

**GISCoR**

gruppo italiano screening colorettaie

**XII CONGRESSO  
NAZIONALE 2017**

7-8 Novembre 2017

**CORSO PRE-CONGRESSO**

7 Novembre 2017

# Morfologia ed immunofenotipo del carcinoma colorettaie eredofamiliare

**Dott.ssa Rossella Fante**  
**SC Anatomia Patologia ASST Mantova**



Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Mantova

# WHO

Syndrome	Gene (chromosome)	MIM No.
<b>Autosomal dominant inheritable colorectal carcinoma</b>		
<i>No or few adenomatous polyps</i> Lynch syndrome <sup>a,b</sup>	<i>MLH1</i> (3p21–p23), <i>MSH2</i> (2p21), <i>MSH6</i> (2p21), <i>PMS2</i> (7p22)	120435
<i>Adenomatous polyps</i> Familial adenomatous polyposis (FAP) <sup>a</sup> and attenuated FAP (AFAP)	<i>APC</i> (5q21–q22)	175100
<i>Hamartomatous / mixed / hyperplastic polyps</i>		
Peutz-Jeghers syndrome (PJS)	<i>LKB1/STK11</i> (19p13.3)	175200
Juvenile polyposis syndrome (JPS)	<i>SMAD4</i> (18q21.1) <i>BMPR1A</i> (10q22.3)	174900
Hereditary haemorrhagic telangiectasia syndrome (HHT) <sup>c</sup>	<i>ENG</i> (9q33–q34.1), <i>ACVRL1</i> (12q11–q14)	187300
Hyperplastic polyposis syndrome (HPS) <sup>c</sup>	<i>MUTYH</i> (1p34.1; autosomal recessive), <i>MBD4</i> (3q21.3)	Unassigned
Hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) <sup>c</sup>	<i>CRAC1</i> (15q13–q21)	601228
PTEN hamartoma syndrome (Cowden syndrome/ Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndromes) <sup>c</sup>	<i>PTEN</i> (10q23)	158350/153480
Birt-Hogg-Dube syndrome <sup>c</sup>	<i>FLCN</i> (17p11.2)	135150
<b>Autosomal recessive inheritable colorectal carcinoma</b>		
<i>Adenomatous, serrated adenomas and hyperplastic polyps</i> MUTYH-associated polyposis (MAP) <sup>b</sup>	<i>MUTYH</i> (1p34.1)	608456
<sup>a</sup> Turcot syndrome is a variant of Lynch syndrome, or FAP with brain tumours. <sup>b</sup> Muir-Torre syndrome is a variant of Lynch syndrome, or MAP with sebaceous gland tumours. <sup>c</sup> Risk of colorectal carcinoma is not clear.		

# CARCINOMA COLORETTALE EREDOFAMILIARE

La diagnosi si raggiunge con il contributo congiunto di:

Medico di libera scelta

Endoscopista

Chirurgo

Oncologo

Altri specialisti

Genetista

Patologo

Biologo molecolare

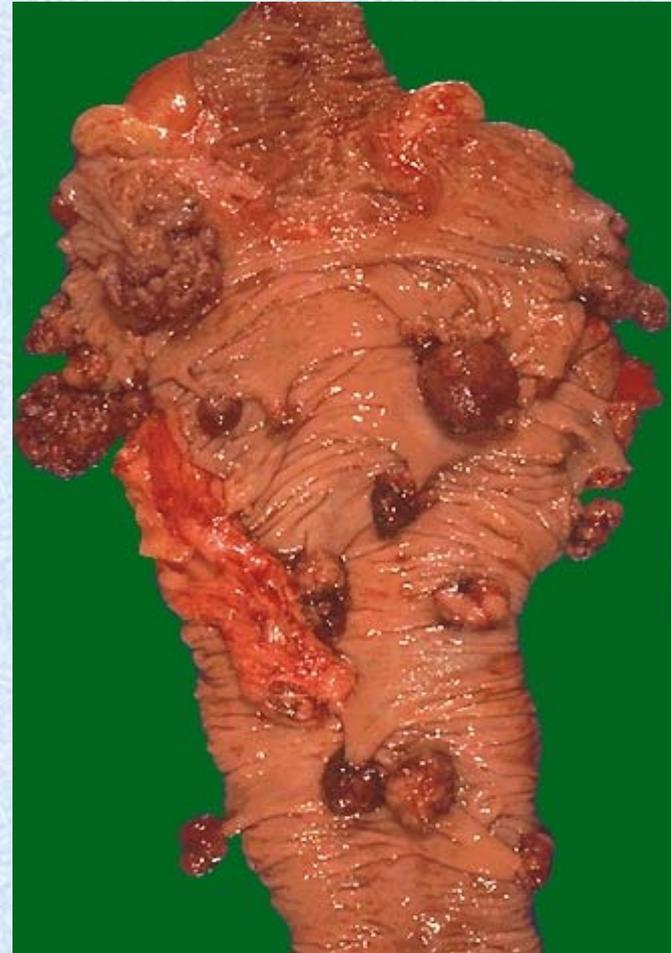
**PUO' IL PATOLOGO OFFRIRE UN  
CONTRIBUTO O UN SUGGERIMENTO  
DIAGNOSTICO DALL'ESAME DEI CASI DI  
ROUTINE?**

# PARAMETRI DA TENERE IN CONSIDERAZIONE

- SEDE
- ETA'
- SESSO
- NEOPLASIE EPITELIALI COLICHE E DELL'APPARATO DIGERENTE SINCRONE O METACRONE (archivio informatizzato)
- TUMORI IN ALTRE SEDI CONTEMPLATI DALLA SINDROME (e rari nella popolazione generale)
- ESAME MACROSCOPICO
- ESAME MICROSCOPICO

# ESAME MACROSCOPICO

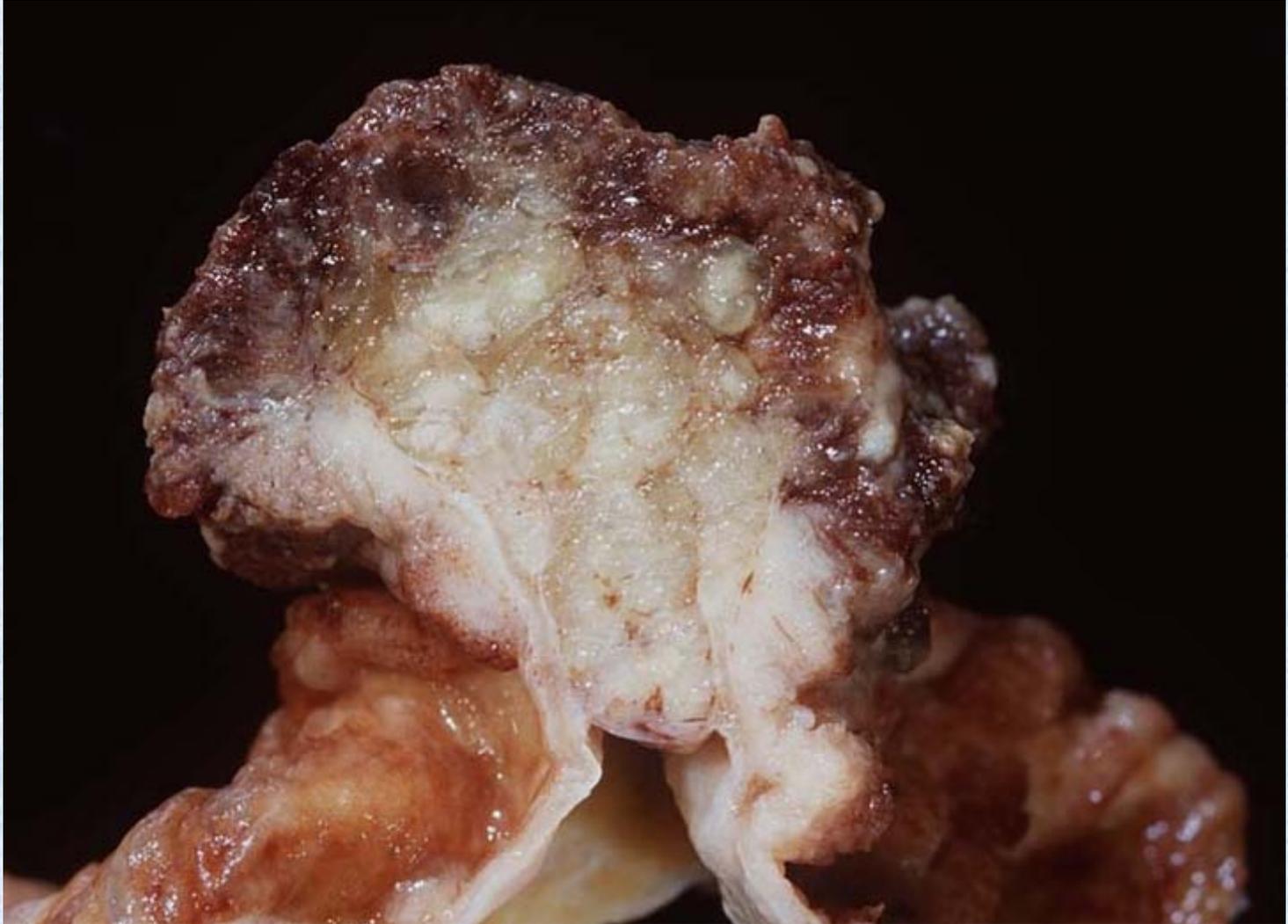
FAP e AAP (AFAP o MAP)



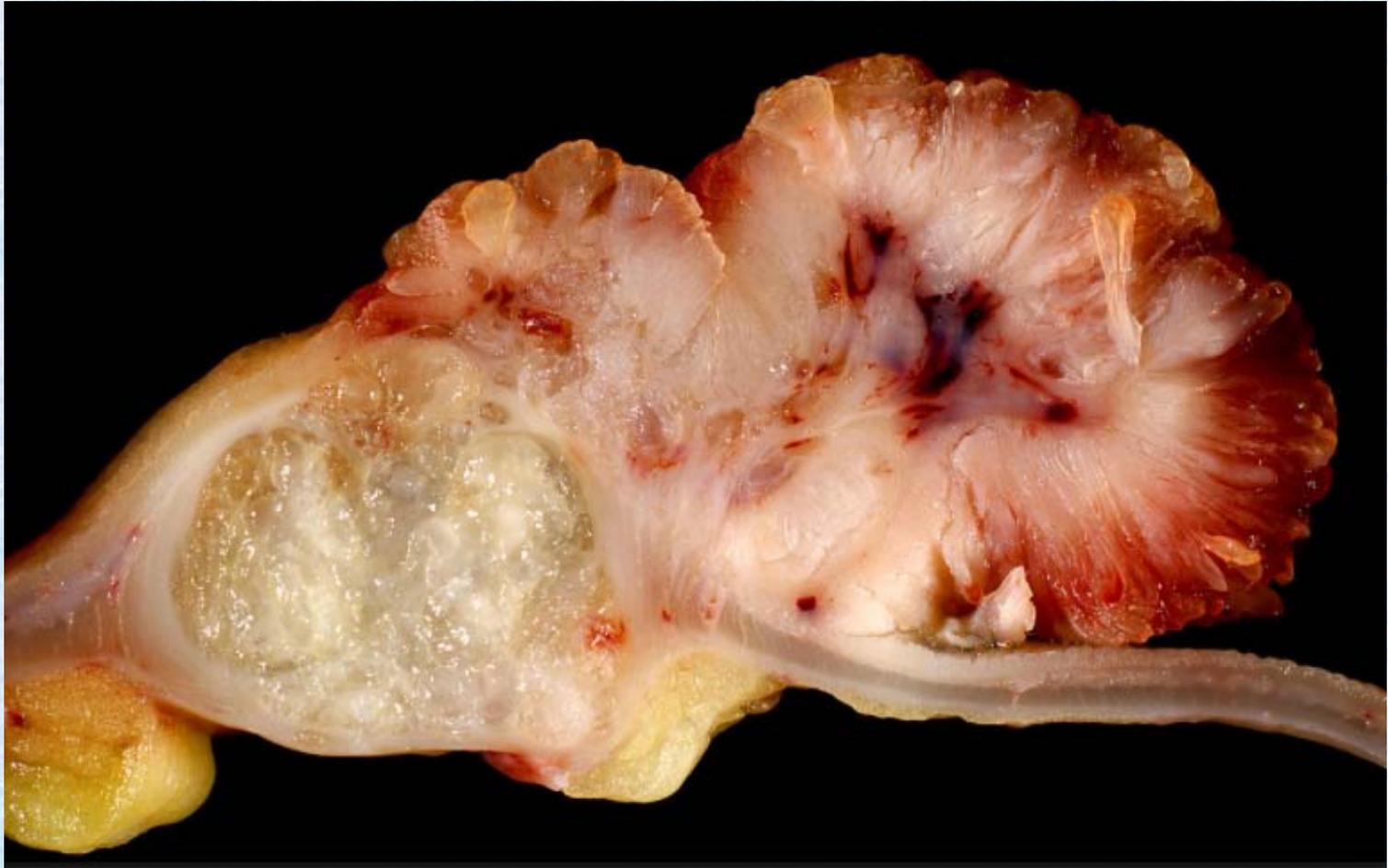
# POLIPI

- ADENOMI
- POLIPI CANCERIZZATI
  - ADENOCARCINOMI
  - POLIPI IPERPLASTICI
    - POLIPI SERRATI
    - POLIPI MISTI
- POLIPI AMARTOMATOSI

# ESAME MACROSCOPICO



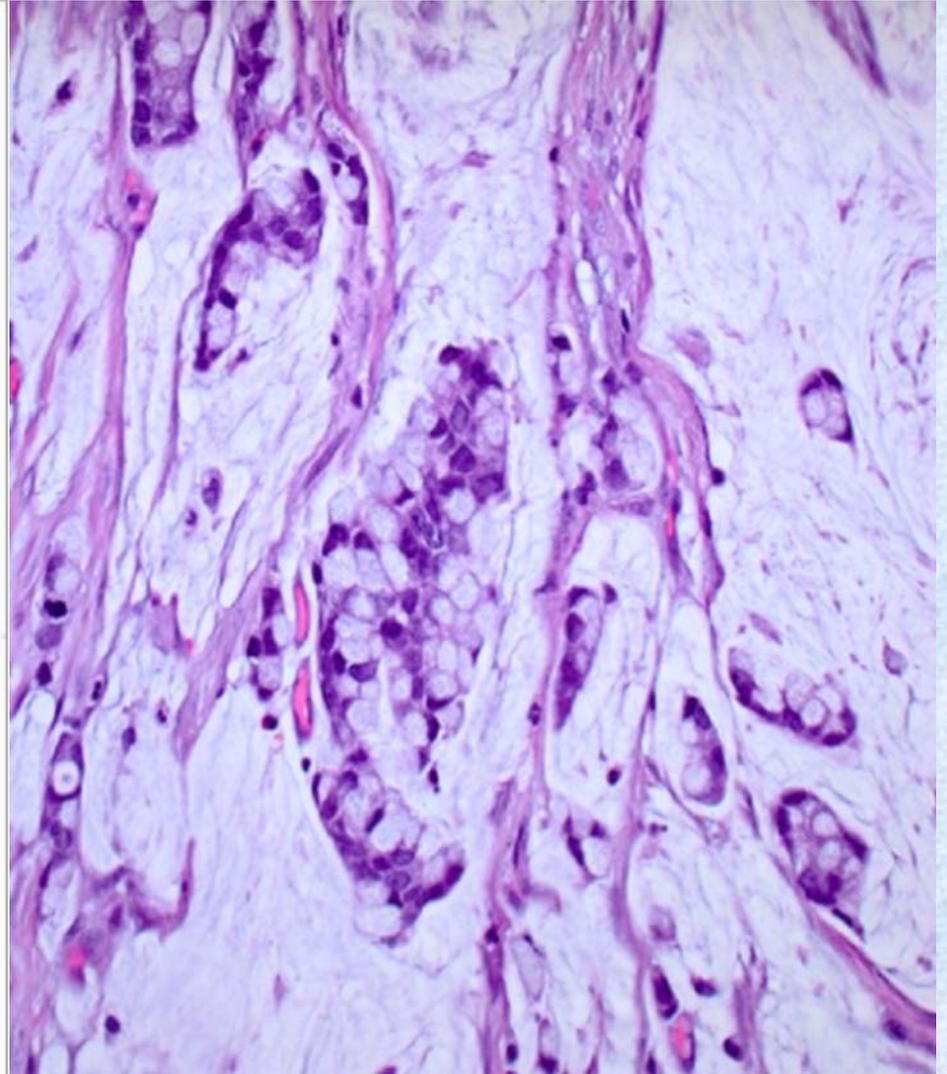
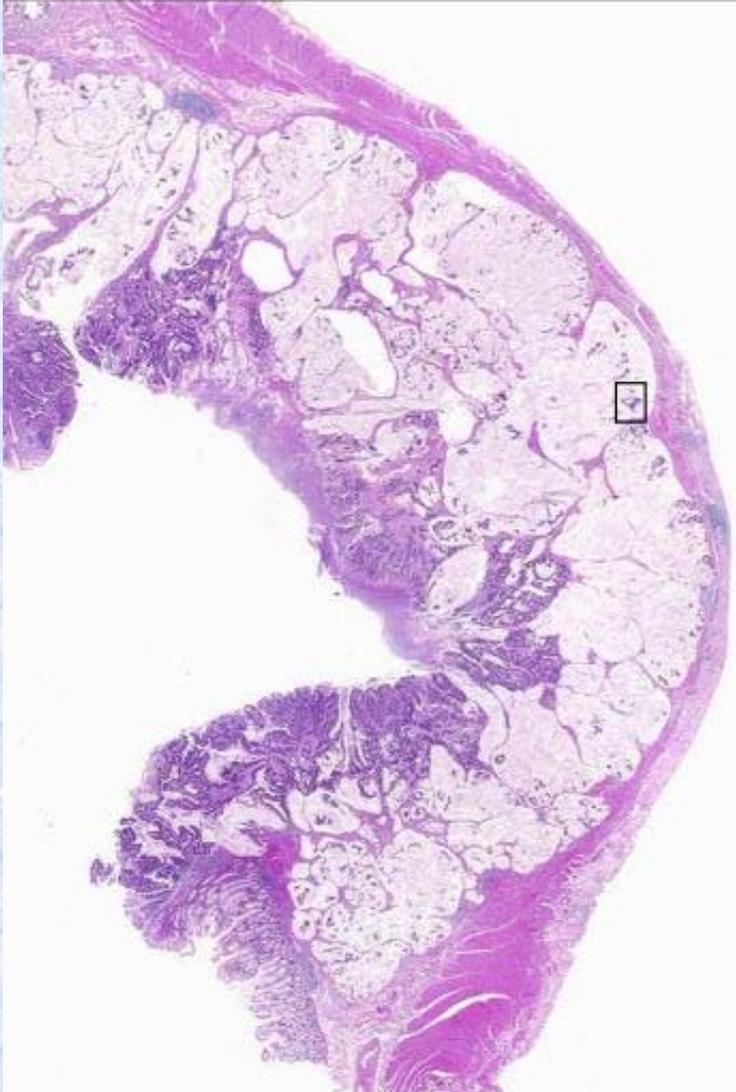
# ESAME MACROSCOPICO



# ESAME MICROSCOPICO

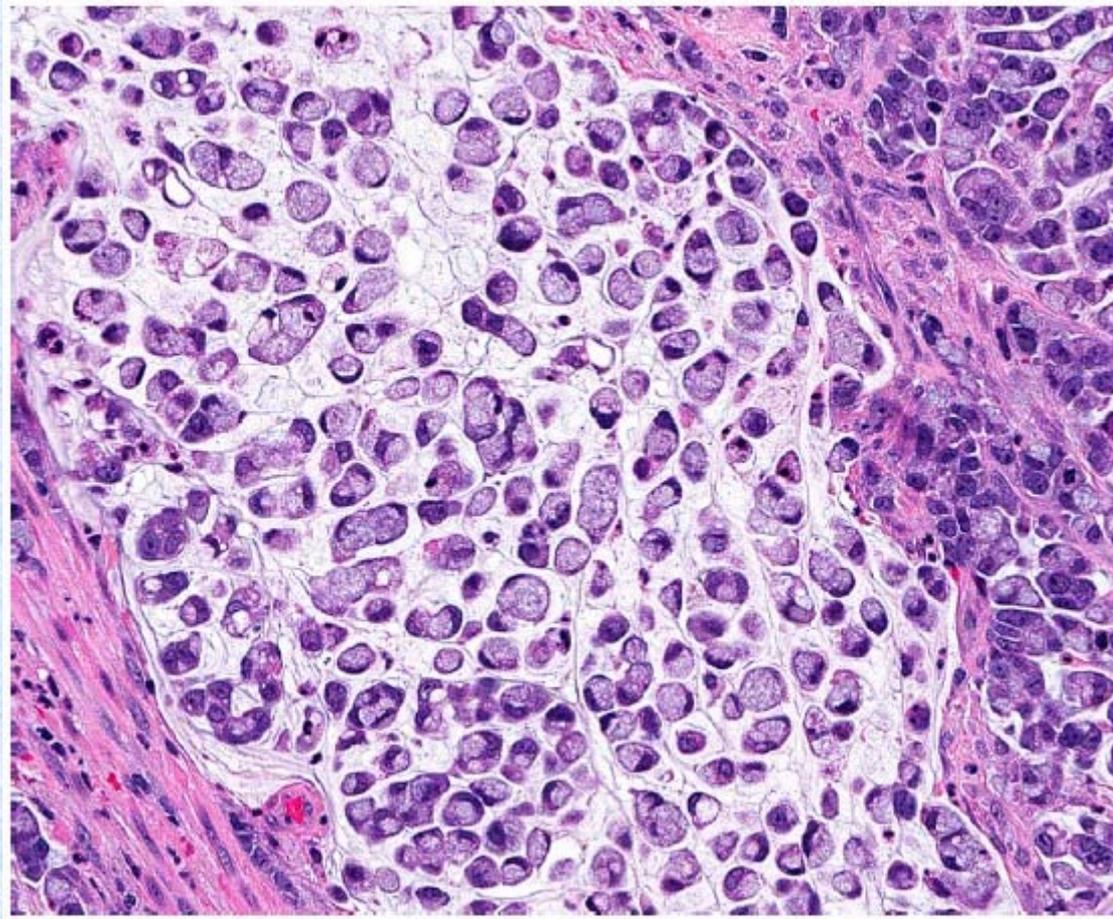
Adenocarcinoma mucinoso.

Mucine extracellulari ed intracellulari

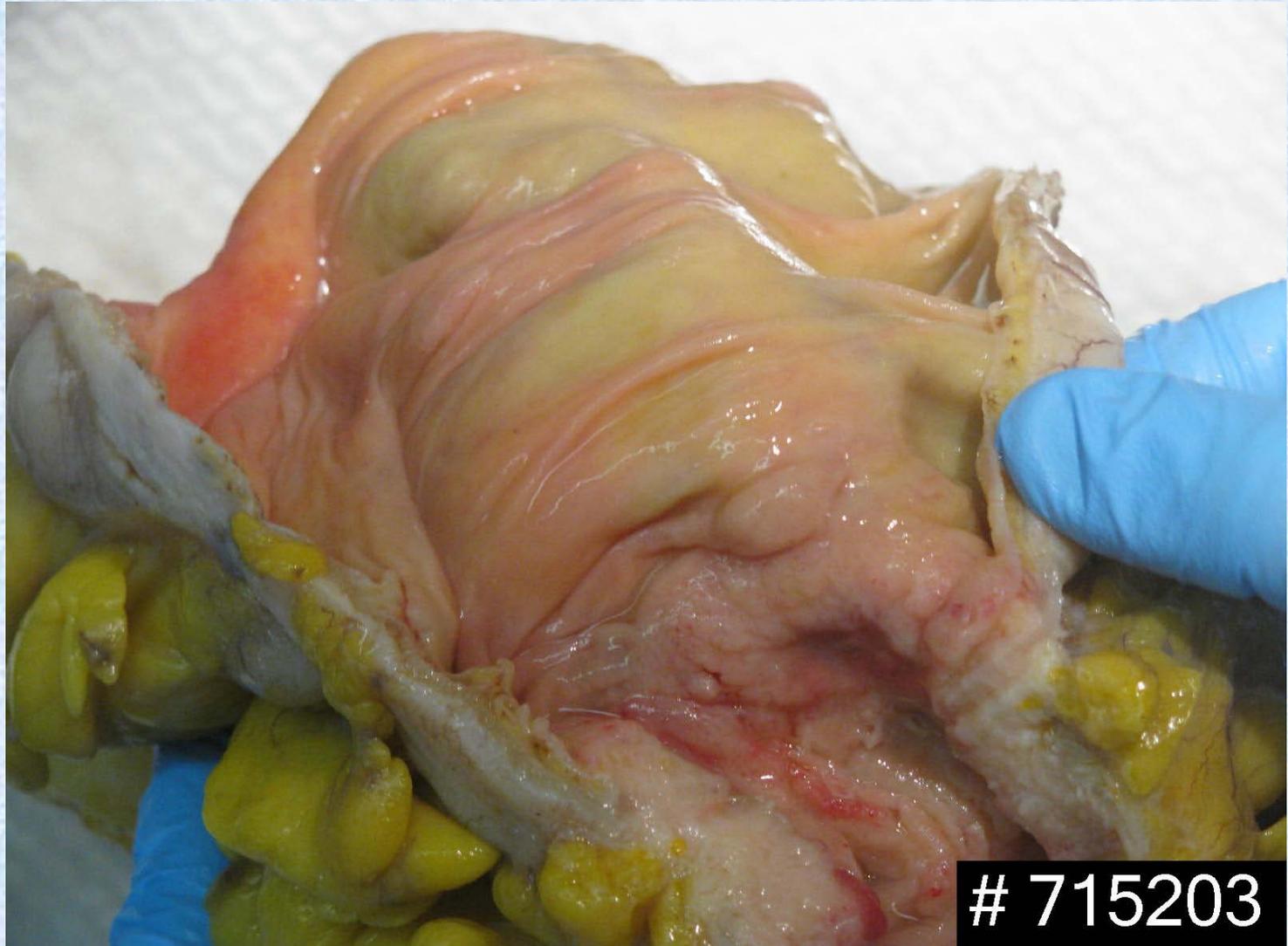


# ESAME MICROSCOPICO

Carcinoma a cellule ad anello con castone: più del 50% del tumore

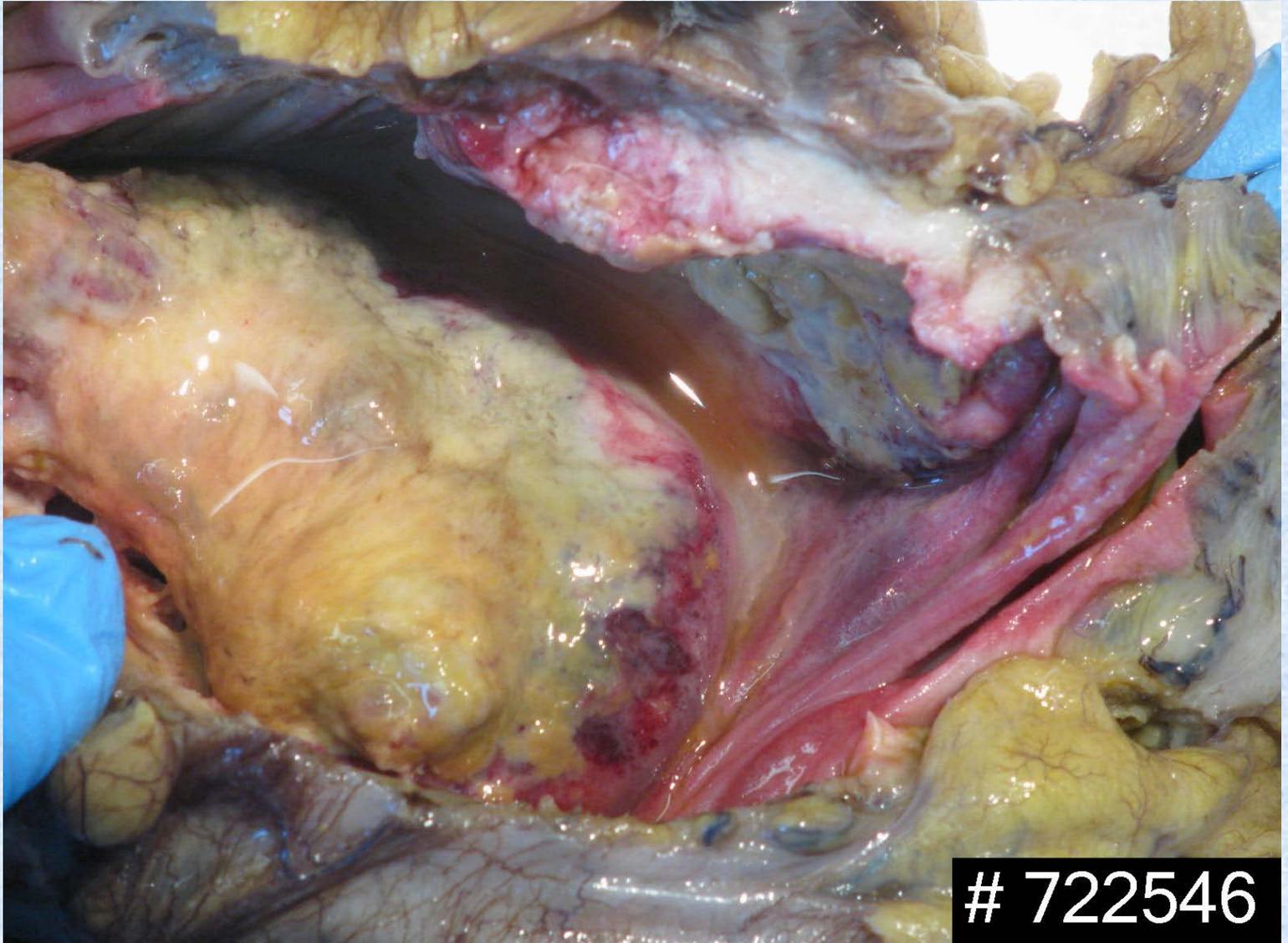


# ESAME MACROSCOPICO: ISTOTIPO?



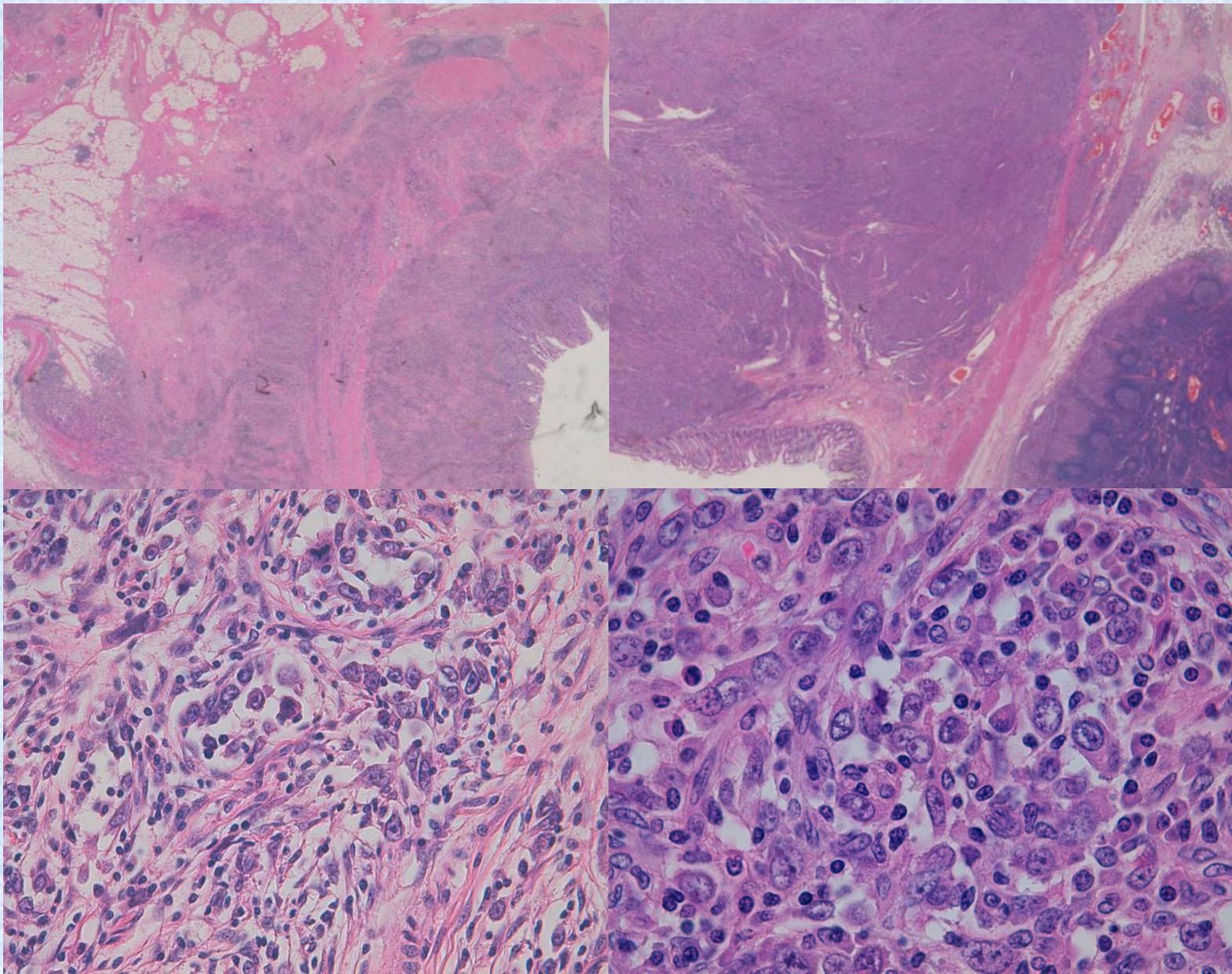
# 715203

# ESAME MACROSCOPICO: ISTOTIPO?

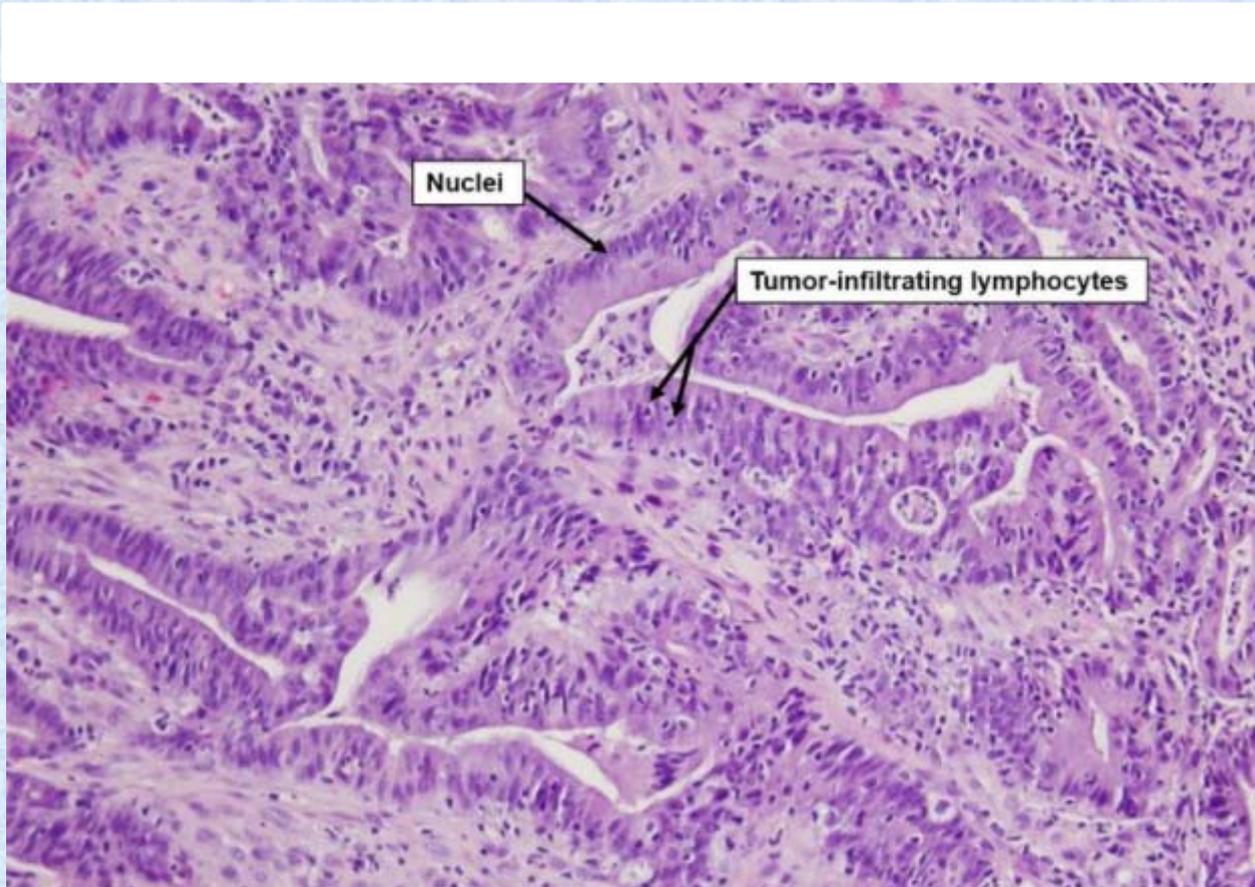


# 722546

# ESAME MICROSCOPICO: Carcinoma midollare ed Infiltrato infiammatorio peri-tumorale Crohn-like



**INFILTRATO LINFOCITARIO INTRA-TUMORALE:**  
caratteristica istopatologica suggestiva di neoplasia con  
instabilità microsatellitare, al di là dell'istotipo e del grading



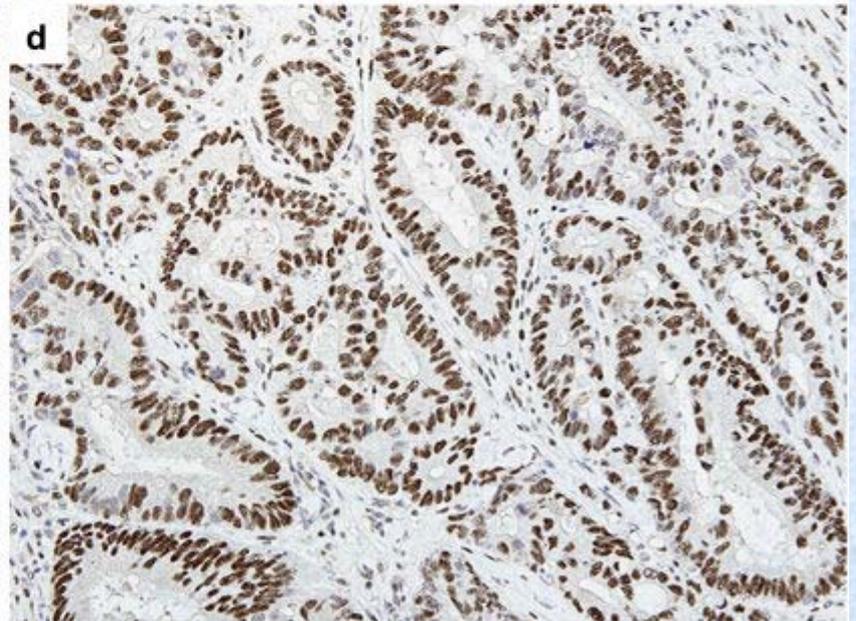
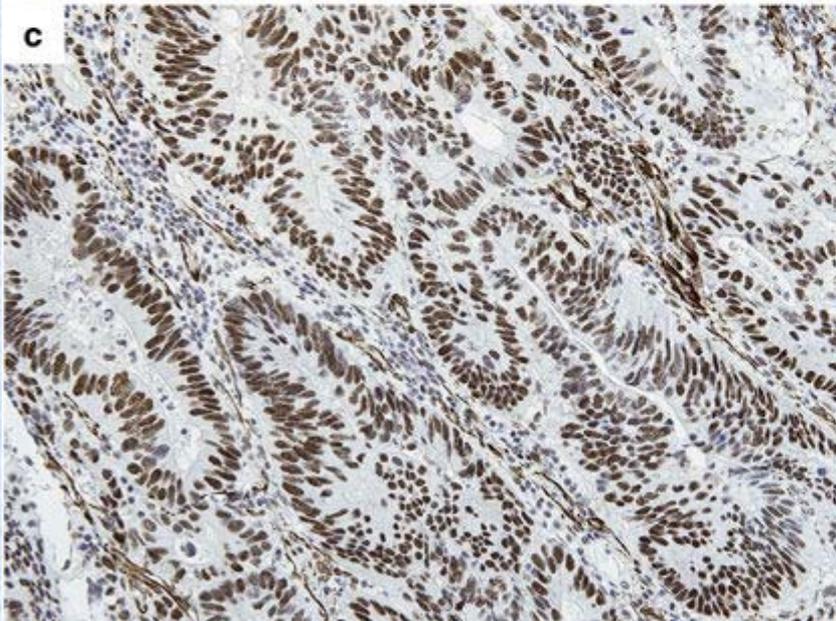
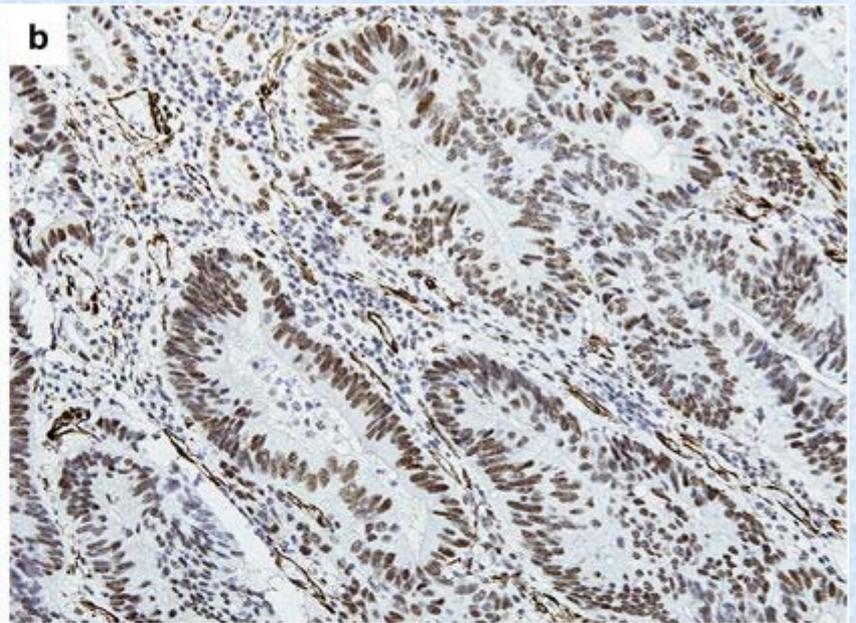
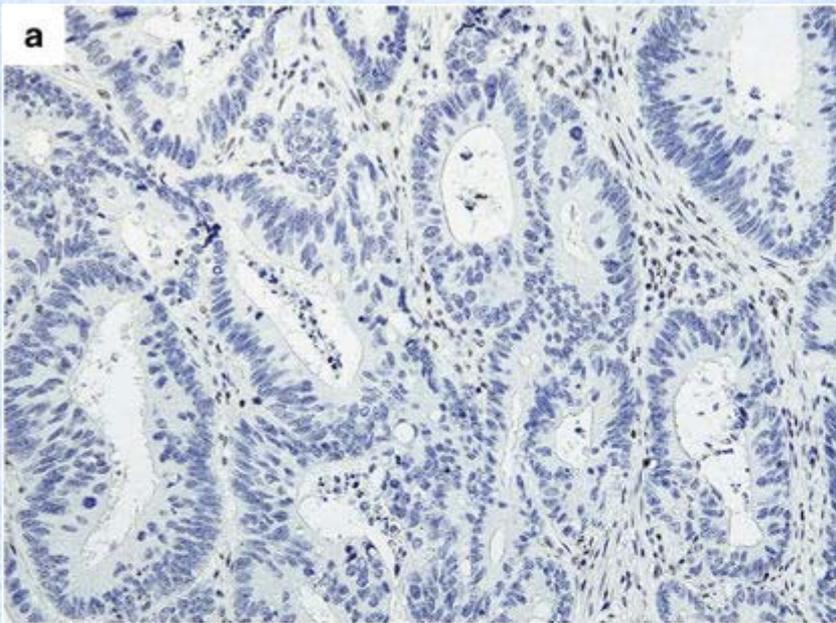
# RUOLO DELLA IMMUNOISTOCHEMICA NELLO SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE EREDO-FAMILIARE

La valutazione dei parametri biologici con significato prognostico-predittivo riguarda l'identificazione di alterazioni dei geni del mis-match repairing (MMR) e la valutazione dello stato mutazionale di RAS e BRAF.

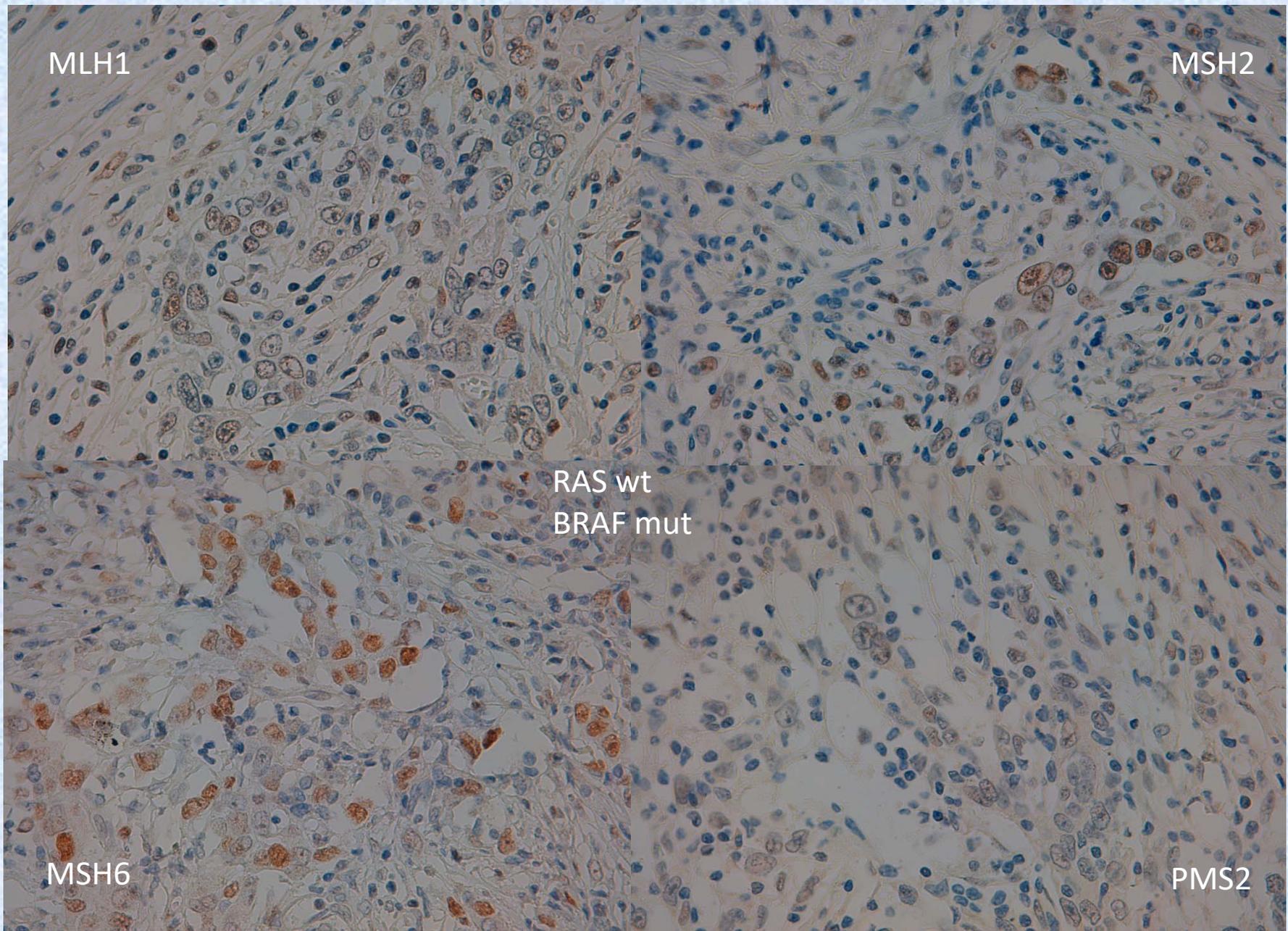
Per quanto riguarda l'identificazione di pazienti portatori di alterazioni dei geni MMR si raccomanda l'analisi immunocistochimica per MSI: su tutti i carcinomi invasivi va pertanto effettuata indagine immunocistochimica per MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Tale valutazione persegue due scopi entrambi importanti in senso prognostico-predittivo:

- la valutazione combinata per MLH1 e MSH2 ha dimostrato di avere una sensibilità del 92% e una specificità del 100% nell'identificazione dei tumori correlati all'instabilità microsatellitare.
- la perdita di MSH2 e/o di MSH6, così come la perdita isolata di PMS2 sono fortemente suggestive per sindrome di Lynch (vedi nota 2).



Adenocarcinoma colico di basso grado PMS2 (a) MLH1 (b), MSH2 (c) MSH6 (d)



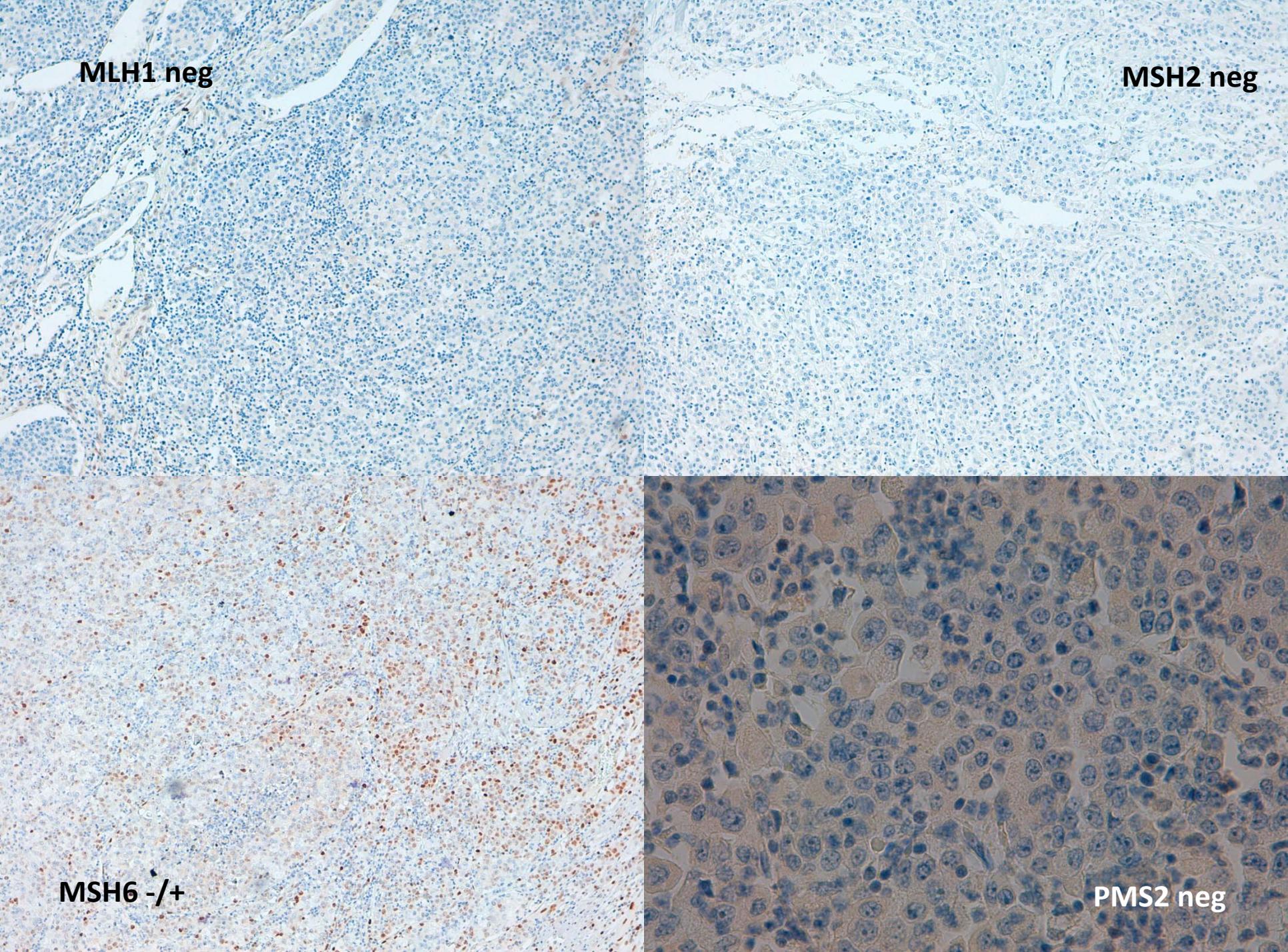
Carcinoma midollare, sporadico, MSI-H

**MLH1 neg**

**MSH2 neg**

**MSH6 -/+**

**PMS2 neg**



A) Carcinoma midollare MLH-1 -

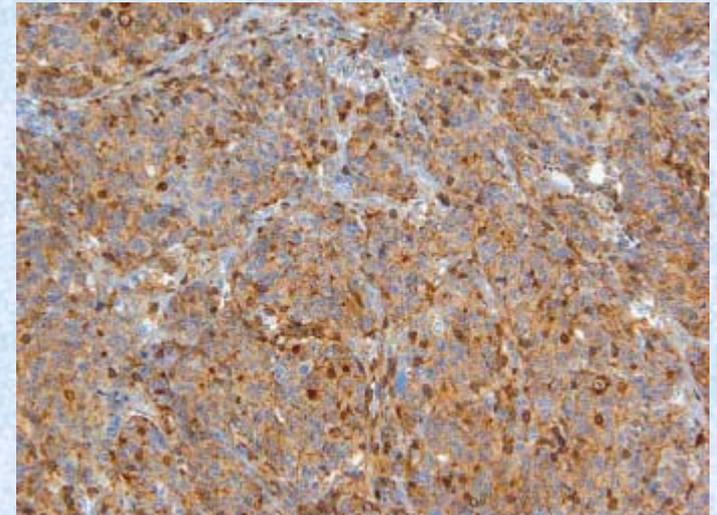
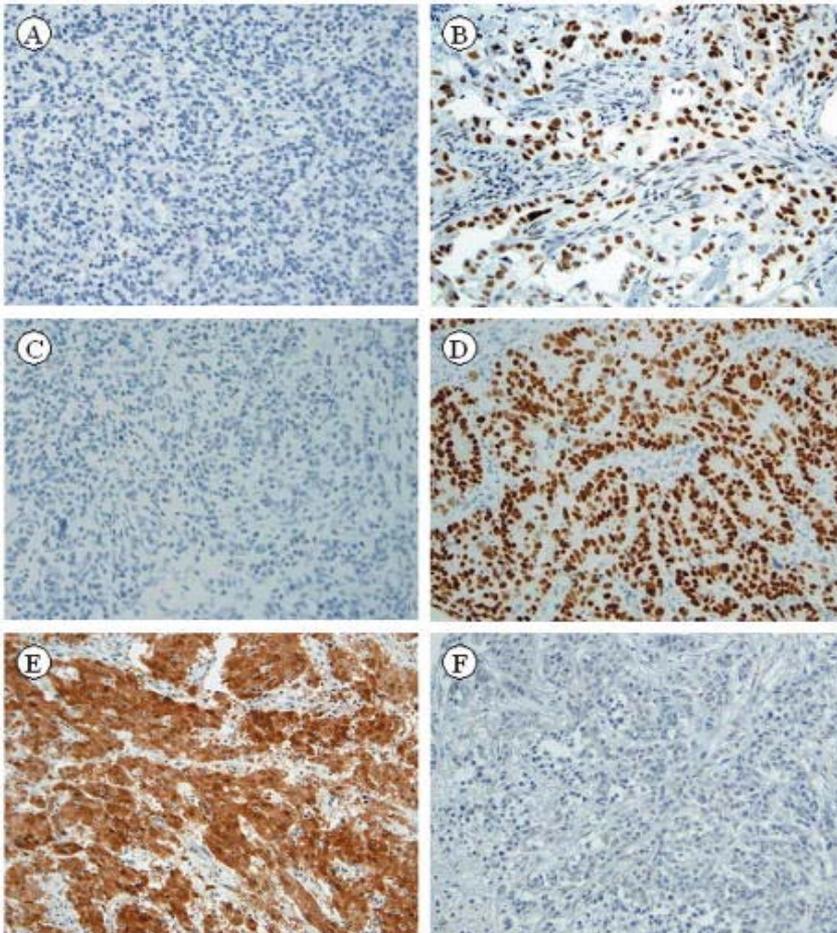
C) Carcinoma midollare CDX2-

E) Carcinoma midollare Calretinina +

B) Carcinoma di alto grado MLH1 +

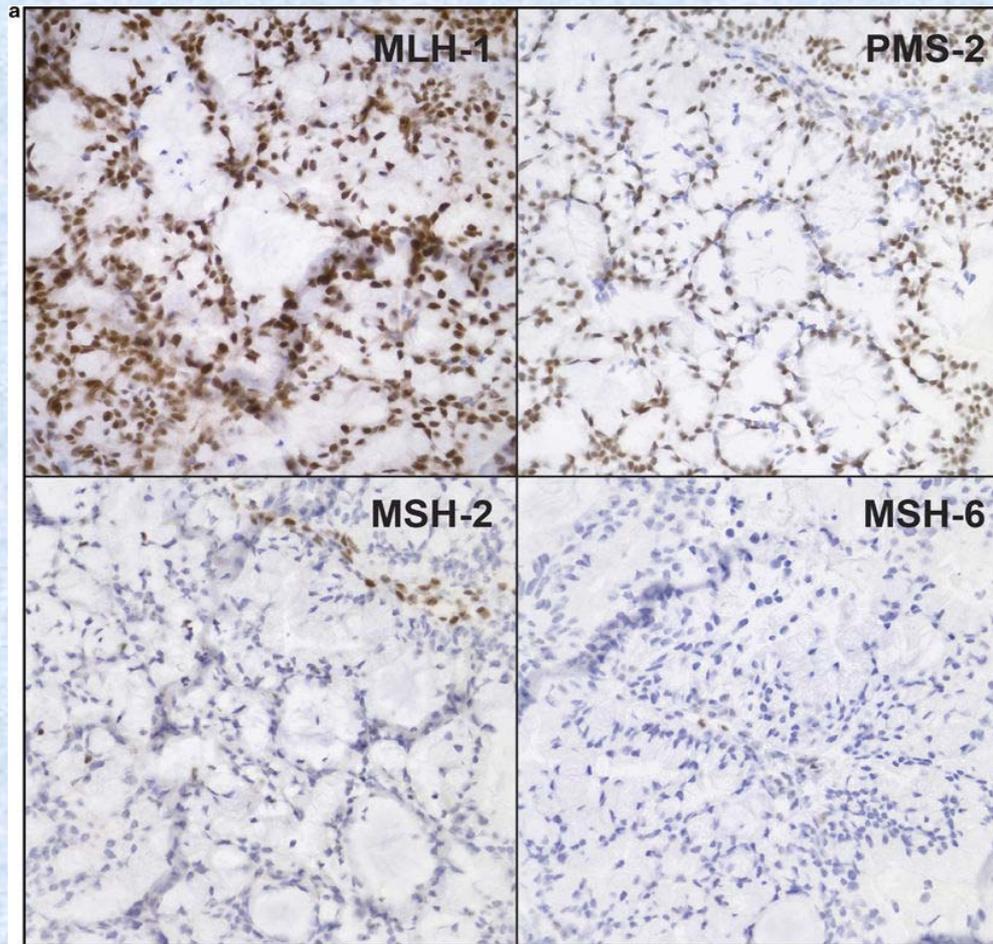
D) Carcinoma di alto grado CDX2 +

F) Carcinoma di alto grado Calretinina -



PD-L1 + in carcinoma di alto grado  
con infiltrato linfocitario intra-  
tumorale

# SI PUO' PENSARE AD UNO SCREENING A PARTIRE DA QUI?



Adenocarcinoma dell'endometrio in S. di Lynch

# ANALISI DELLE PROTEINE MMR IN 114 CASI CONSECUTIVI (MN)

PROTEINA	PROTEINA	NUMERO CASI
MLH1 -	PMS2 -	20
MLH1 -		2
MSH2 -	MSH6 -	3
MSH6 -		2
PMS2-		1

28 casi con alterata espressione delle proteine MMR (24%)

20 donne (71%) 8 uomini (29%)

# POLIPOSI SERRATA



# POLIPOSI SERRATA

Tipo 2: polipi iperplastici (microvescicolari MVHP) multipli, piccoli ( $\leq 5\text{mm}$ ) e sparsi in tutto il colon-retto.

Rischio di sviluppare un carcinoma nullo o trascurabile

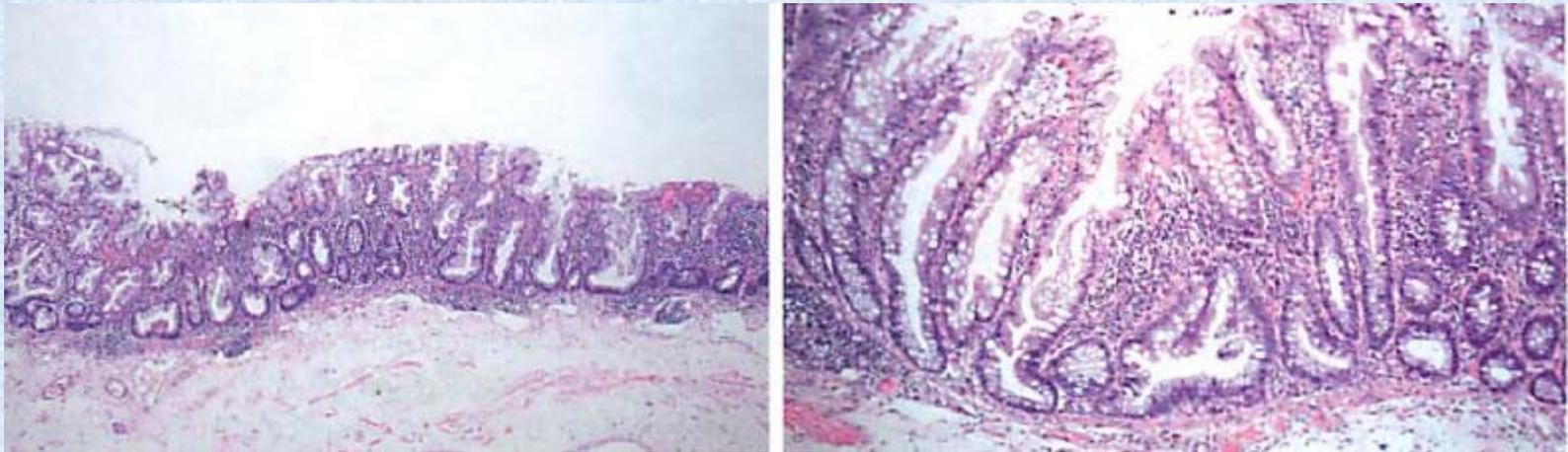
Tipo 1: polipi o adenomi serrati sessili multipli, più grandi, nel colon prossimale.

Rischio di sviluppare un carcinoma non trascurabile

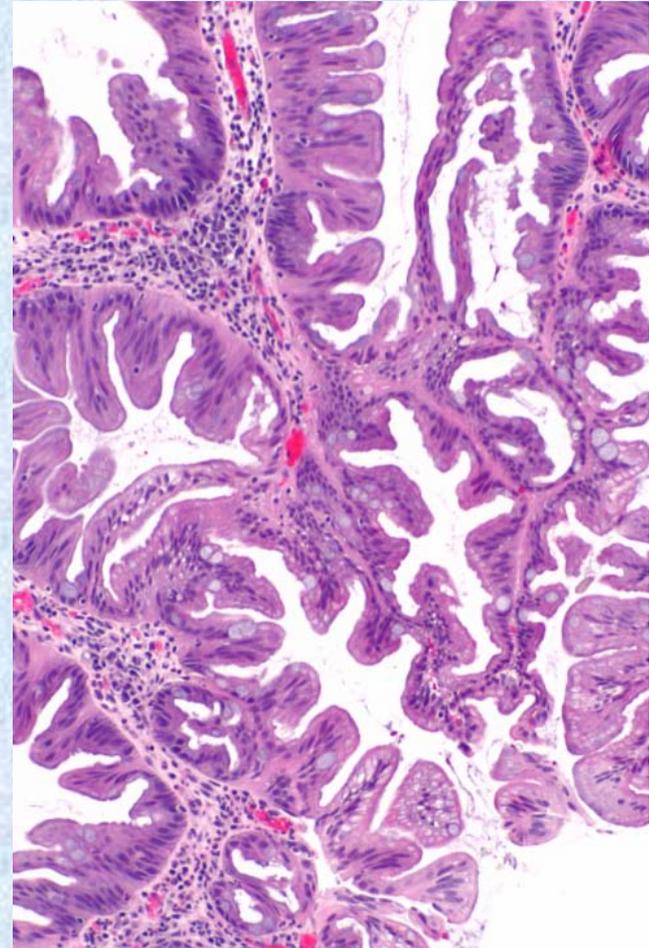
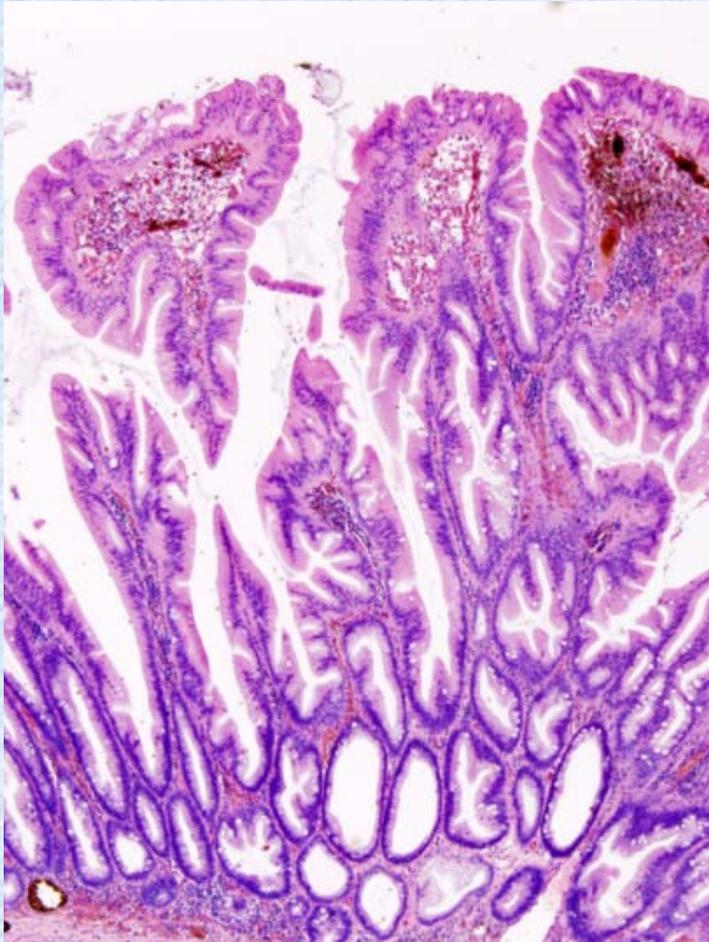
# POLIPOSI SERRATA

- Nelle poliposi serrate possono essere presenti polipi iperplastici, adenomi tradizionali, polipi serrati tradizionali e polipi serrati sessili.
- La comparsa di displasia citologica e/o architetturale indica progressione.
- Le famiglie studiate sono pochissime e ad oggi non ci sono marcatori genetici.
- Il follow-up è molto personalizzato ma sostanzialmente non differisce dalla S. di Lynch.

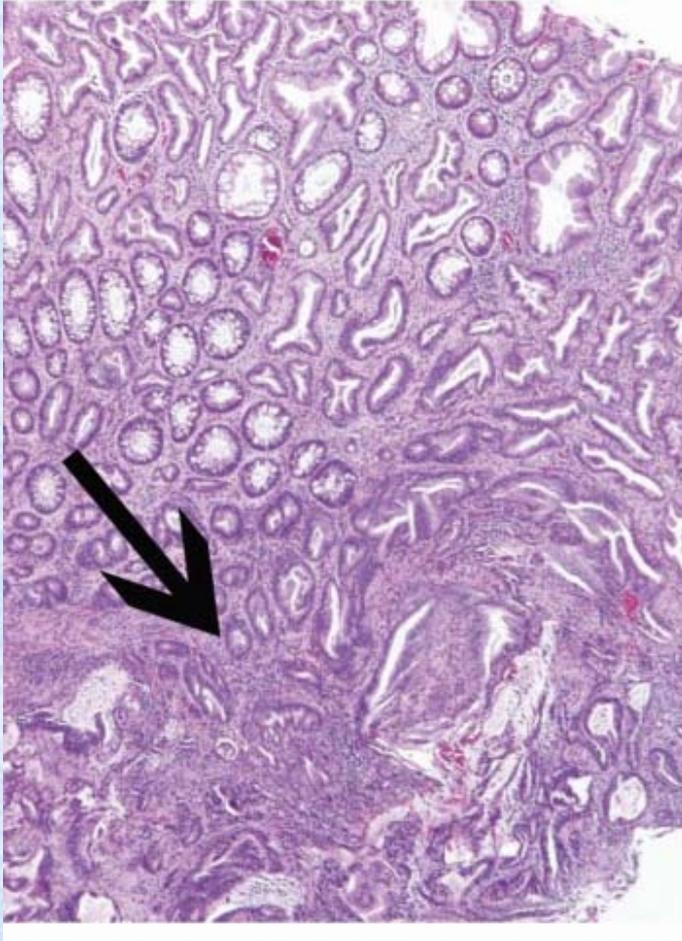
# POLIPO SERRATO SESSILE



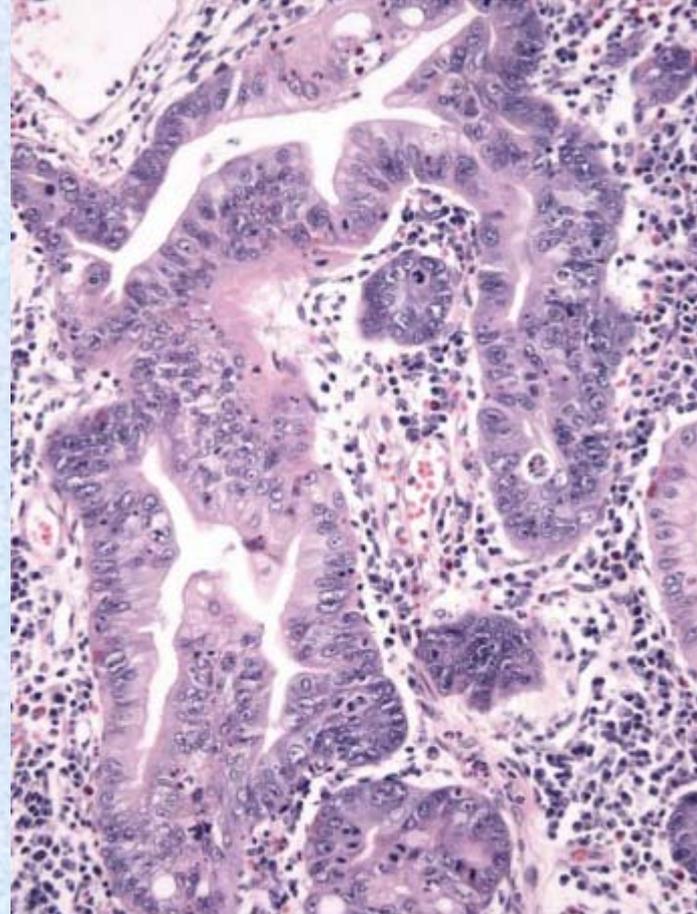
# ADENOMA SERRATO TRADIZIONALE



# Adenocarcinoma serrato



Polipo serrato con iniziale infiltrazione



Il tumore è composto da ghiandole irregolari a contorno serrato. Le cellule hanno citoplasma eosinofilo abbondante, nuclei grandi a cromatina vescicolare, nucleoli prominenti e numerose mitosi

REVIEW

**Colorectal serrated adenocarcinoma**

M J Mäkinen

*Department of Pathology, University of Oulu, Oulu, Finland*

Definizione dei criteri da usare nella valutazione di adenocarcinoma serrato

- 1. Serrazione epiteliale
  - Include: “ciuffi “ epiteliali composti solo da epitelio o da epitelio e membrana basale
  - Esclude: proiezioni papillari con core fibrovascolare e strutture simil-serrate frutto di necrosi tumorale
- 2. Citoplasma chiaro o eosinofilo
- 3. Citoplasma abbondante
- 4. Nuclei vescicolari con condensazione cromatinica sulla membrana nucleare associata ad abbondante eucromatina
- 5. Nuclei chiaramente distinti
- 6. Assenza di necrosi\*
- 7. Produzione di mucina

\*89% degli adenocarcinomi serrati sono privi di necrosi, nell'altro 11% essa è focale e non occupa più del 10% dell'area tumorale in osservazione; al contrario solo il 26% degli adenocarcinomi convenzionali sono privi di necrosi.

# FUORI DAL TRATTO DIGERENTE

ESISTONO CAMPANELLI D'ALLARME PER IL  
PATOLOGO AL DI LA' DELLE MANIFESTAZIONI  
TUMORALI DELL'APPARATO GASTRO-ENTERICO?

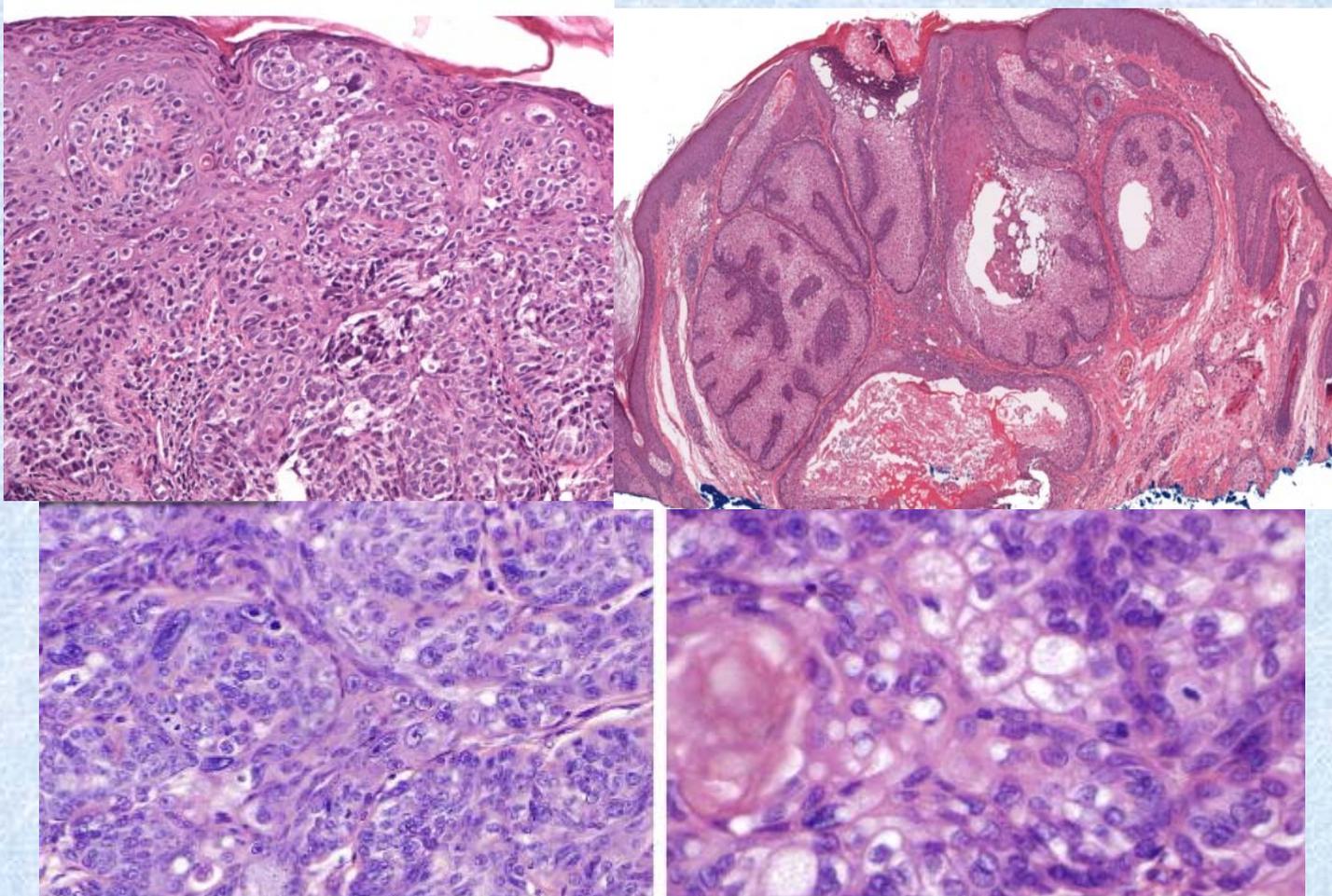
# Carcinoma sebaceo

## Adenomi sebacei



Sindrome di Muir-Torre (1-3% delle HNPCC)  
MUTYH associated polyposis

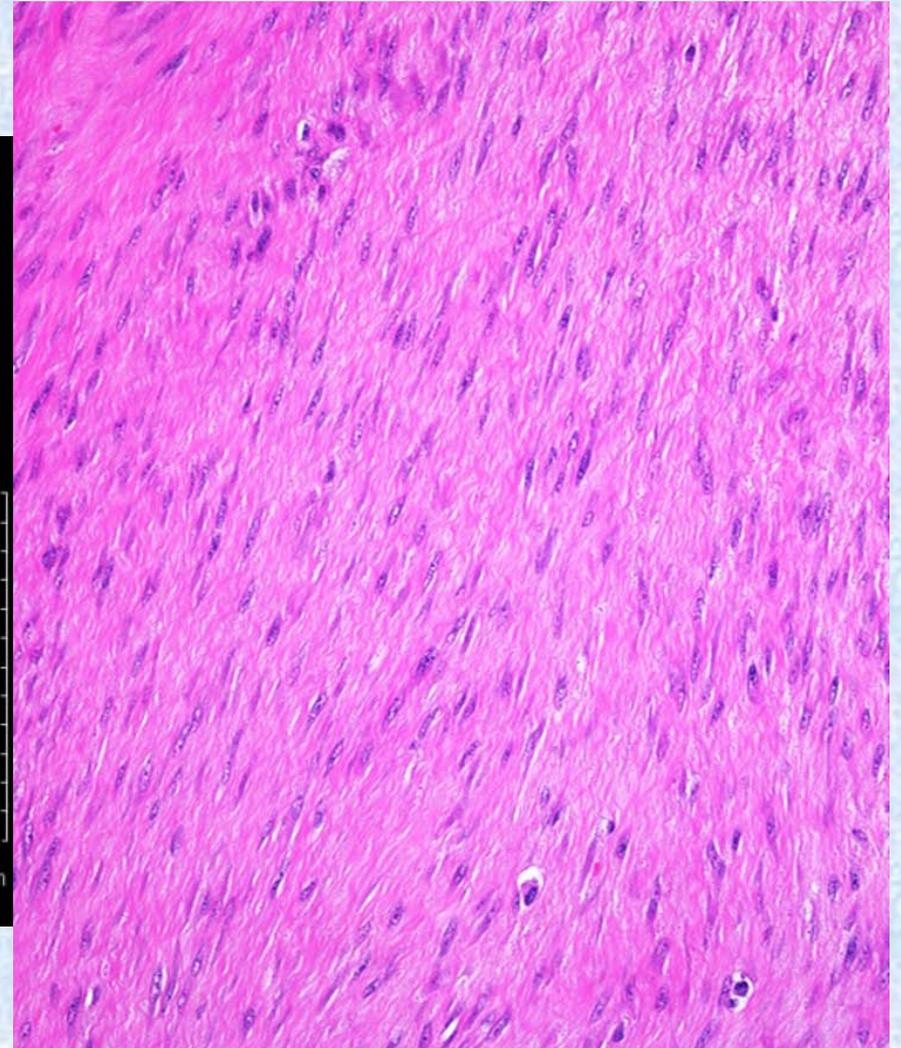
# Carcinoma/Adenoma sebaceo (soprattutto in sede atipica ed in soggetto giovane)



# TUMORE DESMOIDE



# TUMORE DESMOIDE/FIBROMATOSI



# ALTRE....

- Poliposi giovanile
- S. di Peutz-Jeghers POLIPOSIS AMARTOMATOSA
- S. di Cowden PTEN AMARTOMA SYNDROME

