
- Entrano in incidenza solo i tumori invasivi:
 - il primo tumore del colon (C18) e il primo tumore del retto o della giunzione retto-sigmoidea (C19-C20) o dell'ano (C21) in quanto SEDI DISTINTE PER IARC – Tabella 1a e 1b pag. 44-45 del Manuale
 - i tumori sincroni e metacroni, anche della stessa sede, che abbiano morfologia diversa (appartenenza a GRUPPI DIVERSI secondo la IARC - Tabella 2b pag. 46 del Manuale)

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 2

- Se due tumori della stessa sottosede del colon sono sincroni si utilizza il codice di sede della sede con stadio più avanzato (es: cieco T2 e flessura splenica T3 → flessura splenica, cui andrà riferita la stadiazione)
- Se due tumori del retto e della giunzione retto-sigmoidea sono sincroni, si usa il codice C20.9
- Se abbiamo un solo tumore del colon di sede mal definita, si utilizzerà il codice di sede più distale e non il codice C18.8 (es: tumore del discendente-sigma → SIGMA).
E' meglio evitare la genericità di sede.

MORFOLOGIA

- Abbiamo definito che tumori con morfologie di gruppi diversi secondo IARC sono tumori indipendenti che entrano in incidenza (es: adenocarcinoma vs carcinoma adenosquamoso vs carcinoma a piccole cellule vs GIST maligno)

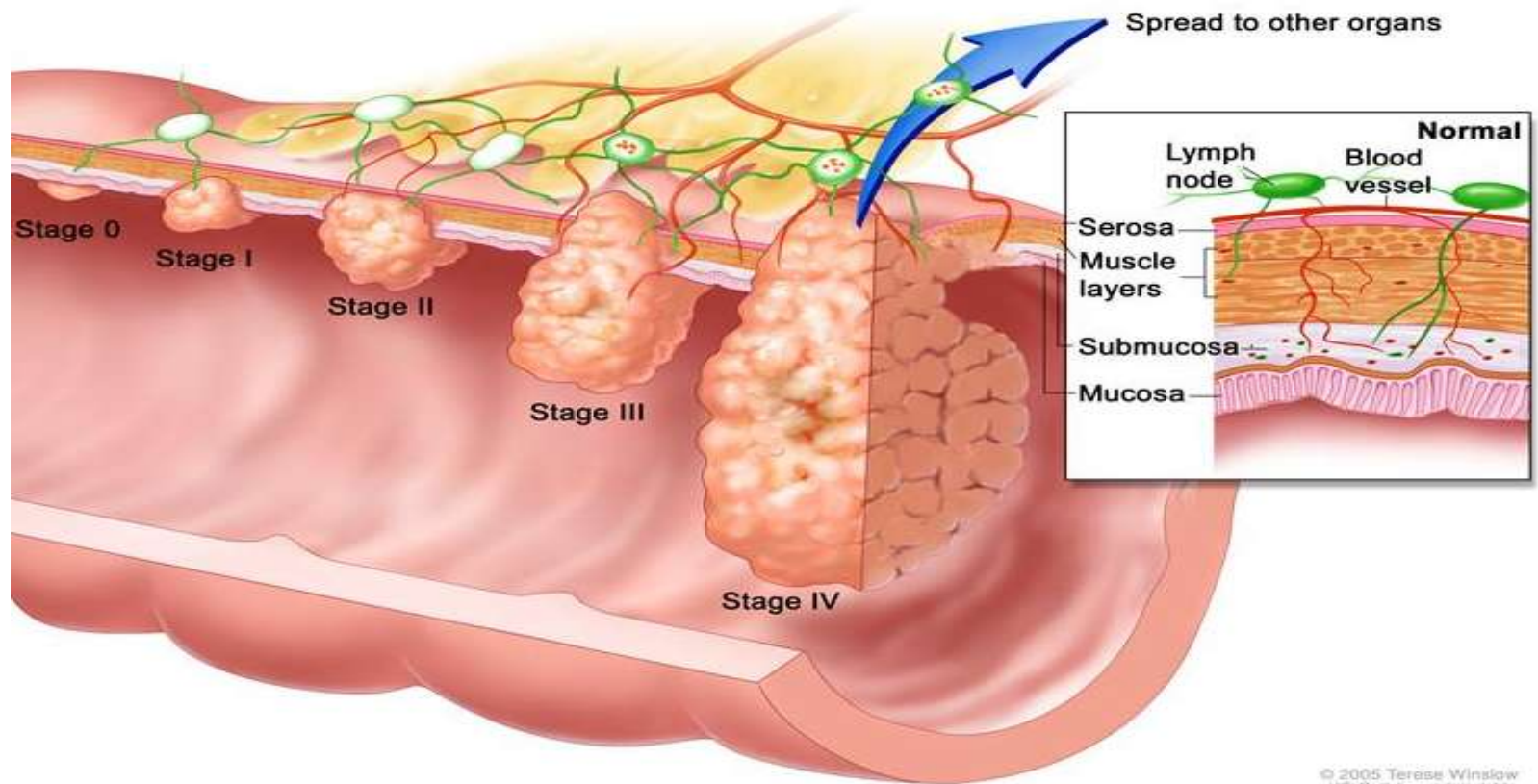
In letteratura il 90% dei tumori coloretali è Adenocarcinoma NAS)

- Nell'ambito dei tumori dello stesso gruppo "Adenocarcinoma" è importante considerare gli aspetti morfologici che hanno valenza prognostica:
 - l'adenocarcinoma mucinoso è tale se la componente mucoide costituisce più del 50 % del tumore
 - l'adenocarcinoma a cellule ad anello con castone è tale se questa componente costituisce più del 50 % del tumore

In presenza di un'esplicitazione di tale percentuale è più corretto applicare il codice specifico

- Il carcinoma adenosquamoso è tale se le due componenti sono evidenti. Se abbiamo una focale differenziazione squamosa è più corretto definire il tumore come Adenocarcinoma NAS

STADIAZIONE pT - Tumori non GIST



Stadiazione pN e pM

- **NX – Linfonodi regionali non valutabili.**
- **N0 – Linfonodi regionali negativi.**

Il dato è valido se sono stati controllati almeno 12 linfonodi. In caso contrario è ammissibile solo in caso di resezione palliativa o se c'è stata radioterapia neoadiuvante.

Cellule tumorali isolate o in gruppi inferiori a 0,2 mm sono da considerarsi sempre come N0. Se rilevate con immunohistochimica sono definite N0(i+), se con analisi molecolare 0(mol+)

- **N1 – Metastasi in 1-3 linfonodi regionali**

Le micrometastasi (dimensioni tra 0,2 e 2 mm) possono essere annotate come N1(mi)

- **N2 – Metastasi in 4 o + linfonodi regionali**

NB Un nodulo isolato senza evidenza di tessuto linfatico è da considerare tra gli N se a forma e margini netti di un linfonodo, altrimenti è considerato diffusione neoplastica discontinua (pT3)

- **MX – Metastasi a distanza non valutabili.**
- **M0 – Assenza di metastasi a distanza**
- **M1 – Presenza di metastasi a distanza**

Stadiazione pN e pM -2

Con il TNM 2009 si identificano

- Al posto di N1:

N1a - Metastasi in un linfonodo regionale

N1b - Metastasi in 2-3 linfonodi regionali

N1c - Nodulo satellite nella sottosierosa o nei tessuti pericolici-perirettali, senza evidenza di linfonodi metastatici

Solo in caso di tumori T1-T2; se il tumore è T3 il nodulo può rappresentare una diffusione discontinua o intravenosa del tumore primitivo, a meno che il patologo lo consideri esplicitamente come linfonodo

- Al posto di N2:

N2a Metastasi in 4-6 linfonodi regionali

N2b Metastasi in 7 o + linfonodi regionali

- Al posto di M1:

M1a metastasi in un solo organo

M1b metastasi in più organi o metastasi peritoneali

Con il TNM 2009 si possono stadiare i GIST (serve anche l'indice mitotico)

Stadiazione TNM - UICC: CAMBIAMENTI NEL 2009

T	N	M	STADIAZIONE UICC-TNM	STADIAZIONE Dukes modificata
Tis	N0	M0	0	A
T1-2	N0	M0	I	A
T3	N0	M0	IIA	B1
T4	N0	M0	IIB	B2
T1-2	N1	M0	IIIA	C1
T3-4	N1	M0	IIIB	C1
Ogni T	N2	M0	IIIC	C2
Ogni T	Ogni N	M1	IV	D

T	N	M	Stadio UICC-TNM
Tis	N0	M0	0
T1-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2	N1	M0	IIIA
T1	N2a	M0	
T2	N2a, N2b	M0	IIIB
T3	N2a	M0	
T3-4a	N1	M0	
T3	N2b	M0	IIIC
T4a	N2a, N2b	M0	
T4b	Ogni N	M0	
Ogni T	Ogni N	M1a	IVA
Ogni T	Ogni N	M1b	IVB

Carcinomi dell'appendice

- I carcinomi dell'appendice sono stati separati da quelli del grosso intestino.
- Vengono distinte la **forma mucinosa** (in cui il **grading** assume particolare importanza) **dalla non mucinosa**.
- La categoria T4 è stata divisa in T4a-b come nel colon
- La categoria M è stata divisa in M1a (pseudomixoma del peritoneo) dalla M1b (metastasi non peritoneali).
- Queste neoplasie, diversamente a quanto ora stabilito per il colon, conservano la classificazione N e conseguentemente anche i criteri di stadio III, rispetto alla VI edizione.
- Novità anche per i *carcinoidi dell'appendice*, precedentemente non classificati dal sistema TNM, che sono stati separati sia dai carcinomi appendicolari, che dagli altri tumori neuroendocrini gastrointestinali.

T1	Sottomucosa
T2	Muscolare propria
T3	Sottosierosa o mesoappendice
T4 a	Perforazione peritoneo viscerale, tumore peritoneale mucinoso nel quadrante inferiore destro
T4 B	Altri organi o strutture
N1	≤ 3 linfonodi regionali
N2	> 3 linfonodi regionali
M1 a	Metastasi intraperitoneale oltre il quadrante inferiore destro
M1 b	Metastasi extraperitoneale

STADIO 0	T is	N0	M0	
STADIO I	T1, T2	N0	M0	
STADIO II A	T3	N0	M0	
STADIO II B	T4a	N0	M0	
STADIO II C	T4 b	N0	M0	
STADIO III A	T1, T2	N1	M0	
STADIO III B	T3, T4	N1	M0	
STADIO III C	Qualsiasi T	N2	M0	
STADIO IV A	Qualsiasi T	N0	M1a	G1
STADIO IV B	Qualsiasi T Qualsiasi T	N0 N1, N2	M1a M1a	G2, G3 Qualsiasi G
STADIO IV C	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1 b	Qualsiasi G

Carcinoidi e tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale

- Nel 2000 questi tumori sono stati classificati in un unico capitolo dalla WHO sulla base delle loro analogie, con criteri basati su dimensione, attività proliferativa, localizzazione, differenziazione e produzione di ormoni.
- La classificazione si applica ai carcinoidi e ai tumori neuroendocrini **ben differenziati** del tratto gastrointestinale
- I carcinomi neuroendocrini di alto grado dell'apparato gastrointestinale sono esclusi e vanno classificati come i carcinomi delle rispettive sedi

Appendice		Colon	
T1	≤ 2 cm	T1	Lamina propria/sottomucosa e ≤ 2 cm T1 a ≤ 1 cm T1 b 1-2 cm
T2	> 2-4 cm; ceco	T2	Muscolare propria o >2 cm
T3	< 4 cm; ileo	T3	Sottosierosa o tessuto pericoloretale
T4	Perfora il peritoneo o altri organi o strutture	T4	Perfora la sierosa o altre strutture

Appendice			Altre sedi digerente		
Stadio I	T1	N0	Stadio I	T1	N0
Stadio II	T2, T3	N0	Stadio IIA II B	T2 T3	N0 N0
Stadio III	T4 QUALSIASI T	N0 N1	Stadio III A III B	T4 QUALSIASI T	N0 N1
StadioIV	QUALSIASI T	QUALSIASI N M1	Stadio IV	QUALSIASI T	QUALSIASI N M1

■ QUALI INFORMAZIONI AGGIUNTIVE ?

- **DIAGNOSI:** stato rispetto allo screening e tipo di screening; tipo di endoscopia effettuata
- **DESCRIZIONE TUMORE:** localizzazione e dimensioni del tumore, infiltrazione, multifocalità, adeguatezza dei margini
- **LINFONODI:** n. di linfonodi controllati e n. di linfonodi positivi,
- **STADIAZIONE:** Tipo ed esami effettuati per essa (ECT/TAC addome; RX/TAC polmone). Specificare se il tipo di TNM
- **MORFOLOGIA:** entità della componente mucinosa, invasione vascolare, presenza di infiltrato linfocitario; indice mitotico (GIST); eventuali indicatori specifici (microsatelliti, EGFR, Ki67)
- **TERAPIA CHIRURGICA:** intervento effettuato e condizioni operative (urgenza per) + eventuale stomia cutanea (temporanea/permanente)
- **ALTRA TERAPIA:** terapia neoadiuvante e/o adiuvante in dettaglio

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA

quali sono i determinanti utili da registrare

Grading

Embolizzazione neoplastica linfatica o venosa

Budding tumorale (Budding= infiltrazione di cellule e gruppi di cellule che si distaccano da strutture ghiandolari e dissociano lo stroma) nel retto

Stato del margine di resezione endoscopica ed operatorio

infiltrazione fino a 1-2 mm da margine- Margine radiale, prossimale e distale

Microstadiazione (adenomi cancerizzati):

% adenoma/carcinoma

livello infiltrazione peduncolo (Haggitt, descrittivo)

livello invasione sottomucosa nei sessili (sm1, 2, 3)

misura microscopica massima ampiezza (>4000 micron) e profondità (>2000 micron) di infiltrazione nella sottomucosa

Tipo di crescita (infiltrativa, espansiva)

Infiltrato linfocitario peri o intratumorale

Infiltrazione perineurale

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA

Marcatori molecolari

Instabilità microsatelliti se >30% loci analizzati MSI-H, se < 30% MSI-L se assente MSS Utilità: genetica; miglior prognosi per < mutazioni K-RAS e p53; resistenza a trattamento con 5-FU (evidenze preliminari)

Delezione o perdita di eterozigosi del Cromosoma 18q (18q-LOH /DCC), che contiene oncosopressori (50-60% casi sporadici). Indicatore prognostico sfavorevole

Mutazioni gene BRAF (10% casi, più frequente in MSI, ma non associato HNPCC) Utilità: genetica (se positiva non approfondimenti su proteine/geni MMR) (

Mutazioni p53 (60% casi sporadici). Indicatore prognostico sfavorevole, per resistenza a CT e RT nei carcinomi rettali (evidenze preliminari)

Geni attivati nella risposta p53-mediata a danno genotossico:

p21 inibitore di chinasi attivato da p53

Bcl-2 (over espressione favorisce apoptosi). Indicatore prognostico favorevole

BAX – Bcl-2 associated X protein effettore proapoptosico di p53, appartenente alla famiglia Bcl-2; stesso comportamento

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA

Markers e altri marcatori

CEA non diagnostico, marcatore pre e post-operatorio usato per il monitoraggio delle recidive durante il follow-up. Usi clinici, non epidemiologici

Ca19.9 idem

Ki-67 (Mib-1) indicatore della frazione proliferativa

Ploidia DNA (DNA index = rapporto tra il contenuto modale di DNA in fase G1 della sottopopolazione cellulare aneuploide e quello della sottopopolazione diploide. Un DNA index = 1 corrisponde alla diploidia)

Regolatori dell'attività tirosin-chinasica

Erb-B2 (Her2-neu o CD340 o p185) e **EGFR** (recettore attivato dal legame con molecole tra cui spesso Her2-neu). Valori elevati predicono buona risposta al cetuximab. I casi EGFR debolmente positivi vanno confermati con tecnica FISH (amplificazione genica mediante Fluorescent in situ hybridization)

gene KRAS Mutazioni sono associate a resistenza a cetuximab

Timilidato sintetasi (TS) (over espressione). Indicatore prognostico sfavorevole, minore risposta a 5-FU (evidenze preliminari)

TEST 1 - 3 casi senza terapia

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k.
- Non altre lesioni

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k.
- Localizzazioni epatiche

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k.
- Localizzazioni epatiche
- Biopsia epatica:
- Adenoca di verosimile origine intestinale

TEST 1 - 3 casi senza terapia

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Non altre lesioni

NSE (non registrare)

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche

NSE per retto,
Caso incidente:
Sede ignota
M-8000.3
>vedere ISTAT

- Paziente anziano
- Non biopsia endoscopica
- TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche
- Biopsia epatica:
- Adenoca di vero-simile origine intestinale

Caso incidente:
Retto TxNxM1
M-8140.3

TEST 2 - invasivo o non invasivo?

Paziente in screening:

Al sigma polipo di 1 cm

Adenoca G2 Asse non
infiltrato

Resezione di
completamento negativa.
1 Linfonodo positivo/10

Paziente in screening:

Al sigma polipo di 1 cm

Adenoca G2 Asse non
valutabile

Resezione di
completamento negativa.
Nessun Linfonodo +/-10

TEST 2 - invasivo o non invasivo?

Paziente in screening:

Al sigma polipo di 1 cm

Adenoca G2 Asse non infiltrato

Resezione di
completamento negativa.
1 Linfonodo positivo/10

Caso incidente

T1N1Mx

Paziente in screening:

Al sigma polipo di 1 cm

Adenoca G2 Asse non valutabile

Resezione di
completamento negativa.
Nessun Linfonodo +/-10

Caso non incidente

Registrazione iniziale M-8140/1

Registrazione CONSERVATIVA

M-8140.2

DA SEGUIRE

TEST 3 - sede esatta

Maschio anni 72 – nel 1999 Adenoca in adenoma villosa del retto

Ultima ansa ileale + cieco + colon ascendente per una lunghezza complessiva di 36 cm. circa. A 15 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una piccola formazione ombelicata al centro di 1,5 cm. di diametro circa che al taglio appare interessare la parete per 2/3 del suo spessore. A 10 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una seconda area rilevata di consistenza dura di 1 cm. circa di diametro, che al taglio pare interessare i 2/3 dello spessore della parete. 14 linfonodi prelevati.

- Adenocarcinoma G 2 P 1, con iniziale, focale, interessamento della muscolare propria nei primi fasci alla fine della sottomucosa (neoplasia a 15 cm).
- Adenocarcinoma G 2 P 2 (neoplasia a 10 cm).
- Ulcerazione di entrambe le neoplasie.
- 14 linfonodi con istiocitosi dei seni.

TEST 3 - sede esatta

Maschio anni 72 – nel 1999 Adenoca in adenoma villosa del retto

Ultima ansa ileale + cieco + colon ascendente per una lunghezza complessiva di 36 cm. circa. A 15 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una piccola formazione ombelicata al centro di 1,5 cm. di diametro circa che al taglio appare interessare la parete per 2/3 del suo spessore. A 10 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una seconda area rilevata di consistenza dura di 1 cm. circa di diametro, che al taglio pare interessare i 2/3 dello spessore della parete. 14 linfonodi prelevati.

- Adenocarcinoma G 2 P 1, con iniziale, focale, interessamento della muscolare propria nei primi fasci alla fine della sottomucosa (neoplasia a 15 cm).

- Adenocarcinoma G 2 P 2 (neoplasia a 10 cm).



- Ulcerazione di entrambe le neoplasie.

- 14 linfonodi con istiocitosi dei seni.

pT2N0(14)cM0 sede incerta tra Cieco e Ascendente, decidere, ma non usare 153.8

TEST 4 - morfologie e sede

Donna nata nel 1920.

A marzo 1998, resezione segmentaria del trasverso. Neopl. di 12 cm Adenocarcinoma scarsamente differenziato con diffuse aree necrotiche che infiltra la parete del viscere a tutto spessore e giunge in prossimità della tonaca sierosa, senza infiltrarla. Dal tessuto adiposo periviscerale si isolano n. 8 linfonodi, indenni da infiltrazione neoplastica.

A novembre 1998 resezione massa ileo-pelvica. Colon con vasta area di ulcerazione ed ispessimento interessante la parete a tutto spessore fino ad estrinsecarsi a livello peri-colico in una massa di aspetto a "carne di pesce" del diametro di 7,5 cm.

Carcinoide maligno ulcerato. Struttura della neoplasia con aree a tipo adenocarcinoma G 3 e aree di tipo trabecolare con cellule monomorfe.

- Positività degli elementi neoplastici sia per il pool delle citocheratine e per NSE con maggiore positività per le prime. Negatività per LC e cromogranina. 7 linfonodi negativi

TEST 4 - morfologie e sede

Donna nata nel 1920.

A marzo 1998, resezione segmentaria del trasverso. Neopl. di 12 cm
Adenocarcinoma scarsamente differenziato con diffuse aree necrotiche che
infiltra la parete del viscere a tutto spessore e giunge in prossimità della
tonaca sierosa, senza infiltrarla. Dal tessuto adiposo periviscerale si isolano n.
8 linfonodi, indenni da infiltrazione neoplastica.

M-8140.3 (gruppo 3 IARC 2004)

A novembre 1998 resezione massa ileo-pelvica. Colon con vasta area di
ulcerazione ed ispessimento interessante la parete a tutto spessore fino ad
estrinsecarsi a livello peri-colico in una massa di aspetto a "carne di pesce" del
diametro di 7,5 cm. Carcinoide maligno ulcerato. Struttura della neoplasia
con aree a tipo adenocarcinoma G 3 e aree di tipo trabecolare con cellule
monomorfe. - Positività degli elementi neoplastici sia per il pool delle
citocheratine e per NSE con maggiore positività per le prime. Negatività per LC
e cromogranina. 7 linfonodi negativi

M-8240.3 (gruppo 4)

**Sono 2 tumori metacroni, appartenenti a 2 gruppi
istologici differenti, e quindi ambedue incidenti**