

PROGRAMMA DI SCREENING REGIONALE PER LA DIAGNOSI PRECOCE E LA PREVENZIONE DEI TUMORI DEL COLON-RETTO:

Documento di consenso per la diagnosi istopatologica delle lesioni tumorali e pre-tumorali del colon-retto

Gruppo di lavoro:

G. Lanza (AUSL Ravenna), G. Lanza (Az. Osp. Ferrara – S. Anna): Coordinatori

P. Lorenzini (AUSL Ravenna), M. Aldi (AUSL Ravenna), L. Saragoni (AUSL Forlì), A. Bondi (AUSL Cesena), G. Fabbretti (AUSL Rimini), R. Nannini (AUSL Imola), E. Nigrisoli (Az. Osp. Reggio Emilia – S. Maria Nuova), D. Santini (Az. Osp. Bologna – S. Orsola), Grigioni (Az. Osp. Bologna – S. Orsola), P. Baccarini (AUSL Bologna – Osp. Bellaria), G.P. Casadei (AUSL Bologna – Osp. Maggiore), Caruana (Az. Osp. Parma - Policlinico), C. Di Gregorio (AUSL Modena), M. Rodolfi (AUSL Piacenza), Losi (Az. Osp. Modena - Policlinico).

Il progetto screening per la diagnosi precoce del carcinoma del colon-retto coinvolgerà attivamente le Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione Emilia-Romagna, in quanto deputate alla diagnostica istologica delle lesioni riscontrate durante le colonscopie indotte dalla positività del test per la ricerca del sangue occulto fecale e alla diagnostica relativa ai carcinomi eventualmente riscontrati ex novo e/o negli interventi di 2° livello.

Al fine di rendere omogenei e confrontabili i referti diagnostici prodotti, così da permetterne l'elaborazione statistica a livello centrale (RER), è necessario che tutte le Anatomie Patologiche adottino un linguaggio comune e condiviso, in modo tale da fornire ai rispettivi centri di raccolta dati (CPO/Centri Screening) tutte le informazioni utili per la costruzione di una base dati completa e uniforme.

Tale scopo può essere raggiunto più facilmente tramite l'adozione di apposite checklists, sia per la descrizione macroscopica dei campioni pervenuti, che per la refertazione diagnostica.

L'utilizzo delle checklists strutturate come tali all'interno dei relativi sistemi gestionali informatici, tuttavia, non può essere considerato come un passaggio assolutamente indispensabile, in virtù della diversità dei vari sistemi esistenti, che talora non sono stati concepiti per l'utilizzo di tale funzione. In sostanza, ciò che più importa è che i referti diagnostici prodotti nelle varie sedi contengano comunque tutte le informazioni ritenute necessarie, indipendentemente dalla formattazione delle stesse. Le checklists che seguono hanno pertanto lo scopo di fornire l'elenco dei dati minimi per la costruzione dei referti diagnostici e sono corredate da alcune note esplicative (*in corsivo*) a supporto dei singoli dati (all'interno delle checklists, il simbolo @ sta ad indicare il dato/valore numerico da inserire nello schema diagnostico in utilizzo).

Il documento che segue è stato elaborato integrando in forma schematica le indicazioni contenute nelle seguenti pubblicazioni:

- Gruppo Italiano Patologi dell'Apparato Digerente (G.I.P.A.D.): "Adenoma-carcinoma del retto-colon: linee guida e criteri diagnostici minimi" - Pathologica 1999; 91: 286-294;
- College of American Pathologists: "Colon and Rectum", based on AJCC/UICC TNM, 6th edition; protocol revision date: January 2004;
- Documento "Management of Colorectal Cancer (a national clinical guideline)" approvato congiuntamente dal "Royal College of Pathologists and Surgeons (England)", dalle "Associations of Coloproctology and Clinical Pathologists", dallo "United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research Colorectal Cancer Subcommittee", dallo "Scottish Intercollegiate Guidelines Network", dal "Welsh CROPS Project", dalla "UK Association of Cancer Registries" e dal "Pathology Section of the British Society of Gastroenterology";
- J. Rosai: "Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th Edition, 2004.

L'attuale versione, da considerarsi definitiva, è quella risultante dalla consultazione avvenuta fra i vari centri, raccogliendo i suggerimenti e le modifiche apportate dai partecipanti che hanno apportato il loro contributo (Patologi, Endoscopisti ed Informatici).

Raccolta e invio dei dati ai Centri di riferimento

Ciascuna sede si organizzerà come meglio ritiene opportuno per ottenere lo scopo richiesto, dalla fornitura al rispettivo Centro Screening di un tracciato record estrapolato dal sistema informatico in dotazione, alla stampa di una copia cartacea aggiuntiva dei referti diagnostici, all'accesso diretto al proprio archivio informatico tramite apposito collegamento in rete tra le Anatomie Patologiche e i rispettivi CPO/Centri Screening. In relazione alla codifica delle diagnosi, si è stabilito di continuare ad utilizzare quella SNOMED già disponibile in tutte le sedi (poi transcodificabile in ICD-O), specificando il codice corretto a lato di ogni voce all'interno delle checklist.

I dati salienti sono quelli di seguito riportati:

Polipi asportati in colonscopia

A cura della UO di Endoscopia Digestiva:

- procedura (polipectomia, biopsia, ecc.);
- configurazione della lesione (piatta, sessile, pedunculata);
- dimensioni della lesione (riportata anche nel referto istopatologico);

A cura della UO di Anatomia Patologica:

- sede della lesione, sulla base delle indicazioni del referto endoscopico (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O);
- istotipo (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O);
- grado di displasia (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O);
- presenza di carcinoma invasivo: istotipo (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O).

Pezzi operatori

A cura della UO di Anatomia Patologica:

- sede della lesione (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O);
- istotipo (SNOMED $\Rightarrow$ ICD-O);
- stadiazione della neoplasia riportata in un'unica stringa, contenente TNM (+ Dukes facoltativo) e grado istologico.

Invio dei campioni da parte delle UO di Endoscopia Digestiva

Per il corretto abbinamento del referto istopatologico coi campioni inviati, in caso di lesioni multiple, si raccomanda di mantenere la distinzione fra di queste identificandole con lettere in ordine alfabetico, mantenendo la sequenza indicata dall'Endoscopista. La diagnosi e la rispettiva codifica andranno di conseguenza formulate separatamente per ognuna delle lesioni, anche se identiche (A $\Rightarrow$ diagnosi e cod.; B $\Rightarrow$ diagnosi e cod.; ecc., e non A-B $\Rightarrow$ diagnosi e cod.).

CHECKLISTS (MACRO E DIAGNOSI) PER POLIPI INTESTINALI

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Note: è prerequisite irrinunciabile l'asportazione completa della lesione. Prelievi biotici, 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. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi dei campioni in esame (es.: "Frammenti di polipo adenomatoso, ad architettura tubulare, con displasia a basso grado").

Configurazione:	▪ piatto. ▪ sessile. ▪ peduncolato, con peduncolo di mm. @ di lunghezza e di mm. @ di diametro.
------------------------	---

Dimensioni:	diametro massimo mm. @ (opzionale x @ x @).
--------------------	---

Note: vanno esclusi dalle misurazioni i segmenti di pertinenza del peduncolo, ove macroscopicamente identificabili.

Sede:	Cod. SNOMED (asse Topografia)	Cod. ICD-O
▪ ceco	T-59200	C18.0
▪ appendice	T-59200	C18.1
▪ colon ascendente	T-59420	C18.2
▪ flessura epatica	T-59400	C18.3
▪ colon trasverso	T-59440	C18.4
▪ flessura splenica	T-59450	C18.5
▪ colon discendente	T-59450	C18.6
▪ colon sigmoideo	T-59470	C18.7
▪ giunzione sigmoide-rettale	T-59670	C19.9
▪ retto	T-59600	C20.9
▪ canale anale	T-59900	C21.1

CAMPIONAMENTO

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 per i polipi di diametro trasversale superiore ai 2 cm. La settorializzazione della sezione medio-sagittale è prevista per polipi di dimensioni tali da non potere essere inclusi in un unico blocchetto.

DIAGNOSI PER POLIPO BENIGNO

Istotipo:	Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
polipo iperplastico/metaplastico	M-72042	7204/2
polipo amartomatoso @ (specificare il tipo)	M-75660	7566/0
polipo adenomatoso tubulare	M-82110	8211/0
polipo adenomatoso tubulo-villoso	M-82630	8263/0
polipo adenomatoso villosa	M-82611	8261/1
polipo adenomatoso "serrato"	M-82130	8213/0
@ (istotipi particolari: specificare)	M- @	@

Note:

- **NOMENCLATURA** - Secondo J. Rosai la dizione più corretta, anche se imperfetta, è quella di "polipo adenomatoso" invece di "adenoma", perchè quest'ultima dizione identifica una neoplasia ghiandolare benigna e

non un processo displastico ingravescente (sequenza adenoma-carcinoma). Istotipi relativamente infrequenti derivano dalla commistione, in una singola formazione poliposa, di componenti adenomatosi con altre componenti (ad es. polipi misti iperplastico/adenomatosi) o da aspetti architetturali di tipo iperplastico associati a caratteristiche cito-nucleari tipicamente displastiche (c.d. adenomi serrati).

- **ARCHITETTURA** - 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 adenomatosi coloretali sincrone e/o metacrone.
 - a. Tubulare: > 80% architettura tubulare.
 - b. Villosa: > 80% architettura villosa.
 - c. Tubulo-villosa: entrambe le 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.

Displasia:		Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
	▪ a basso grado	M-74006	7400/6
	▪ ad alto grado	M-74008	7400/8

Note: 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-nucleari (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. Nel grading della displasia è preferibile utilizzare un sistema "binario" (basso e alto grado), in quanto più riproducibile e prognosticamente rilevante.

- 1) Displasia a basso grado = lieve/moderata = 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 che occupano fino ai 2/3 dello spessore dell'epitelio.
- 2) Displasia ad alto grado = severa/CIS = cripte con ramificazioni e gemmazioni irregolari, variamente coalescenti. Nuclei francamente ipercromici, tondeggianti od ovali, marcatamente ingranditi, nucleolati, per lo più privi di orientamento polare, che occupano il terzo superiore (versante luminale) dell'epitelio. 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.

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; va pertanto considerata la quota più severa, anche se quantitativamente minoritaria.

DIAGNOSI PER POLIPO CANCERIZZATO

Note: lesione 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 (quest'ultimo identificato dall'alto grado istologico, dalla presenza di invasioni vascolari e/o dall'interessamento del margine di resezione). Tale distinzione è utile al fine di programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow-up clinico-endoscopico).

Istotipo		Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
Adenocarcinoma (specificare eventuali istotipi particolari seguendo la classificazione riportata nella checklist per i carcinomi)	▪ insorto su polipo adenomatoso tubulare.	M-82103	8210/3
	▪ insorto su polipo adenomatoso tubulo-villosa.	M-82633	8263/3
	▪ insorto su polipo adenomatoso villosa.	M-82613	8261/3
	▪ insorto su @ (altro: specificare).	M- @	@

Grado istologico:	▪ basso. ▪ alto.	(nella stringa del TNM inserire il valore come segue)	▪ G1 ▪ G3
--------------------------	---	---	--

Note: vale il principio del sistema binario, come per la displasia.

- Basso grado = ben differenziato/moderatamente differenziato ($\geq$ 50% di formazione di ghiandole);
- Alto grado = scarsamente differenziato/indifferenziato (< 50% di formazione di ghiandole).

Rapporto quantitativo carcinoma/adenoma:	@ %
---	-----

Note: lesioni con piccoli focolai di carcinoma invasivo hanno un potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo. 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.

Livello massimo di infiltrazione del peduncolo:	▪ metà superficiale ▪ metà profonda
--	--

Note: 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:

- assenza di reazione desmoplastica nello stroma;
- mantello connettivale con le caratteristiche della lamina propria attorno alle ghiandole displastiche;
- depositi emosiderinici.

Margine di resezione (base d'impianto):	▪ libero da neoplasia (la distanza minima è di mm. @). ▪ infiltrato dalla neoplasia. ▪ non valutabile.
--	--

Note: l'interessamento del margine di resezione si realizza effettivamente quando si identificano cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine stesso, oppure nel contesto della banda di diatermocoagulazione, o ancora entro un campo ad alto ingrandimento da essa.

Invasione di piccoli vasi linfatici/venosi:	▪ assente. ▪ presente. ▪ non valutabile.
Invasione di grossi vasi venosi:	▪ assente. ▪ presente. ▪ non valutabile.

Note: non essendo praticamente distinguibili i capillari linfatici da quelli venosi, questi vengono considerati insieme (piccoli vasi), mentre ha maggior rilevanza prognostica l'invasione di vasi venosi con parete fibro-muscolare ben evidente (grossi vasi).

CHECKLISTS (MACRO E DIAGNOSI) PER CARCINOMA DEL COLON-RETTO

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Tipo di resezione:	▪ emicolectomia destra ▪ colectomia trasversa ▪ emicolectomia sinistra ▪ sigmoidectomia ▪ resezione anteriore del sigma-retto ▪ resezione addomino-perineale ▪ colectomia totale o subtotale
Modalità di invio:	▪ fresco ▪ fissato ▪ chiuso ▪ aperto ▪ descrizione di eventuali reperi posti dal Chirurgo

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.

Aspetto della superficie sierosa:	▪ liscia e lucente ▪ retratta ▪ infiltrata dalla neoplasia
--	--

Configurazione della neoplasia:	▪ vegetante (polipoide o sessile) ▪ ulcerata ▪ a placca ▪ ad anello o manicotto (stenosante) ▪ tipo linit plastica
--	--

Diametro massimo:	cm. @
--------------------------	-------

Note: va misurato sul versante luminale dell'intestino. Lo spessore viene ignorato.

Sede del tumore:		Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
		▪ T-59200 ▪ T-59200 ▪ T-59420 ▪ T-59400 ▪ T-59440 ▪ T-59450 ▪ T-59450 ▪ T-59470 ▪ T-59670 ▪ T-59600 ▪ T-59900	▪ C18.0 ▪ C18.1 ▪ C18.2 ▪ C18.3 ▪ C18.4 ▪ C18.5 ▪ C18.6 ▪ C18.7 ▪ C19.9 ▪ C20.9 ▪ C21.1

Note: questa viene di solito riportata nel modulo di richiesta. Tuttavia, se l'esame del campione indica che il dato non è corretto, il caso va discusso col Chirurgo ed eventualmente modificato.

Solo per tumori rettali Il tumore è localizzato:	▪ al di sopra della riflessione peritoneale ▪ in corrispondenza della riflessione peritoneale ▪ al di sotto della riflessione peritoneale
--	---

Note: il dato cruciale da segnalare per la sede dei tumori rettali è rappresentato dalla riflessione peritoneale. Questa viene identificata sulla superficie esterna della porzione anteriore del campione. I tumori rettali vengono classificati a seconda che siano localizzati:

- a. interamente al di sopra della riflessione peritoneale anteriore;
- b. in corrispondenza della riflessione peritoneale anteriore;
- c. interamente al di sotto della riflessione peritoneale anteriore.

I tumori localizzati al di sotto della riflessione peritoneale anteriore hanno la più elevata percentuale di recidiva locale.

Solo nei campioni da resezione addomino-perineale Distanza dalla linea dentata:	mm. @
---	-------

Note: la misurazione è importante in quanto identifica i pazienti che hanno perso lo sfintere interno.

Distanza del tumore dal margine di resezione più vicino:	cm. @
---	-------

Note: va misurato dal più vicino margine di resezione, non da quello circonferenziale. E' necessario valutare istologicamente i margini solo se il tumore giunge a 30 mm. o meno da uno di questi. Per tumori più distanti, si può assumere che i margini non sono interessati. Eccezioni a questo presupposto sono costituite da tumori che appaiono istologicamente con modello di crescita eccezionalmente infiltrativo, che mostrano massive invasioni vascolari o linfatiche o che sono carcinomi a cellule ad anello con castone, a piccole cellule o indifferenziati puri.

Presenza di perforazione tumorale:	▪ sì ▪ no
---	---

Note: se il tumore si è perforato nella cavità peritoneale, ciò va registrato. Questi casi sono sempre classificati come pT4 nel sistema di stadiazione TNM. Se la perforazione non è determinata dal tumore, barrare la casella "No".

N° dei linfonodi repertati:	@. Il linfonodo apicale viene identificato separatamente.
------------------------------------	---

Note: tutti i linfonodi ritrovati nel campione devono essere campionati e contati, qualsiasi siano le dimensioni e la forma.

CAMPIONAMENTO

Aprire il segmento inviato, evitando quando possibile di sezionare la lesione, identificandola palpatariamente e poi sezionando il segmento nel versante opposto alla neoplasia. 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.

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

Margini:

- distale e prossimale solo se distano < 3 cm dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante);
- 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.

Linfonodi: tutti i linfonodi reperiti, tenendo separato quello apicale.

Altri processi patologici coloretali: polipi, diverticoli, anomalie mucose tipo malattie infiammatorie croniche etc.

Mucosa apparentemente sana: non indispensabile.

Altri organi inviati: descrivere a parte.

DIAGNOSI

Istotipo:		Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
	adenocarcinoma NAS	M-81403	8140/3
	adenocarcinoma mucoide	M-84803	8480/3
	carcinoma a cellule ad anello con castone	M-84903	8490/3
	carcinoma midollare	M-85103	8510/3
	carcinoma adenosquamoso	M-85603	8560/3
	carcinoma a cellule squamose	M-80703	8070/3
	carcinoma neuroendocrino ben differenziato (carcinoide)	M-82403	8240/3
	adenocarcinoide	M-82453	8245/3
	carcinoma a piccole cellule	M-80413	8041/3
	altro (specificare)	M- @	@

Note:

- la grande maggioranza dei carcinomi coloretali sono adenocarcinomi NAS (Non Altrimenti Specificati), circa il 10% sono adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono molto rari;
- adenocarcinoma mucoide = componente mucoide > 50%; 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;
- carcinoma a cellule ad anello con castone = componente a cellule ad anello con castone > 50%: hanno prognosi sfavorevole;
- carcinoma midollare = tipo istologico associato con alto livello di instabilità dei microsatelliti, indicativa di perdita della normale funzione di riparazione genica del DNA. E' caratterizzato da cellule uniformi, poligonali, con crescita solida, in nidi, organoide o trabecolare e che solo focalmente producono piccole quantità di mucina; in aggiunta, la neoplasia è tipicamente infiltrata da linfociti e non mostra evidenza immunoistochimica di differenziazione neuroendocrina: hanno una prognosi favorevole;
- 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 squamoso (non comprende la diffusione di tumori anali);
- adenocarcinoidi = t. composito carcinoma/carcinoide;
- carcinoma a piccole cellule (oat cell carcinoma), con caratteristiche istologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule del polmone: hanno prognosi sfavorevole.

Grado istologico:	basso.	(nella stringa del TNM inserire il valore come segue)	G1
	alto.		G3

Note:

- basso grado = ben differenziato/moderatamente differenziato (>= 50% di formazione di ghiandole);
 - alto grado = scarsamente differenziato/indifferenziato (< 50% di formazione di ghiandole).
- I carcinomi scarsamente differenziati dovrebbero essere separati dagli altri istotipi, ma solo se costituiscono l'area prevalente del tumore. Piccoli focolai di apparente scarsa differenziazione non sono rari sul fronte di avanzamento del tumore, ma non sono sufficienti per classificarlo come scarsamente differenziato. I criteri per i t. scarsamente differenziati sono costituiti da tubuli piccoli, irregolarmente angolati e distorti, o dall'assenza di strutture tubulari.

Invasione vascolare extramurale:	- si - no
----------------------------------	--

Note: questa viene registrata quando il tumore è presente all'interno di uno spazio extramurale rivestito da endotelio circondato da uno strato muscolare o contenente eritrociti (vedi anche note al pTNM).

Livello di infiltrazione:	- sottomucosa - tonaca muscolare propria - oltre la t. muscolare propria - cellule tumorali hanno raggiunto la superficie peritoneale o invaso organi adiacenti
---------------------------	--

Note: il massimo livello di invasione nella parete intestinale o attraverso di essa va registrato, per cui una delle quattro caselle va selezionata. Bisognerebbe ottenere un numero sufficiente di blocchetti del tumore per una definizione accurata. Si raccomanda di seriare a intervalli di 3-4 mm. con una lama affilata l'intero tumore e l'attaccato mesentere (mesoretto) al fine di identificare macroscopicamente l'area di maggiore infiltrazione, dalla quale ottenere i blocchetti per la conferma istologica.

Interessamento del margine circonfrenziale:	▪ si ▪ no ▪ non applicabile
Misurazione istologica dal tumore al margine circonfrenziale:	mm. @

Note: la definizione dei margini circonfrenziali (radiali) dei tumori rettali è importante perchè influenza la terapia post-chirurgica. Da notare che il margine circonfrenziale è riportato solo per i carcinomi rettali; per i tumori di altre sedi il dato va compilato come "Non Applicabile". Questo rappresenta l'interessamento del margine chirurgico nei tessuti connettivali che circondano il retto in un'area dove non c'è rivestimento peritoneale. Perciò l'interessamento di questo margine è diverso e non correlato con l'interessamento della sierosa.

Anteriormente il retto è rivestito da peritoneo e solo l'area al di sotto della riflessione peritoneale è a rischio di interessamento del margine circonfrenziale. Posteriormente questa area, e quella al di sopra di quest'ultima (un'area di forma vagamente triangolare che parte dall'inizio del mesocolon sigmoideo), sono a rischio non solo di diffusione tumorale diretta, ma anche di depositi metastatici nei linfonodi situati verso il margine circonfrenziale.

Si raccomanda che questo intero margine (il mesoretto) sia marcato con inchiostro di china prima di sezionare il pezzo. Il tumore va quindi sezionato in maniera seriata a intervalli di 3-4 mm. per selezionare i blocchetti dalle aree più vicine macroscopicamente al margine circonfrenziale. Vetrini debbono essere poi allestiti dall'area sopra e sotto al tumore alla ricerca di depositi metastatici. Se i linfonodi stanno verso il margine circonfrenziale, questo margine va incluso nel blocchetto. Va inoltre registrata la distanza minima in mm., misurata istologicamente, tra il tumore e il margine circonfrenziale. Se questa risulta < 1 mm., allora si considera il margine circonfrenziale come positivo nella sezione riguardante la completezza della resezione. L'interessamento può essere per continuità diretta col tumore, per la presenza di neoplasia nelle vene, nei linfatici o nei linfonodi, o per depositi discontinui rispetto alla massa tumorale principale.

Resezione completa su tutti i margini:	▪ si ▪ no ▪ non applicabile
---	---

Note: include le rondelle, i margini del campione e, per i tumori rettali, il piano di resezione mesoretale circonfrenziale. Se le rondelle o i margini chirurgici non vengono esaminati perchè il tumore è distante > 30 mm., si assume che questi siano negativi. Il margine circonfrenziale dei tumori rettali è considerato positivo se la neoplasia giunge a < 1 mm. da questo. Il solo interessamento peritoneale non è sufficiente a considerare il tumore come incompletamente esciso. Qualora i margini di resezione vengano esaminati istologicamente (vedi criteri sopra descritti), la presenza o assenza del tumore va registrata. Se i margini non vengono esaminati istologicamente il dato va registrato come Non Applicabile.

Interessamento tumorale delle rondelle:	▪ si ▪ no ▪ non applicabile
--	---

Note: non è necessario esaminare istologicamente le rondelle se il tumore è a più di 30 mm. dal margine di resezione o negli altri casi sopra descritti, ma questa è una decisione da prendersi caso per caso. Quando si esaminano istologicamente le rondelle, va registrata la presenza o assenza del tumore. Se le rondelle non vengono esaminate perchè ritenuto non necessario, o se non sono state inviate dal Chirurgo, il dato va registrato come Non Applicabile.

N° dei linfonodi positivi:	@
-----------------------------------	---

Note: questo deve essere uguale o inferiore al totale dei linfonodi campionati. Depositii tumorali extramurali a contorni lisci, arrotondati, sono considerati come linfonodi positivi, anche se non si identificano strutture linfonodali residue. Depositi di forma irregolare vanno classificati nel "pT" e codificati come V1 (invasioni venose microscopiche) o V2 (se macroscopicamente evidenti). Nella stadiazione TNM, la categoria pN1 corrisponde all'interessamento di 1-3 linfonodi e quella pN2 all'interessamento di 4 o più linfonodi (la precedente categoria pN3 è stata abolita nella revisione 1997 del TNM).

Linfonodo apicale positivo:	▪ si ▪ no
------------------------------------	--

Note: nella stadiazione di Dukes il Patologo deve solo identificare separatamente il linfonodo più vicino alla principale radice vascolare. Non c'è alcuna misurazione della distanza, ma è semplicemente il primo linfonodo identificato seriando la radice mesenterica distalmente alla radice vascolare.

Metastasi epatiche confermate istologicamente:	▪ Si ▪ no
---	--

Note: una delle due caselle; se non viene inviata una biopsia epatica, barrare la casella "No".

Anomalie associate:	▪ adenoma(i) ▪ carcinoma(i) sincro(i) ▪ colite ulcerosa ▪ m. di Crohn ▪ poliposi adenomatosa famigliare ▪ altro (specificare)
----------------------------	--

Stadio patologico:	▪ T @ ▪ N @ ▪ M @ ▪ Dukes @ (facoltativo)
---------------------------	--

Note: si raccomanda l'utilizzo del sistema TNM (facoltativamente in associazione con quello di Dukes).

TNM: gli stadi T e N derivano dall'estensione locale e dalle metastasi linfonodali. Va inoltre notato che:

- nel determinare lo stadio pT i tumori con perforazione peritoneale sono classificati come pT4, indipendentemente dagli altri fattori. La penetrazione di cellule tumorali nella sierosa deve essere vista come penetrazione o ulcerazione. Da notare che questa non costituisce interessamento del margine circonfenziale se non c'è interessamento di un margine retroperitoneale;
- la diffusione intramurale diretta dei carcinomi cecali nell'ileo terminale non influenza lo stadio pT. Tuttavia, la diffusione extramurale diretta (attraverso la sierosa) di un carcinoma coloretale in un altro tratto del piccolo o grosso intestino corrisponde allo stadio pT4;
- depositi tumorali extramurali sono considerati come metastasi linfonodali se possiedono la forma e il contorno liscio di un linfonodo, altrimenti vengono considerati come invasioni vascolari venose (sottoclassificabili come V1 se rilevate solo microscopicamente o V2 se macroscopicamente identificabili);
- la differenza tra gli stadi pN1 e pN2 è data dal numero dei linfonodi positivi (pN1 = 1-3 LN, pN2 = 4 o + LN), indipendentemente dalla loro sede;
- lo stadio patologico pM può essere valutato solo su metastasi a distanza inviate dal Chirurgo per esame istologico e tende perciò ad essere sottostimato; il Patologo potrà quindi usare solo le categorie pM1 (presenza di metastasi) o pMx (dato sconosciuto). Da notare che depositi metastatici in linfonodi distanti dal tumore o dalla sua arteria principale, solitamente inviati a parte dal Chirurgo (ad esempio LN para-aortici o circostanti le arterie iliaca esterna o iliaca comune), sono considerati come metastasi.

Stadio di Dukes (facoltativo)

- Dukes A (crescita limitata alla parete, linfonodi negativi)
- Dukes B (crescita oltre la muscolare propria, linfonodi negativi)
- Dukes C1 (linfonodi peritumorali positivi e linfonodo apicale negativo)
- Dukes C2 (linfonodo apicale positivo)

Barrare la casella corrispondente. Da notare che il cosiddetto stadio "D" non viene usato.

STADIAZIONE pT N M (sec. AJCC)

Il prefisso "p" viene usato per indicare lo stadio patologico;

se il paziente ha ricevuto chemio e/o radioterapia preoperatorie viene usato il prefisso "yp";

se si tratta di una recidiva si usa il prefisso "rp";

se si tratta di una valutazione autoptica si usa il prefisso "ap";

se si tratta di tumori multipli nella stessa sede si usa il suffisso "(m)" [ad esempio pT(m) N M].

T
TX - t. primitivo non valutabile
T0 - non evidenza di tumore primitivo
Tis - carcinoma in situ (intraepiteliale o infiltrante la lamina propria)
T1 - t. infiltrante la sottomucosa
T2 - t. infiltrante la tonaca muscolare propria
T3 - t. infiltrante la sottosierosa o i tessuti pericolici / perirettali non peritonealizzati
T4 - t. infiltrante altri organi o strutture (compresi segmenti intestinali distanti) e/o con perforazione del peritoneo viscerale

N
NX - linfonodi non valutabili
N0 - non evidenza di metastasi linfonodali
N1 - metastasi in 1 ⇒ 3 linfonodi regionali

N2 - metastasi in 4 o più linfonodi regionali

M

MX - dato sconosciuto o non valutabile

M1 - presenza di metastasi confermata istologicamente

STADIAZIONE sec. DUKES (facoltativa)

A - da Tis a T2, N0, M0

B - da T3 a T4, N0, M0

C1 - ogni T, N1/N2 (ma con linfonodo apicale negativo), M0

C2 - ogni T, N1/N2 (con linfonodo apicale positivo), M0