

DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA NEGLI SCREENING DEL CARCINOMA COLO-RETTALE: INDICAZIONI

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.
- 2) Il riscontro di lesioni di piccole dimensioni (ad. es.: polipi diminutivi/minimali, focolai di cripte aberranti) è evento di maggiore frequenza in corso di screening rispetto alle indagini endoscopiche espletate in popolazioni sintomatiche: effettivamente, il 70% circa delle lesioni biopsiate o asportate nel corso degli studi di fattibilità sono risultate essere di diametro inferiore ai 5 mm. (*Segnan and SCORE Working Group, 2002*). Assume pertanto rilevanza il corretto riconoscimento istopatologico delle lesioni diminutive a prevalente localizzazione rettale (polipi iperplastici, polipi transizionali, polipi a cappuccio, lesioni SURS) e la corretta applicazione anche nei piccoli campi microscopici disponibili dei criteri morfologici identificativi delle lesioni e/o dei caratteri di rischio cruciali per la transizione I° - II° Livello di indagine (ad es.: architettura villosa).

NOTIZIE CLINICHE

Dati anagrafici completi, storia personale e familiare di malattia neoplastica del grosso intestino. Quadro endoscopico analitico e procedura endoscopica: 1) Biopsia (su mucosa piana o formazione poliposa); 2) Polipectomia endoscopica ; 3) Polipectomia endoscopica frazionata

TRATTAMENTO DEI REPERTI (“Handling”)

Tutte le lesioni asportate o i frustoli corrispondenti a biopsie vengono inviati al Laboratorio di Anatomia Patologica fissate in formalina tamponata al 10%. Le formazioni polipose diminutive/minimali (< 0,5 cm) saranno, a cura dello staff di Endoscopia, previamente appoggiate su supporto rigido con la faccia corrispondente alla superficie di exeresi. L’Endoscopista seleziona tra i polipi > 0,5 cm quelli con caratteristiche (polipi semipedunculati, pedunculati con peduncolo < di 0,3 cm, etc) che presumibilmente rendono difficile la identificazione della base di resezione dopo fissazione e provvede alla marcatura della stessa mediante trasfissione con idoneo repere o con inchiostro di china.

Le dimensioni del polipo vengono definite dal maggior diametro e, se significativi, dai due diametri minori, escludendo dalle misurazioni i segmenti pertinenti al peduncolo.

Un prelievo para-centrale (comprensivo del piano medio-sagittale del polipo) con separazione delle due calotte laterali dalla parte centrale garantisce la valutazione su ampia superficie della interfaccia tra tessuto epiteliale ed asse vasculo-stromale comprensivo della sottomucosa. La settorializzazione della sezione para-centrale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere compresi in un'unica inclusione. Ulteriori prelievi paralleli a quello para-centrale ogni 2 mm (sezioni "paramediane" progressivamente contrassegnate) con inclusione finale del tessuto residuo delle calotte laterali.

DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA

Definizione di Istotipo (polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso). Per la definizione di istotipo è prerequisite irrinunciabile la polipectomia endoscopica completa: prelievi biotici, anche multipli, della testa del polipo o la frammentazione della lesione (anche se con un volume tissutale complessivo quantitativamente adeguato) non consentono la sicura definizione di istotipo, l'attendibile valutazione del grado di displasia o dell'architettura e, soprattutto, la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi del campione in esame (es: "Frammenti di tessuto adenomatoso ad esclusiva/prevalente architettura villosa, con displasia di basso grado")

Polipo Adenomatoso (Adenoma): Architettura. La rigorosa valutazione degli aspetti istologici architetturali è finalizzata al riconoscimento di una significativa componente villosa, essendo tale tipo di architettura correlata (oltrechè al potenziale di trasformazione maligna del polipo) al rischio di lesioni neoplastiche sincrone o metacrone ("Advanced Neoplasia", *Imperatore et al.*, 2000) e criterio di accesso al II° Livello nella maggior parte dei programmi di screening in corso.

Adenoma Tubulare: > 80% architettura tubulare

Villoso: > 80% architettura villosa

Tubulo-Villoso: ciascuna delle due componenti < 80%

Tutte le configurazioni morfologiche dei villi (digitiforme, foliaceo) qualificano l'architettura villosa dell'adenoma.

Polipo Adenomatoso (Adenoma): Displasia. In ragione della scarsa riproducibilità della distinzione morfologica tra displasia lieve e moderata (*Fenoglio-Preiser, 2001*) e delle analogie nelle caratteristiche fenotipiche e biologiche tra le due forme, è ragionevole il loro accorpamento in "Displasia di Basso Grado", riservando alla sola displasia grave o severa l'Alto Grado. Aspetti

esasperati della displasia di alto grado vengono talora riportate come “Carcinoma in Situ”. L’infiltrazione neoplastica della tonaca propria e/o dei fasci della muscularis mucosae (senza superamento ed invasione della sottomucosa) viene da molti patologi riferita come “Carcinoma Intramucoso del Colon”. Dal punto di vista istologico entrambe le definizioni sono corrette (Terry, Fenoglio-Preiser 2002), ma siccome il carcinoma in situ e, nella fattispecie del grosso intestino, anche il carcinoma intramucoso sono privi di potenzialità metastatica, se ne sconsiglia l’uso nel referto finale, comprendendo entrambe le lesioni nell’ambito della displasia di alto grado.

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

Adenomi Cancerizzati. Tale dizione è riservata agli adenomi in cui può essere inequivocabilmente accertata l’infiltrazione della sottomucosa attraverso il superamento completo della muscularis mucosae da parte di tessuto neoplastico. E’ la forma più precoce di carcinoma coloretale (pT1 sec. TNM), dotata di potenziale metastatico linfonodale variabile (8-37%) (Coverlizza, Risio, Fenoglio-Preider, 1989) associato ai seguenti parametri istologici che, orientando la programmazione delle successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico), devono essere esplicitati nel referto istologico:

1) GRADO ISTOLOGICO DI DIFFERENZIAZIONE DEL CARCINOMA (G 1 e G 2 – Basso Grado – vs G. 3 – Alto Grado-). Eventuale componente anaplastica, anche minima, equivalente a G4.

2) EMBOLIZZAZIONE NEOPLASTICA (linfatica o venosa): assente, focale, discreta, massiva.

3) “BUDDING” TUMORALE. Descrive la presenza di cellule di carcinoma isolate o disposti in gruppi di meno di 5 elementi nello stroma del margine di avanzamento tumorale: basso grado (0-9 focolai di budding ad un ingrandimento 250x) vs alto grado (10 o più focolai a 250x). (Ueno et al, 2002)

4) STATO DEL MARGINE DI RESEZIONE ENDOSCOPICA. Positivo quando si identifichino cellule di carcinoma a meno di 1 mm dal margine, o entro la banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa (Cooper et al, 1998).

5) MICROSTADIAZIONE:

- Rapporto Percentuale Tessuto Adenomatoso / Adenocarcinoma: valutazione quantitativa del rapporto percentuale tra tessuto adenomatoso e carcinomatoso (lesioni con piccoli volumi di carcinoma invasivo hanno potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo).

- Livello di infiltrazione del peduncolo (terzo superficiale-medio-profondo, Livelli di Haggitt) (*Haggitt et al, 1985*) e di invasione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili (sm1, sm2, sm3) (*Kikuchi et al, 1995*)
- Misurazione microscopica (micron) della massima profondità ed ampiezza di invasione del carcinoma

La presenza di almeno uno dei parametri istologici 1-4 caratterizza l'adenoma cancerizzato ad alto rischio di progressione neoplastica. La microstadiazione consente di evidenziare, nell'ambito delle lesioni a basso rischio, un sottogruppo di adenomi cancerizzati in cui il potenziale metastatico linfonodale è prossimo allo zero: profondità di invasione < 300 micron (*Kikuchi et al, 1995*); profondità di invasione < 2000 micron associato ad ampiezza massima < 4000 micron in assenza di budding tumorale (*Ueno et al, 2004*).

Forme inusuali di carcinoma coloretale precoce (de novo carcinoma, flat carcinoma, diminutive polypoid carcinoma, signet-ring cell carcinoma in adenoma) potranno essere singolarmente valutate da un panel di patologi in ambito GISCoR.

Polipi Misti, Polipi Serrati. Lesioni polipose caratterizzate da commistione di cripte iperplastiche ed adenomatose (polipi misti, iperplastico-adenomatosi) e polipi con cripte ad architettura iperplastica, serrata, tappezzate con varia estensione da epitelio displastico, in sede prossimale al sigma-retto, dimensioni > 1 cm (polipi serrati) daranno origine a diagnosi specifiche (*Torlakovic et al, 2003*) ma, ai fini delle procedure di screening, saranno comparati agli adenomi in termini di estensione e grado della displasia.

Focolai di Cripte Aberranti (ACF). Si ritiene utile, per le implicazioni morfo- e tumorigenetiche attualmente riferite a tali lesioni, la segnalazione di ACF occorrenti nel materiale biptico di screening, anche con l'uso di terminologia (Microadenoma, sino a 5 cripte adenomatose) più usuale nella patologia umana. Non si ritiene di annoverare tra i criteri diagnostici minimi la necessità di identificare le ACF di tipo non-displastico, sia per le oggettive incertezze nell'inquadramento nosografico di tali microlesioni, sia per la mancanza, allo stato attuale delle conoscenze, di un loro diretto coinvolgimento nella tumorigenesi colo-rettale.

Refertazione Informatizzata Analitica (Scheda Diagnostica)

Non si ravvisa, in questa fase di attività di screening, il razionale e la necessità di una scheda informatica di diagnosi istopatologica analitica dedicata alle biopsie derivanti da attività di screening, se non già in uso routinario nei SAIPC coinvolti in tale attività.

Seconda Opinione, Discordanza Diagnostica, Formazione.

Nell'ambito dei programmi di screening si ritiene raccomandabile prevedere la revisione da parte di un secondo patologo dei soli casi di adenoma cancerizzato, prima di decidere il tipo di trattamento, anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento (*Kronz, 1999; Tumori del Colon-retto, Linee Guida Regione Piemonte, 2001*).

Auspicabile l'organizzazione di incontri periodici di discussione e riesame della casistica con l'obiettivo di verificare ed aggiornare gli standard di diagnosi riguardo ai parametri istologici degli adenomi (architettura e grado di displasia) strategici nello screening del carcinoma del colon-retto, a mente il reiterato riscontro di alti valori di disaccordo diagnostico interosservatori (*Jensen 1985; Terry, Fenoglio-Preiser, 2002*).

Costi e Risorse

E' stata condotta da parte del CPO Piemonte un'analisi dei principali costi delle prestazioni erogate nell'ambito del programma pilota torinese di screening del cancro coloretale (dati in corso di pubblicazione). Per gli esami istologici, è stato valutato il costo medio (39.9 Euro) dell'analisi di ciascun polipo (inclusivo dei costi del personale – tecnico, medico e amministrativo), assumendo la distribuzione per tipo istologico e dimensioni dei polipi asportati nello studio SCORE2 e le modalità di trattamento del polipo previste dalla linee guida dei patologi del programma di Torino. In considerazione dell'incidenza dei polipi asportati ed esaminati nel corso del programma pilota, tale costo corrisponde alla disponibilità, a favore dell'Unità di Anatomia Patologica, del 10% circa delle risorse destinate all'Unità di Endoscopia per ognuna delle persone esaminate a seguito di invito in corso di screening.