



Diagnosi anatomo-patologica negli screening del carcinoma colo-rettale: indicazioni

Gruppo Italiano Screening Tumori ColoRettali (GISCoR)

Histopathologic diagnosis in colorectal cancer screenings: guidelines

M. RISIO, P. BACCARINI¹, P. CASSONE², A. CLEMENTE³, A. EDERLE⁴, R. FIOCCA⁵, C. SENORE⁶, A. SONZOGNO⁷,
A. TOMEZZOLI⁸, G. ZAMBONI⁹

Servizio di Anatomia Patologica, IRCC, Candiolo-Torino; ¹ Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Bellaria, Bologna; ² Servizio di Anatomia Patologica III, Università di Torino; ³ Servizio di Anatomia Patologica, Casa di Cura "S. Pio X", Milano; ⁴ Divisione di Gastroenterologia, Ospedale "San Bonifacio", Verona; ⁵ Divisione di Anatomia Patologica, Università di Genova; ⁶ CPO Piemonte, Torino; ⁷ Servizio di Anatomia Patologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁸ Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Civile Maggiore Verona; ⁹ Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale "Sacro Cuore, Negrar", Verona

Parole chiave

Carcinoma colorettale • Polipi adenomatosi • Adenoma cancerizzato • Polipi serrati • Screening

Key words

Colorectal cancer • Adenomatous polyps • Cancerized adenoma • Serrated polyps • Screening

Nel corso degli ultimi anni sono state avviate in Italia varie iniziative di screening per i tumori colorettali e l'approvazione della legge 138/2004, che prevede l'attivazione di programmi di screening di popolazione per questi tumori in tutte le regioni, ha dato ulteriore impulso a tali attività.

In questa fase di avvio è particolarmente utile un confronto sulle strategie adottate e sui risultati ottenuti, per derivare informazioni atte a promuovere la qualità dei programmi. A questo scopo, su iniziativa di un gruppo di medici di varia provenienza specialistica e che da vari anni collaborano nella conduzione di studi di valutazione e/o confronto di diverse strategie di screening, si è costituito nel 2004, sul modello dei gruppi analoghi già attivi da alcuni anni per i programmi di screening mammografico (GISMa) e citologico (GISCi), il gruppo italiano di screening dei tumori colorettali (GISCoR).

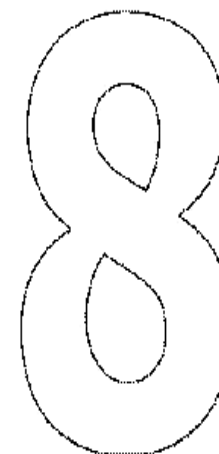
Il GISCoR è un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale aperto alla partecipazione, su base volontaria, dei centri coinvolti nella pianificazione e conduzione di programmi di screening del carcinoma del colon, che prevedano un monitoraggio dell'attività e una valutazione dei risultati e della qualità dell'intervento. Uno degli obiettivi principali del gruppo è quello di favorire il confronto dei diversi programmi, attraverso la definizione di criteri di valutazione, indicatori e standard, comuni per le diverse strategie. Sono state all'uopo definite le seguenti aree di attività, trasversali alle diverse discipline coinvolte: 1) valutazione, organizza-

zione, e comunicazione; 2) primo livello (screening); 3) secondo livello (approfondimenti diagnostici); 4) trattamento e follow-up. All'interno di queste aree sono stati attivati progetti relativi alla definizione di indicatori di qualità dei programmi, alla valutazione dei costi, alle modalità di comunicazione con gli assistiti e con gli operatori.

In ambito anatomo-patologico l'attività è stata focalizzata sulla modalità di trattamento del materiale, sulla definizione dei criteri diagnostici minimi e sulla messa a punto di un programma di rivalutazione diagnostica multicentrica delle lesioni di difficile interpretazione istopatologica. Il documento che viene presentato è stato preparato dal gruppo di lavoro dei patologi del GISCoR, è stato fatto circolare in tutti i centri di screening italiani per raccogliere suggerimenti e osservazioni ed è stato approvato nel convegno nazionale GISCoR tenutosi a Stra (Verona) nel giugno 2005.

Presupposti generali

- 1) La diagnosi istopatologica in corso di screening è atto medico derivante da intervento di sanità pubblica rivolto ad un soggetto potenzialmente sano (non-paziente): tale contesto ha profonde implicazioni medico-legali, etiche e psicologiche che esigono specifici accorgimenti nelle procedure tecniche e cognitive del processo diagnostico.



Guidelines for diagnosis and quality assurance of Pathology in colorectal cancer screening

Authors:

Phil Quirke
Mauro Rasio
René Lambert
Michael Vieth

Diagnosi Istologica negli Screening: *“ Hot Spots”*

- ☐ **ADENOMA AVANZATO:**
Dimensioni, Architettura Villosa, Grado di Displasia
- ☐ **LESIONI NON POLIPOIDI**
Adenomi Piatti / Depressi
- ☐ **LESIONI SERRATE**
Adenoma Serrato Sessile
- ☐ **ADENOMA CANCERIZZATO**
Parametri di Rischio e Trattamento

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

Size Measurement of Polyps

- ✓ Endoscopy
- ✓ Fresh Specimens
- ✓ Formalin-fixed Specimens
- ✓ Histology Slides

8.2.1 Measurement of size of adenomas

Size is an objective measurement best measured by the Pathologist at the time of specimen dissection. The size of adenomas is used to determine the need for surveillance and therefore must be measured accurately to the nearest millimetre (and not 'rounded-up' to the nearest 5 or 10mm). Where possible the maximum size of the lesion should be measured from the formalin fixed macroscopic specimen prior to embedding, excluding the stalk, if present. If a biopsy is received then it should be stated that it cannot be accurately assessed for size. Where the lesion is mixed or only part of a lesion is adenomatous then measurement may be performed from the slide on the adenomatous component. Where two measurements from the macroscopic specimen or the slide are given the measurement from the H&E slide should be used as this is auditable and many studies have used such measurements for assessing risk.

Focus on: SIZE

Si stabilisce che la dimensione è quella **DEFINITA DAL PATOLOGO** microscopicamente

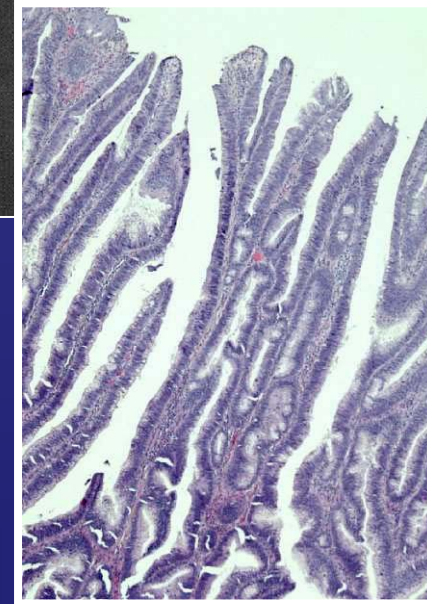
Importante: obbligo di inserire la misura nel referto

N.B.: attualmente non è valutata, ma vi è una sostanziale coincidenza con la misurazione macroscopica presente nei referti

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening

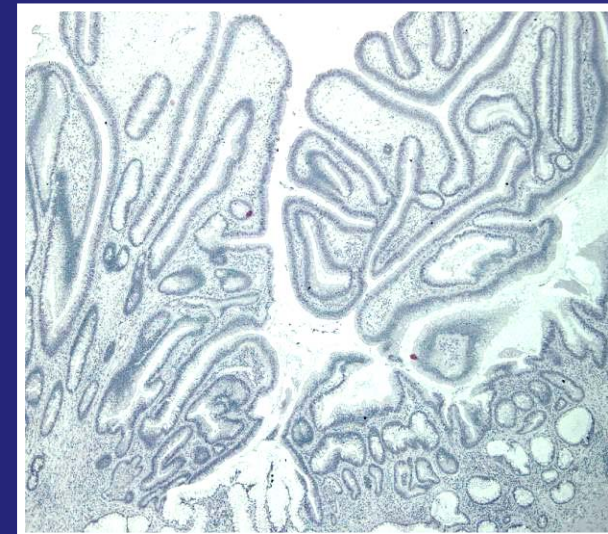


European Commission



Grading of Villousness

- ✓ CLASSICAL VILLI
- ✓ PALMATE VILLI
- ✓ FORESHORTENED VILLI



Focus on: VILLI

Si **conferma** il cut-off del **20%** come quantità di villi minima per inserire una componente villosa in diagnosi

L'istologia del villo non ha valenza prognostica. Però:

N.B.: attenzione per il patologo **a non trascurare** le istologie non classiche -palmate e foreshortened- che devono rientrare nel conteggio complessivo per ovviare ad una sottostima della componente villosa con conseguente errato management del paziente

Focus on: VILLI

Non è un falso problema! Infatti:

Concordanza diagnostica per:

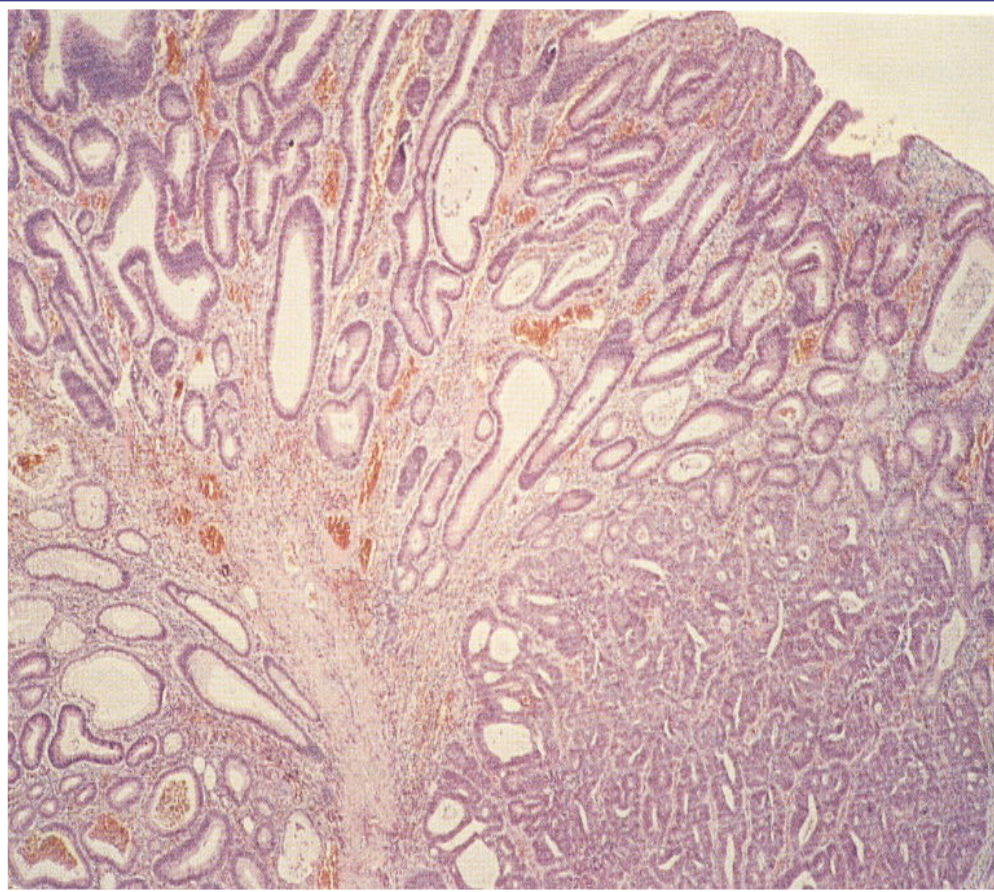
Adenoma tubulare	IRCC V	MOL O	MOL V
IRCC O	0,77	0,59	0,58
IRCC V		0,63	0,63
MOL O			0,84

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

Authors Phil Quirke
Mauro Risio
Renè Lambert
Michael Vieth



GRADING OF DYSPLASIA

Changes of **high grade Intraepithelial Neoplasia** should usually involve one or two glands, sufficient to be identified at low power examination.

High grade IN is diagnosed on architecture, supplemented by an appropriate cytology.

It is divided into low and high grade to improve interobserver agreement, with high grade equating “severe dysplasia” in older systems

Focus on: DYSPLASIA

Variazioni introdotte :

- non basta valutare alta displasia su una sola *porzione* di ghiandola come si fa attualmente

Criticità:

confondente il nuovo criterio introdotto:

- *One or two* glands: non era meglio dire ONE e basta????

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

High Grade I.N.

ARCHITECTURAL CHANGES

Complex Glandular Crowding

Prominent Glandular Budding

Cribriform appearance and “B to B”

Prominent Intraluminal Papillary Tufting

CYTOLOGICAL CHANGES

Loss of Cell Polarity

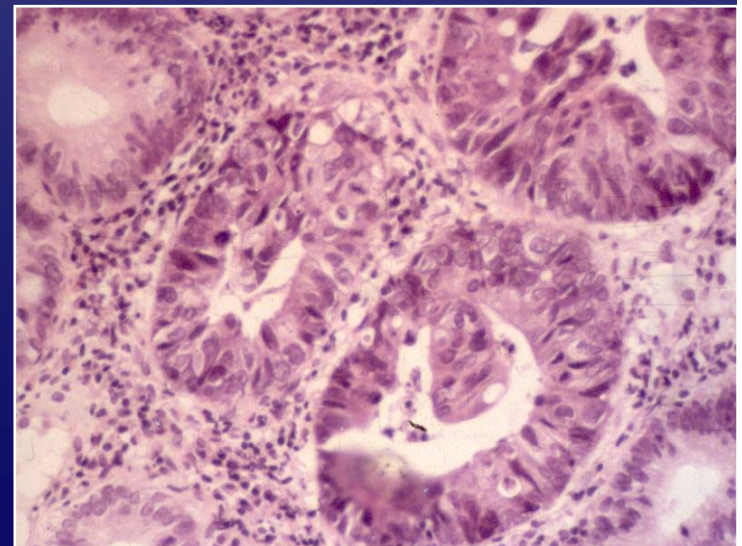
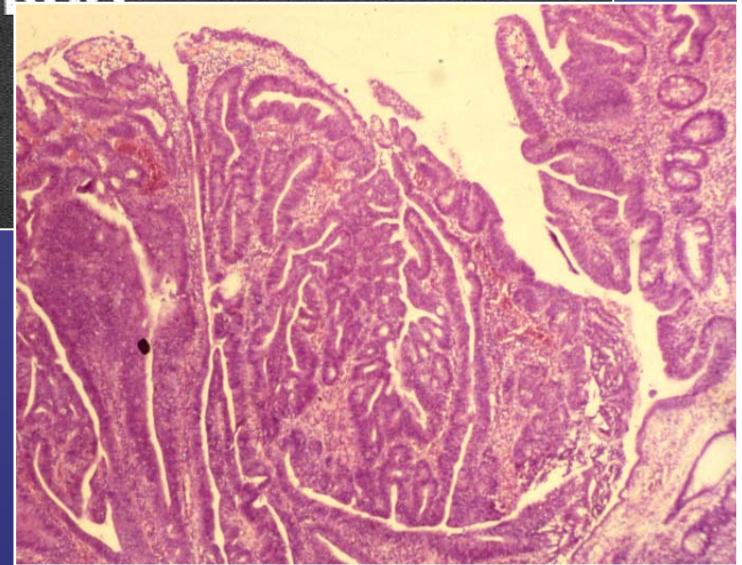
Nuclear Stratification

Dysplastic Cells (Retronuclear Goblet Cells)

Enlarged Nuclei with Nucleoli

Atypical Mitotic Figures

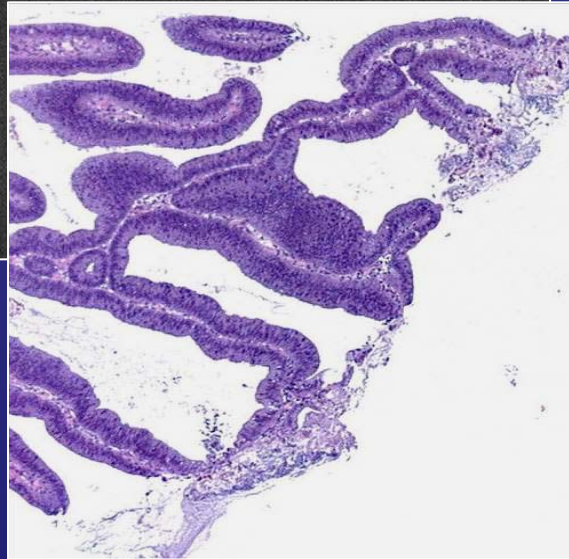
Prominent Apoptosis (“Dirty” Appearance)



European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission



LOW GRADE INTRAEPITHELIAL DYSPLASIA

Caution should be exercised in over interpreting isolated surface changes that may be due to trauma, erosion or prolapse.

Marked loss of polarity and nuclear stratification sometimes occurs on the surface of small, architecturally regular, tubular adenomas that otherwise have a lower grade of neoplasia, probably as a result of a trauma, and must not be used to classify a lesion as high grade.

Focus on: DYSPLASIA

E' possibile definire un **alto grado di displasia** anche sulle porzioni più **superficiali** dell'adenoma

Tuttavia, N.B.:

Aspetti morfologici suggestivi di trauma, prolasso, erosione
–**spesso associati ad evidenza MORFOLOGICA di sanguinamento-**
DEVONO far considerare quella displasia di **BASSO GRADO**
malgrado le atipie presenti

Concettualmente, è come se fosse un incremento di displasia indeterminato/reattivo e dunque **privo di significato evolutivo**

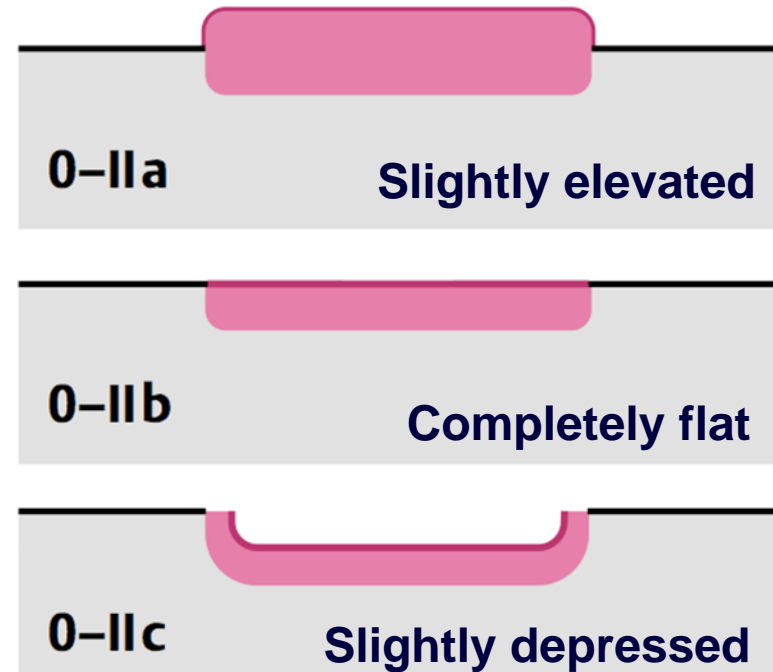
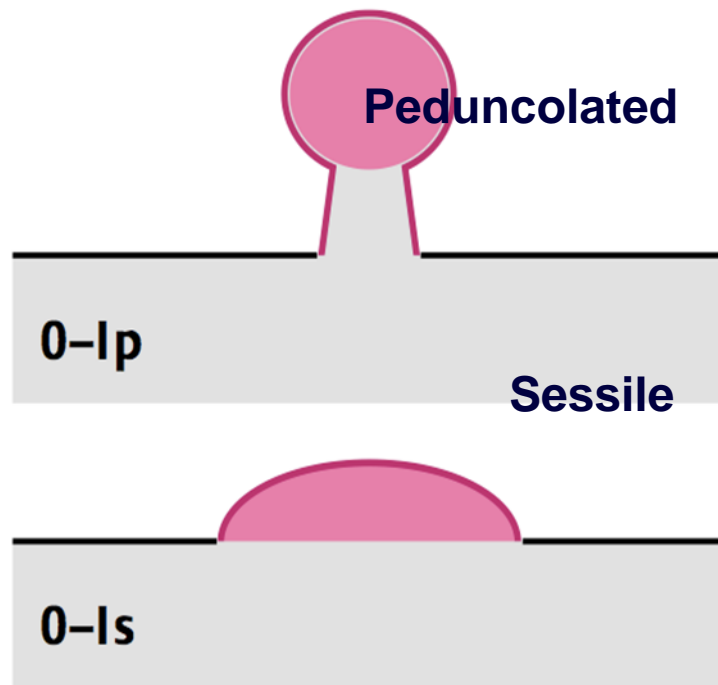
Gross Organization of Colonic IN and the Risk of Cancerization

	Prevalence	Size	Risk of HG Dysplasia Invasive Carcinoma	Average Size with Early Cancer
POLYPOID ADENOMAS	55 - 63%	0.2 – 10 cm	8.3 %	2.3 \pm 1.6 cm
FLAT ADENOMAS	36 - 42.2%	0.4 – 1 cm	14.3 %	1.4 \pm 0.5 cm
DEPRESSED ADENOMAS	0.6 - 2.3%	0.8 – 4 cm	75 %	1.4 \pm 0.5 cm

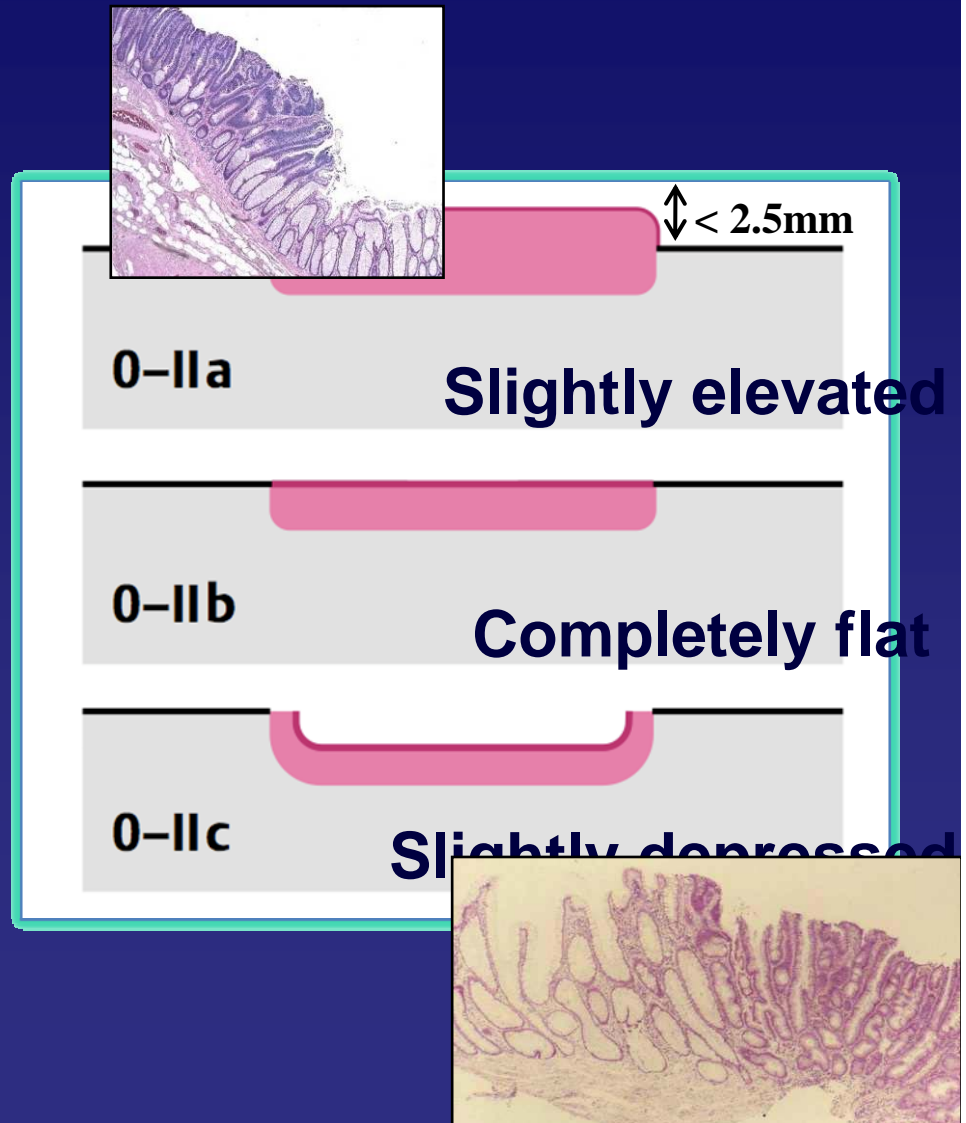
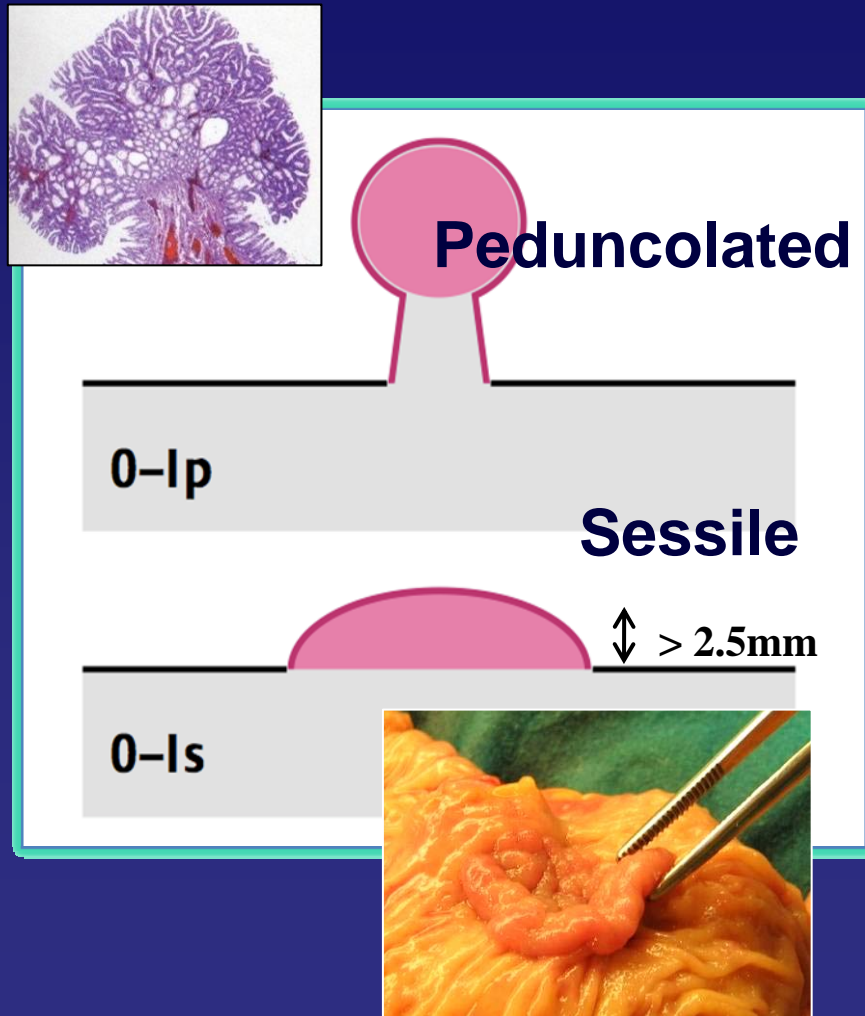


8.2.3 NON-POLYPOID ADENOMAS

The basic role of the pathologist is to confirm the adenomatous nature of the lesion and determine the degree of neoplasia and exclude invasion. Non-polypoid adenoma correspond to an endoscopic diagnosis IIa, IIb, IIc according to the Paris Classification and, when possible, the endoscopic diagnosis should be mentioned in the histological report.



Gross Organization of Colonic IN: Polypoid and Nonpolypoid Lesions



Focus on: FLAT ADENOMAS

La definizione di flat o escavato è solo **ENDOSCOPICA**

Criticità:

un referto con **displasia di alto grado** associata ad un quadro endoscopico di **lesione escavata** dovrebbe richiedere una diversa gestione del paziente, selezionando un **sottogruppo a più alto rischio**????

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

Serrated Lesions Terminology

8.2.4.2 HYPERPLASTIC POLYP

8.2.4.3 SESSILE SERRATED POLYP

8.2.4.4 SERRATED ADENOMA

8.2.4.5 MIXED POLYPS

- **Sessile Serrated Adenoma**

Torlakovic, Snover 1996

- **Superficial Serrated Adenoma**

Oka et al, 2004

- **Serrated Adenoma, Type 1**

Mitomi et al, 2003

- **Serrated Polyp with
Proliferative Abnormalities**

Torlakovic et al, 2003

Serrated Adenomas: The Architectural Dysplasia

- **Sessile Serrated Adenoma**

Torlakovic, Snover 1996

- **Superficial Serrated Adenoma**

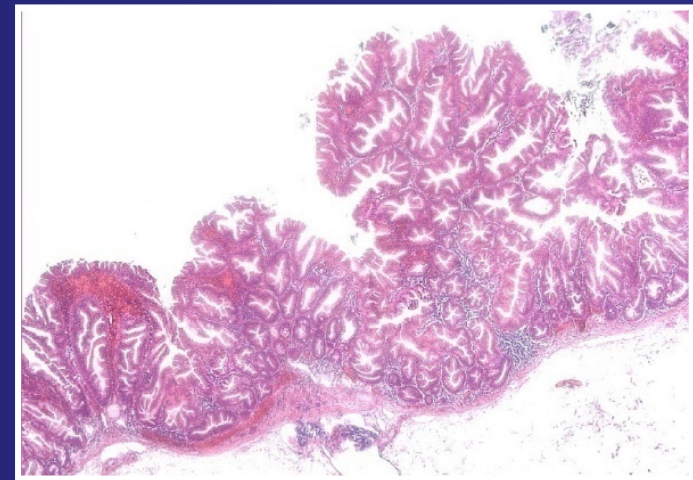
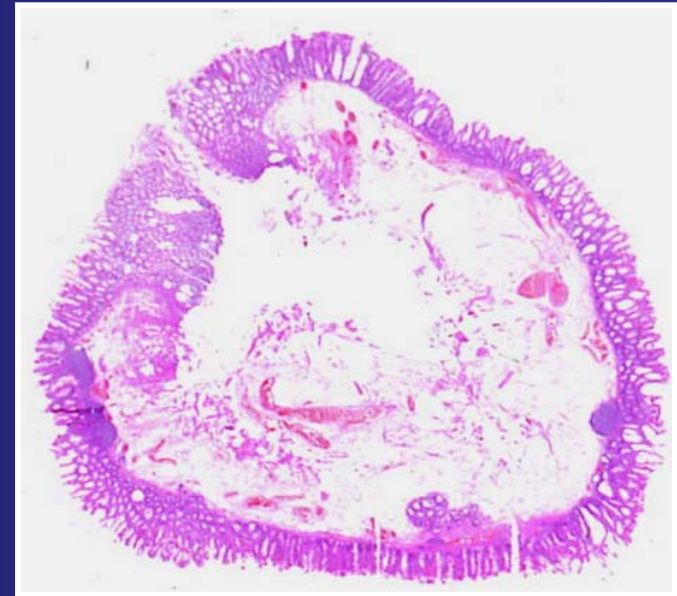
Oka et al, 2004

- **Serrated Adenoma, Type 1**

Mitomi et al, 2003

- **Serrated Polyp with
Proliferative Abnormalities**

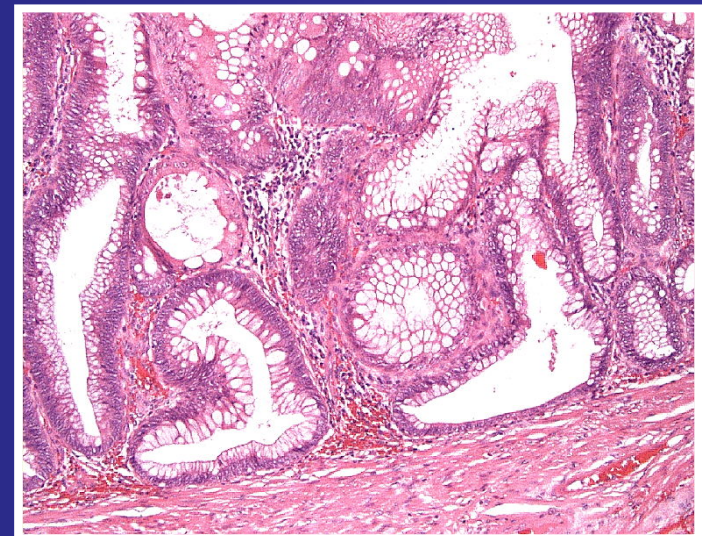
Torlakovic et al, 2003



L'Interazione tra Patologo ed Endoscopista

Il Livello Tecnico: Trattamento dei Reperti (“*Handling*”)

*“...I polipi diminutivi / minimali (<0,5cm)
saranno appoggiati su supporto rigido
con la faccia corrispondente
alla superficie di exeresi
a cura dello Staff di Endoscopia....”*



Focus on: SERRATED!!!! HELP!!!

Adenoma Serrato Sessile	IRCC V	MOL O	MOL V
IRCC O	0,52	0,27	0,33
IRCC V		0,28	0,31
MOL O			0,73

Polipi Serrati: Raccomandazioni per il Trattamento

COLON SINISTRO

- **POLIPY SERRATI CON DISPLASIA ARCHITETTURALE:**
polipectomia e follow-up come per piccoli adenomi,
indipendentemente dalle dimensioni
- **POLIPY SERRATI CON DISPLASIA CITOCARIOLOGICA
ESTESA (>50%):**
polipectomia e follow-up come per adenomi equivalenti

Polipi Serrati:

Raccomandazioni per il Trattamento

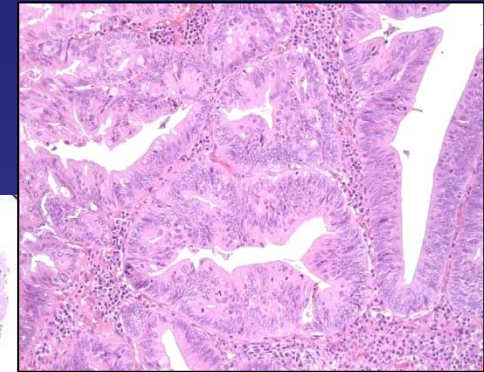
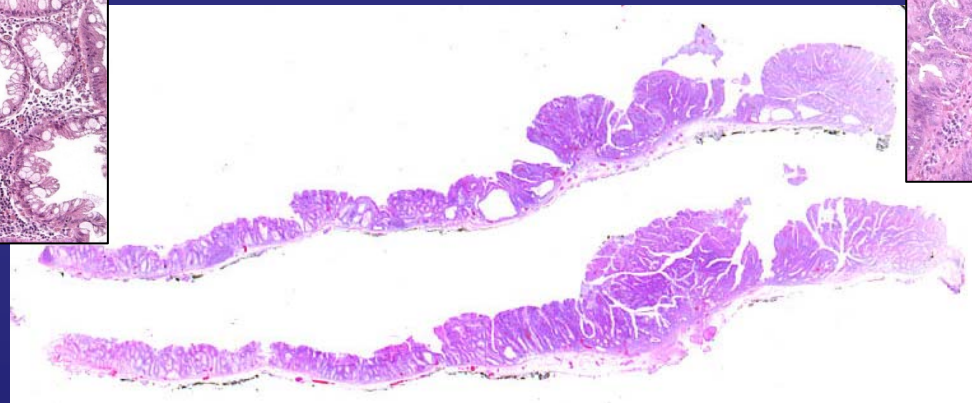
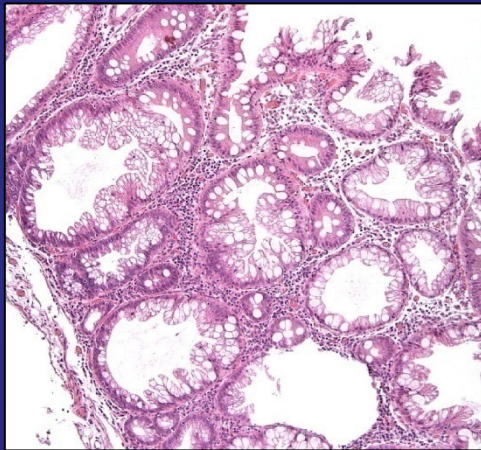
COLON DESTRO

- **POLIPY SERRATI CON DISPLASIA ARCHITETTURALE (<1CM):**
asportazione endoscopica completa e follow-up come per piccoli adenomi
- **POLIPY SERRATI CON DISPLASIA ARCHITETTURALE (>1CM):**
follow-up endoscopico annuale sino alla comparsa di displasia criologica,
poi chirurgia e follow-up come per adenomi avanzati
- **POLIPY SERRATI CON DISPLASIA CITO-CARIOLOGICA:**
chirurgia e follow-up come per adenomi avanzati

Polipi Serrati: Refertazione

“...Danno origine a diagnosi specifiche ma, ai fini delle procedure di screening, sono equalizzati agli adenomi in termini di estensione e grado della displasia....”

[Risio et al, GISCoR, 2006]



ADENOMA SERRATO SESSILE, IN FOCALE EVOLUZIONE VERSO ADENOMA SERRATO POLIPOIDE /TRADIZIONALE

- Citotipo Prevalente: Microvacuolare
- Displasia Architeturale di Basso Grado nel l'80% della lesione
- Displasia Nucleare di Alto Grado nel 10% della lesione

Focus on: SERRATED

Le nuove linee guida portano una **semplificazione sostanziale** per l'anatomo patologo (*peraltro sarebbe stato difficile riuscire a complicare ulteriormente.....*)

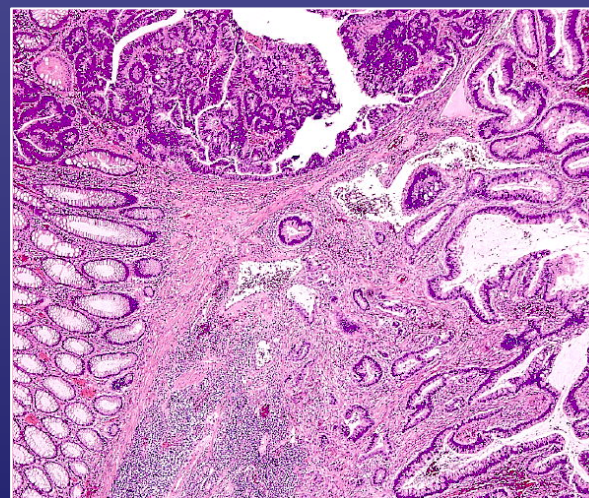
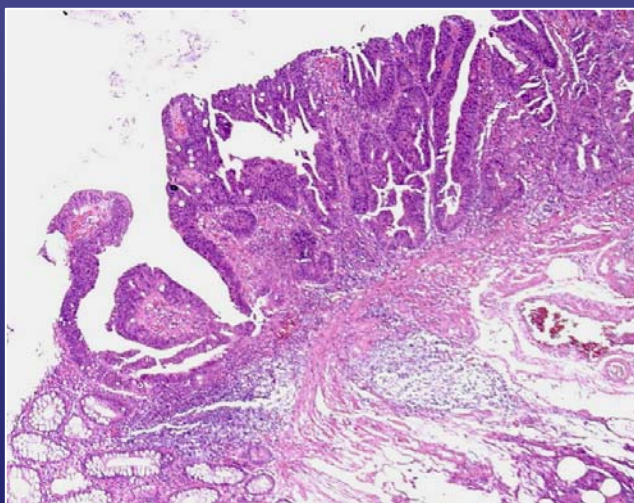
La diagnosi di **polipo serrato sessile** dal punto di vista della gestione del paziente è **equivalente** a:
Adenoma a basso rischio

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

pT1 Cancer Cancerized Adenoma



8A. ASSESSMENT OF pT1 ADENOCARCINOMA

In the colon a carcinoma is defined by infiltration of the submucosa

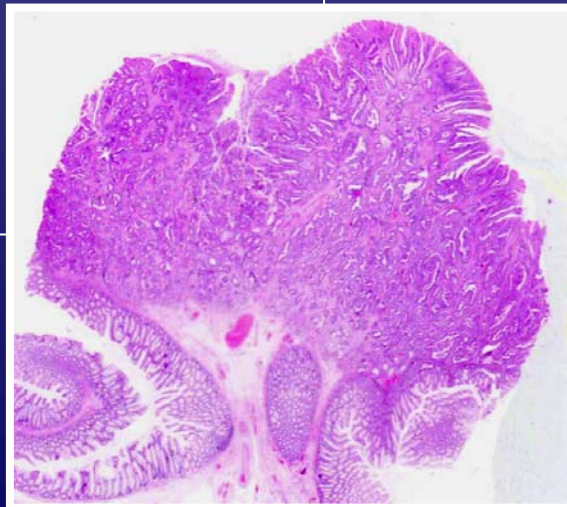
An argument against intramucosal colonic carcinoma is the fear in a screening programme of surgical overtreatment of early T1 carcinomas.

CANCERIZED ADENOMA : Assessment of the Metastatic Risk

- Carcinoma Grading
- Vascular Invasion
- Tumor Budding

+

- Microstaging



MINIMAL RISK
(0-0,7%)

LOW RISK
(8-18%)

HIGH RISK
(20-40%)

European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



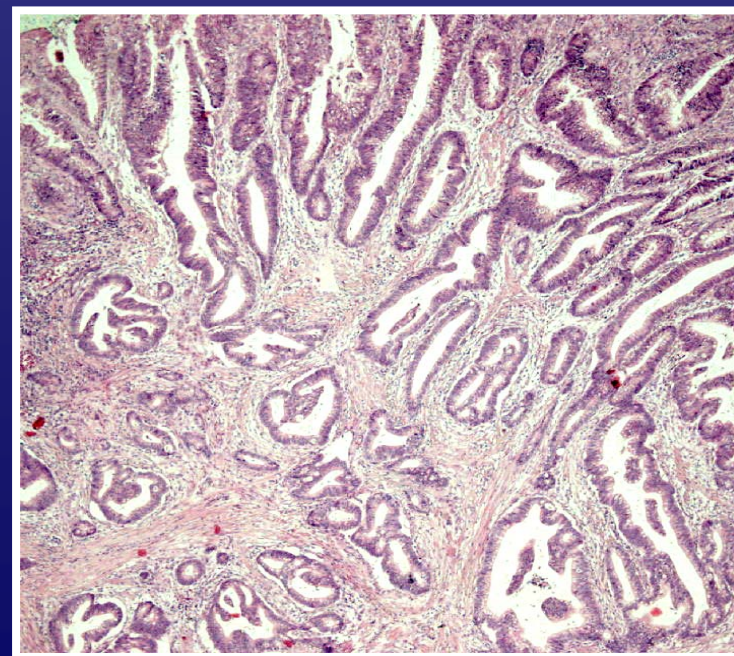
European Commission

pT1 Cancer Cancerized Adenoma

8.5.3.2 TUMOR GRADE

In the absence of good evidence we recommend that a grade of poor differentiation should be applied when **ANY area of the lesion** is considered to show poor differentiation.

Budding of the tumor cells at the front of invasion should not influence grading of the tumour.



European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening

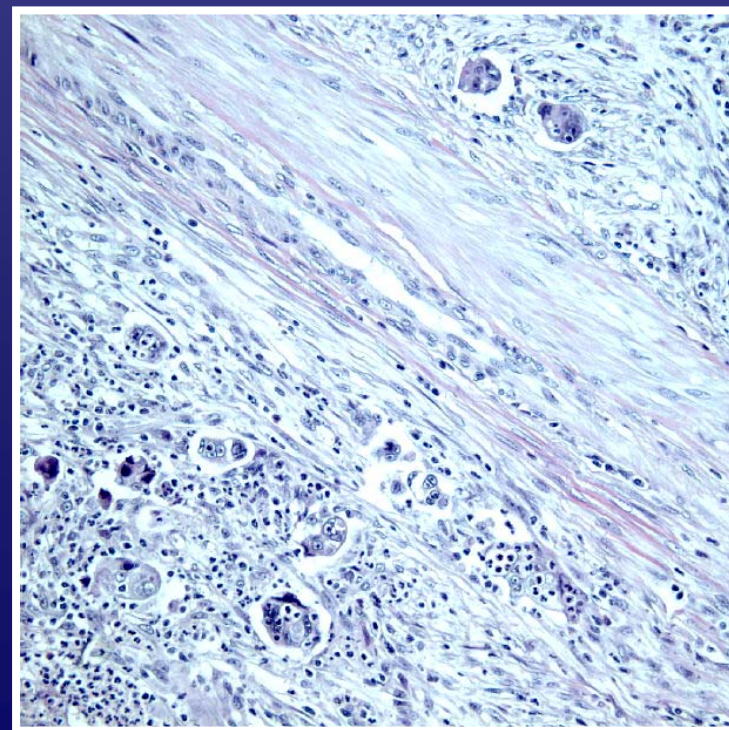


European Commission

pT1 Cancer Cancerized Adenoma

8.5.3.3 LYMPHOVASCULAR INVASION

Sometimes retraction artefact around tumour aggregates can make assessment uncertain, in which case this uncertainty should be recorded and the observation interpreted by the MDT in the light of any other adverse histological features. **At the moment there are no consistent data available on the additional use of immunohistochemistry.**



European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

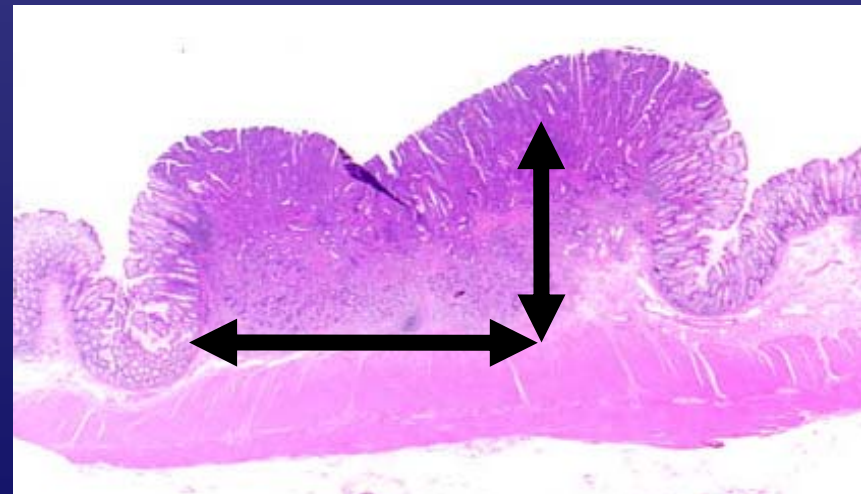
pT1 Cancer Cancerized Adenoma

8A.4.2 Substaging

Neither the Kikuchi (for sessile lesions) nor Haggitt (for polypoid tumors) are easy to use in practice. The depth and the width of invasion provides a more objective measure.

Each classification has advantages and disadvantages.

All three approaches need to be evaluated on large series from screening programmes to derive evidence-based recommendations.



European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening



European Commission

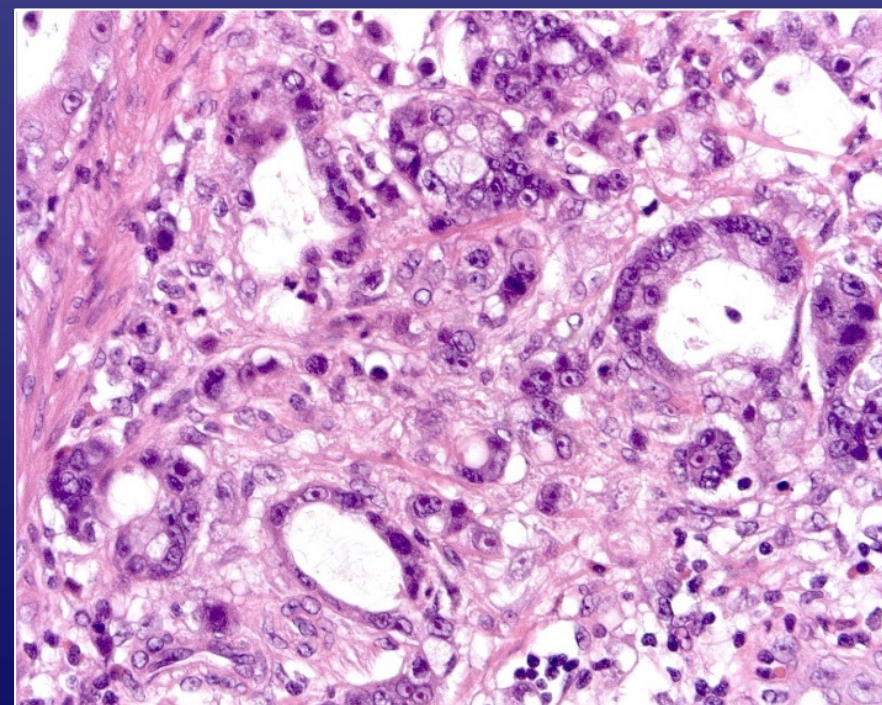
pT1 Cancer Cancerized Adenoma

8A.4.3 Budding

Budding describes the biological behaviour of the tumor at the front of invasion.

At this time evidence is lacking concerning reproducibility of tumour budding measurements.

We recommend to leave it to the pathologist in the local clinical setting to give this additional information in his written report with an explanatory comment



Focus on: CANCERIZED

Per le linee guida **europee**, valutazione budding **a discrezione del patologo**

Per **Regione Piemonte**, **va inserito** e impariamo ad usarlo per anticipare i tempi di comprensione significato biologico....

.....Quindi: Regione Piemonte batte EU 1/0