

Università degli Studi di Ferrara

*Corso di Laurea in Odontoiatria*

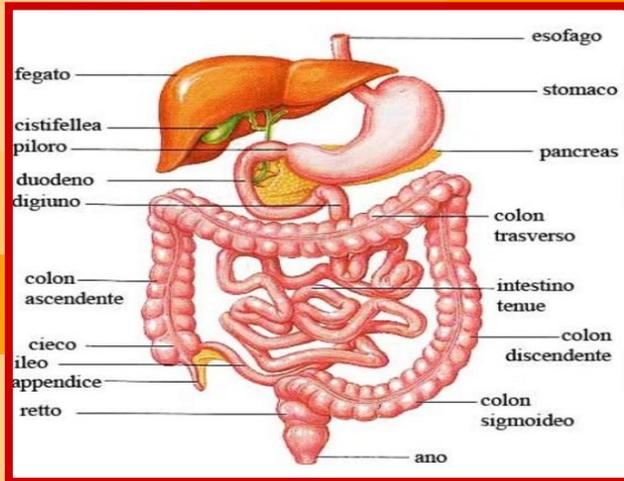
*Anno Accademico 2018-2019*

## Corso di Anatomia Patologica

*Dr. Stefano Ferretti*

*Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale*

*Università di Ferrara*



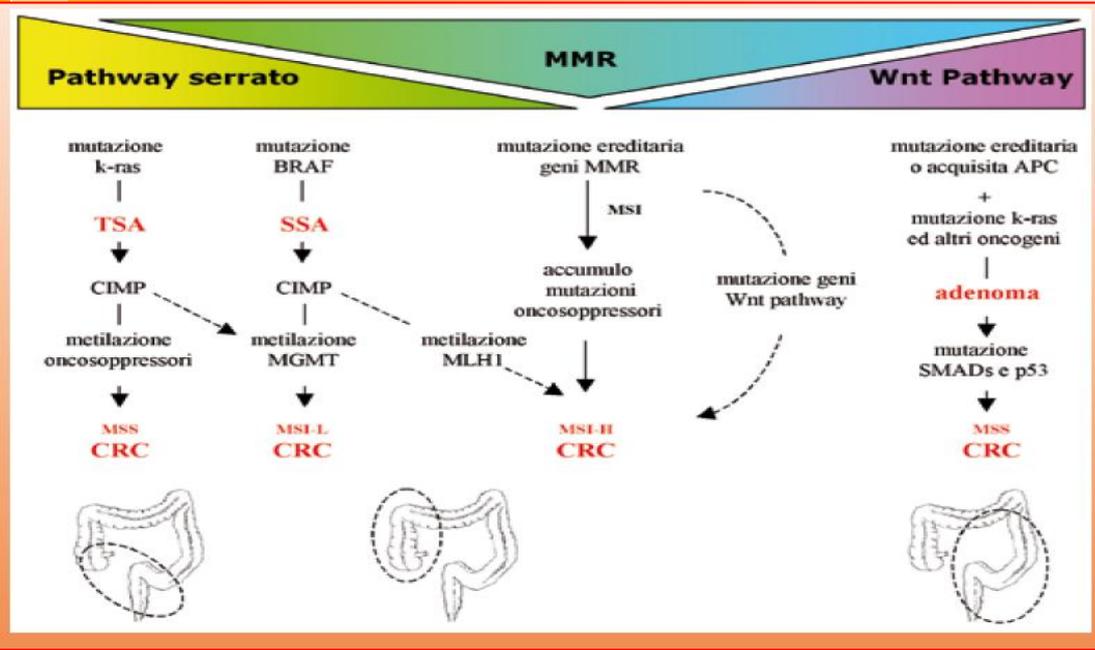
**apparato gastroenterico**  
**colon: neoplasie**



# **Cancerogenesi colorettale**

# cancerogenesi

Patway serrato  
Pathway MMR  
Pathway Wnt



## Patway serrato

SSA: CIMP+, MLH1(50%), MSI, colon dx età +giovane

## Patway MMR

MLH1, MLH2, PMS2, MLH6. responsabile dell'HNPCC, colon dx, età + avanzata

## Patway Wnt

APC, p53, k-RAS, 80% tumori, colon sx, FAP

## ***HNPCC – S. di Lynch***

**cancerogenesi**

**Danno ereditario  
ad uno dei geni del mismatch repair (caretaker)  
hMSH2; hMLH1 ; hMSH6; hPMS1; hPMS2**

**Aumento rischio ca. colorettales, endometriale,  
ovarico, pancreatico**

**2-3% di tutti i carcinomi colorettales**

### **Criteri di Amsterdam:**

**almeno 3 parenti con ca. colorettales**  
**almeno 2 generazioni successive affette**  
**diagnosi prima dei 50 anni in uno degli individui**  
*(prevalente localizzazione destra)*  
*(tumori multipli sincroni e metacroni)*  
*(associazione con ca endometrio,  
stomaco, urogenitale,  
ovaio)*

## Modello Wnt

cancerogenesi

### Adenomi:

*rischio di evoluzione:*

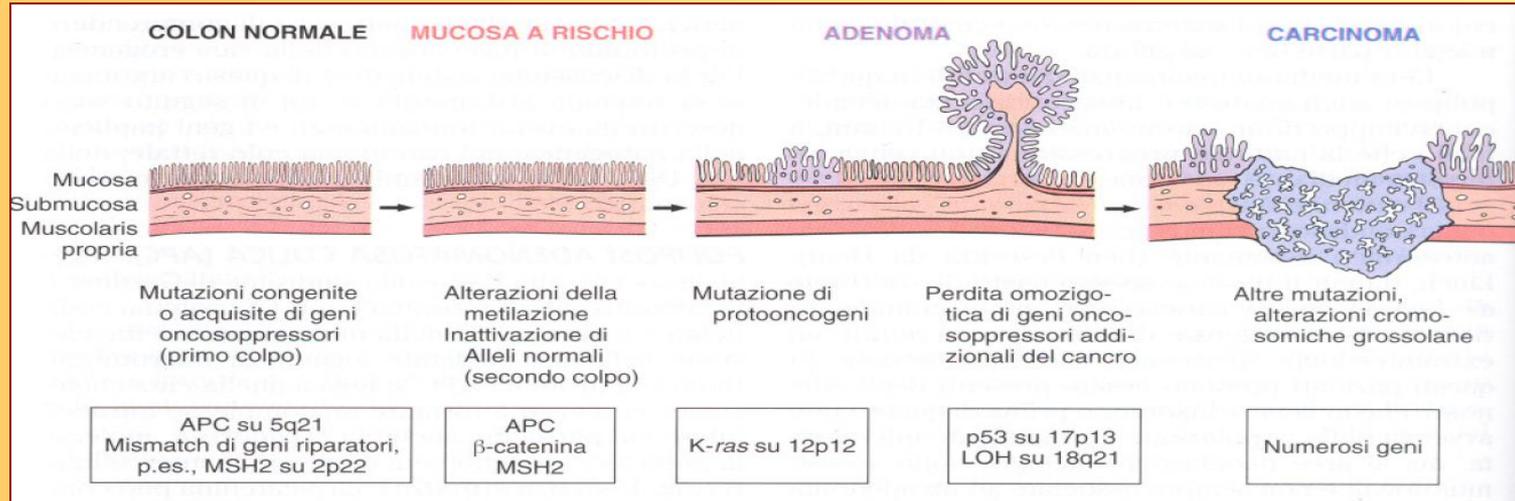
- istotipo villosa
- diametro > 1 cm
- numero di lesioni
- grado di displasia

caratteristiche

- . instabilità cromosomica
- . marcate alterazioni cariotipo
- . delezioni alleliche (18q)
- . aneuploidia
- . inattivazione geni oncosoppressori (APC, p53)

# Modello adenoma-carcinoma

## cancerogenesi



**Figura 18-52.** Schema delle modificazioni morfologiche e molecolari che si realizzano nella sequenza adenoma-carcinoma. Si ipotizza che la perdita di una copia normale del gene oncosoppressore APC e/o la perdita dei geni implicati nel processo di riparazione del DNA (ad es. MSH2) siano i primi eventi a realizzarsi. Inoltre può accadere che il gene sia già presente in una forma allelica mutante alla nascita, rendendo il processo della cancerogenesi colica ancora più agevole. Segue la perdita della copia normale del gene riparatore APC. Le mutazioni a carico dell'oncogene *K-ras* sembrano verificarsi in una fase successiva. Ulteriori mutazioni o perdita di eterozigotità inattivano il gene oncosoppressore p53 e un gene non ancora identificato posto sul cromosoma 18q; il risultato finale è la comparsa di un carcinoma, i cui elementi possono poi andare incontro ad ulteriori mutazioni. È importante sottolineare che, pur essendo stata dimostrata una sequenza temporale nella quale gli eventi descritti si verificano, lo stratificarsi di questi pare essere più importante del loro succedersi con un preciso ordine.

- Sovrappeso-obesità
- Dieta ipercalorica
- Consumo grassi animali
- Consumo carni rosse
- Consumo di insaccati
- Consumo di carb. raffinati
- Consumo di alcool
- Familiarità
- Patologie infiammatorie
- Fumo di tabacco
- Sovrappeso
- Ridotta attività fisica
  
- M. di Crohn
- Rettocolite ulcerosa
- FAP
- S. di Linch

***Fattori di rischio***

*Età !?  
Sesso maschile!?*

**cancerogenesi**

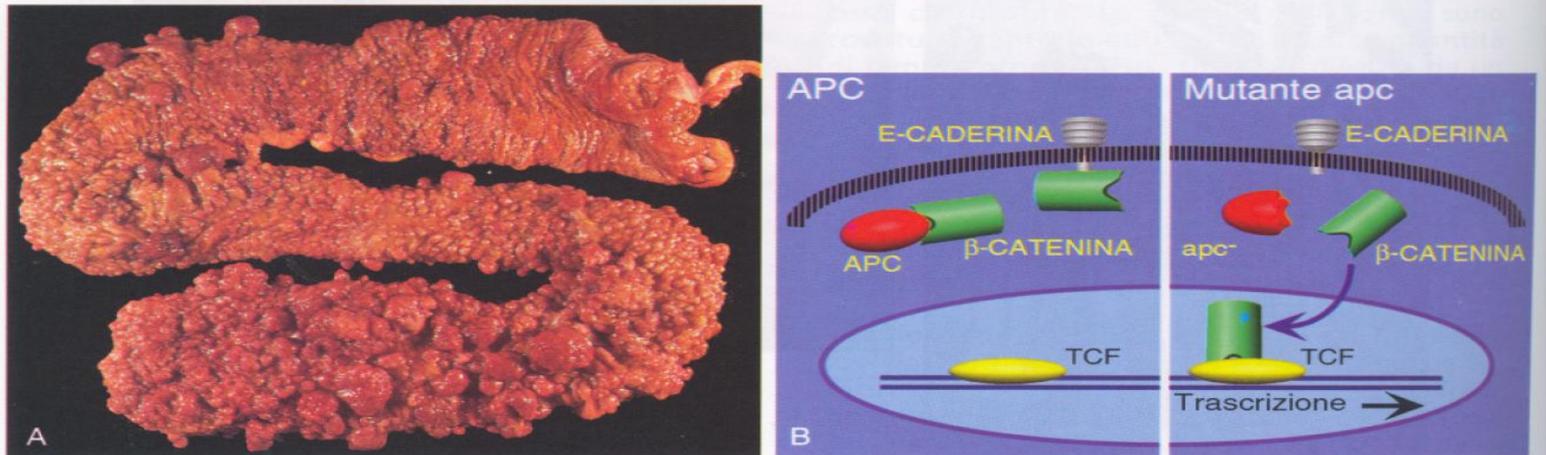
***Fattori protettivi***

- Consumo di verdure (fibre)
- Carboidrati non raffinati
- Attività fisica
- FANS (cox-2 inib.)
- Vitamina D e calcio

# Poliposi adenomatosa familiare

cancerogenesi

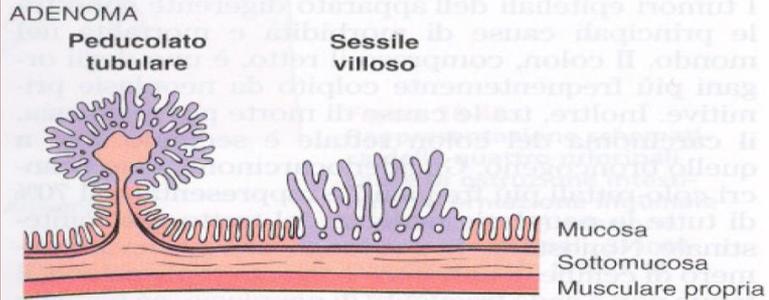
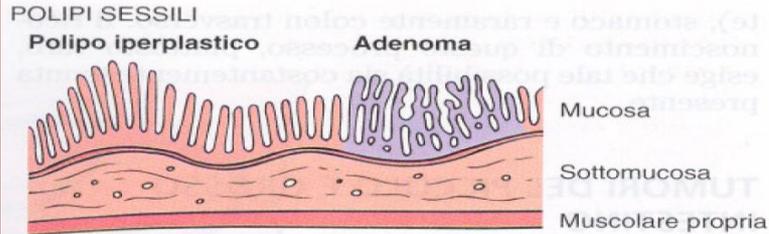
- . Difetto gene APC (5q21)
- . Adenomi multipli (500-2500)
- . Rischio di adenocarcinoma  $\approx$  100%



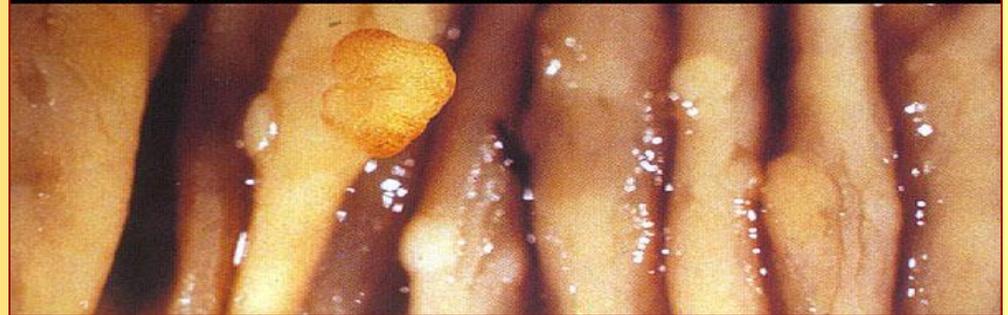
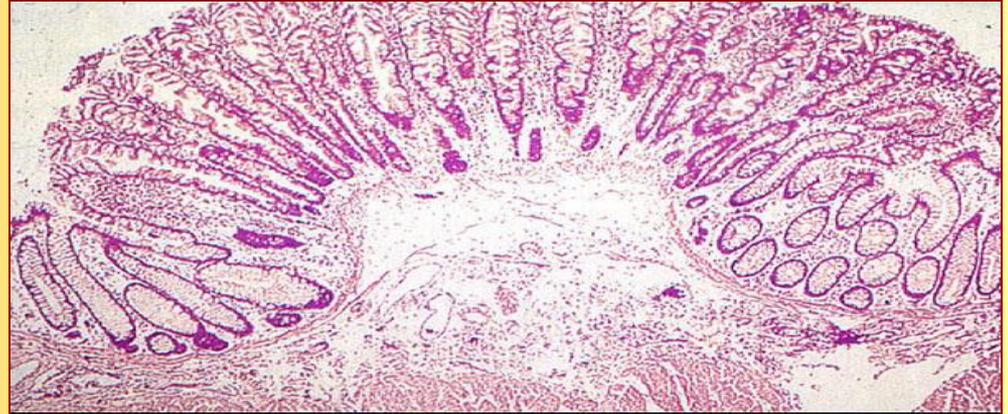
**Figura 18-51.** A. Poliposi adenomatosa familiare. la superficie della mucosa è tappezzata da innumerevoli adenomi polipoidi (Cortesia del Dr. Tad Wiczorek, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA) B. Possibili meccanismi di azione della proteina prodotta dal gene APC (Cortesia del Dr. David Ferguson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA)

# Polipo iperplastico

cancerogenesi

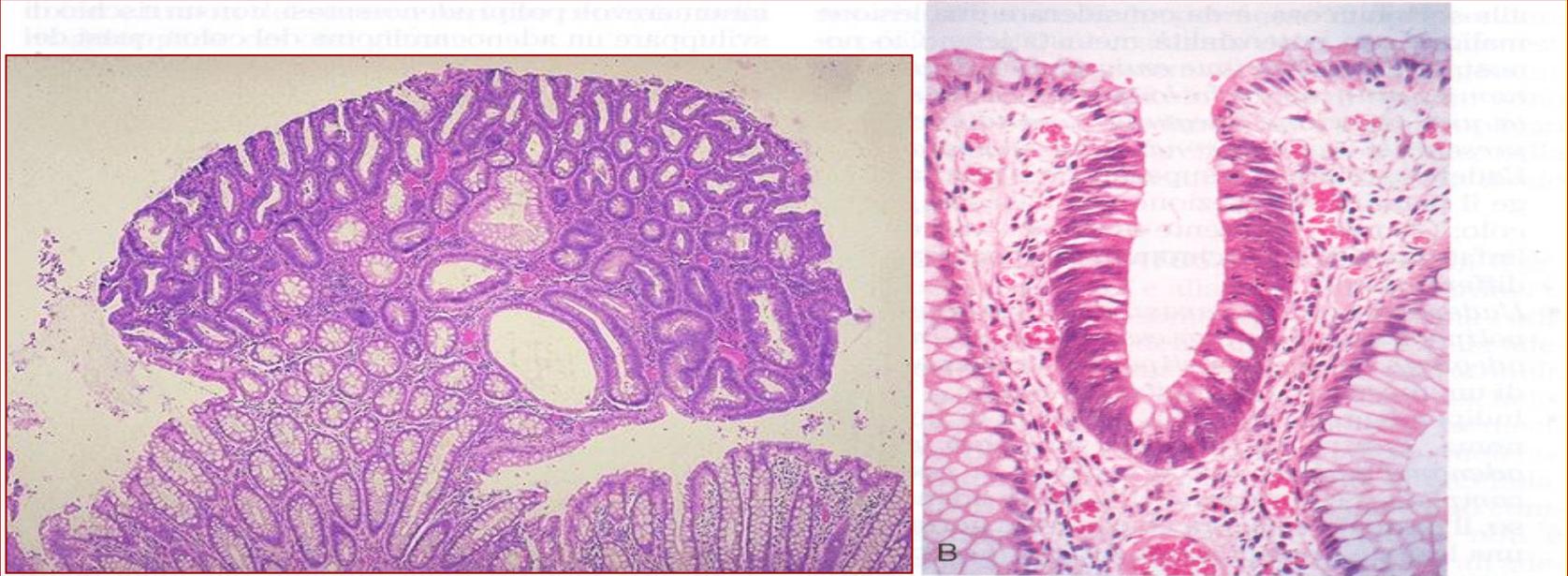


**Figura 18-47.** Rappresentazione schematica dei due tipi di polipo sessile (iperplastico ed adenomatoso) e dei due tipi di adenoma (peduncolato e sessile). Esiste solo una minima relazione fra l'architettura tubulare dell'adenoma peduncolato e quella villosa dell'adenoma sessile.



# Adenoma tubulare

## cancerogenesi



**Figura 18-49.** A. Adenoma pedunculato con asse fibrovascolare bordato da mucosa colica normale; la "testa" del polipo presenta numerose ghiandole con epiteliio displastico. B. Focolaio di epiteliio adenomatoso nel contesto di mucosa colica normale; questo aspetto dimostra come un epiteliio displastico possa interessare una cripta colica determinando un aspetto di tipo "tubulare".

# Adenoma villoso

cancerogenesi

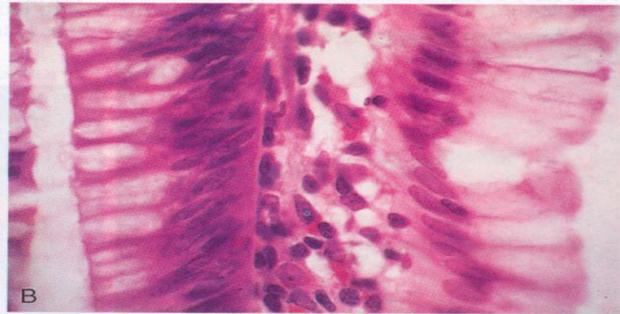
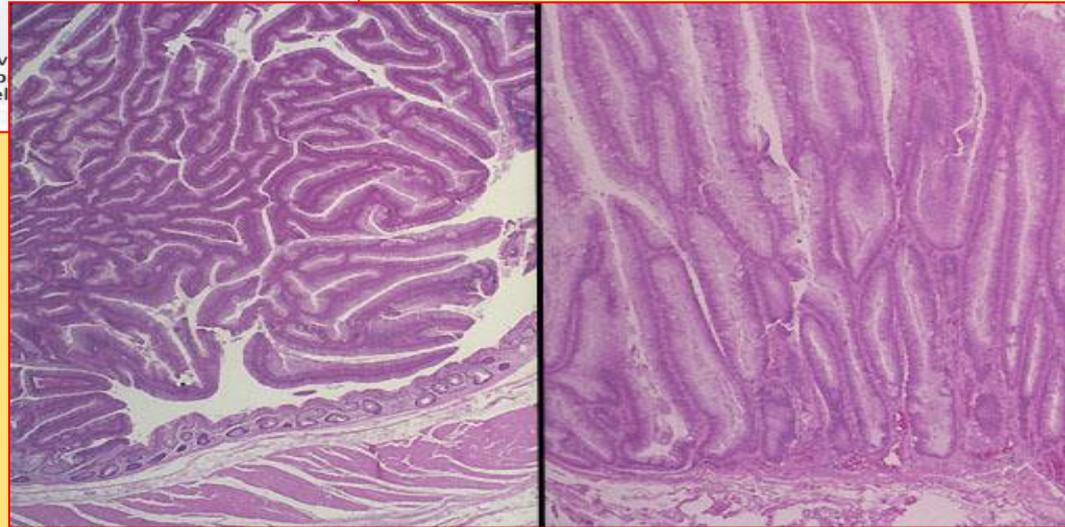


Figura 18-50. A. Adenoma villoso. La fronda villosa risulta bordata da epitelio normale a destra.



# carcinomi

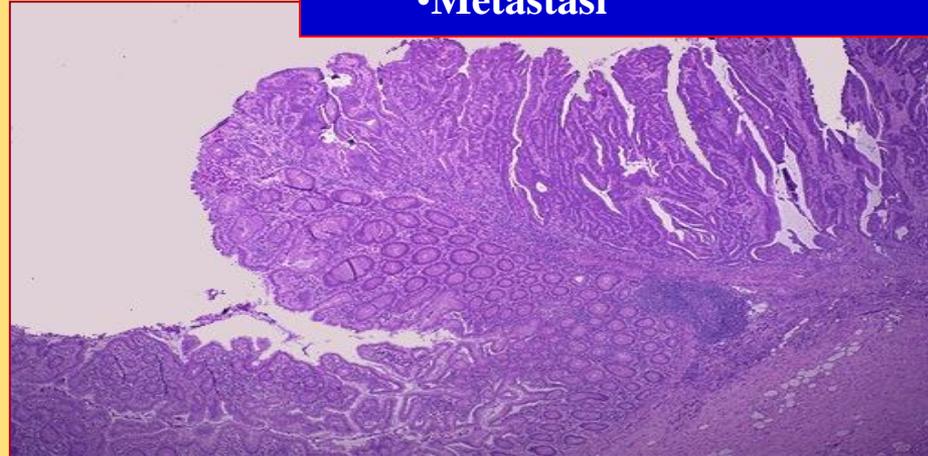


## Clinica:

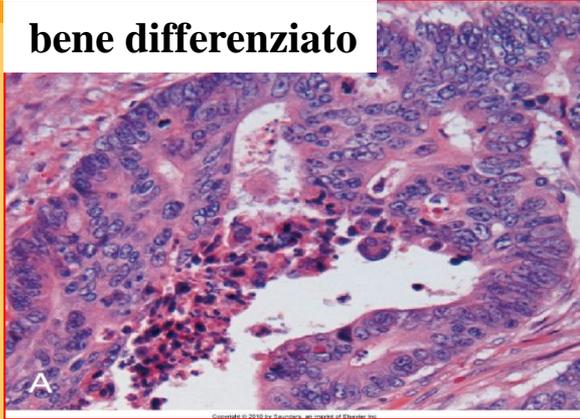
- Lesioni premaligne (80%)
- Lunga fase asintomatica (dx)
- Fattori prognostici:
  - Profondità di invasione/stadio
  - Differenziazione
  - Metastasi

## Anatomia Patologica:

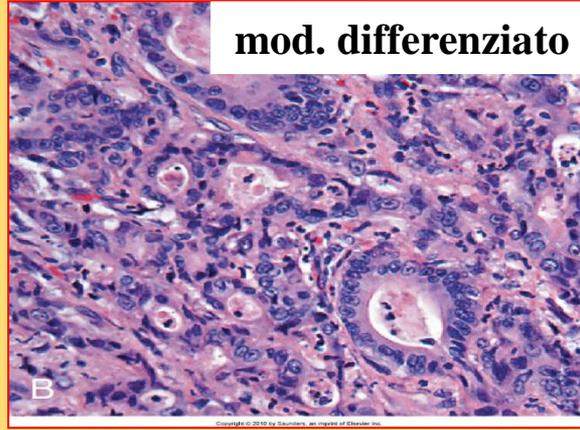
- Distribuzione ubiquitaria
- Crescita polipoide in colon prox.
- Crescita stenosante in colon dist.
- Reazione stromale concomitante
- Differenziazione variabile
  - ADK NAS
  - Forme mucoidi
  - Forme indifferenziate
  - Forme midollari
  - Forme “signet ring”
  - Forme a diff. neuroendocrina



**bene differenziato**



**mod. differenziato**

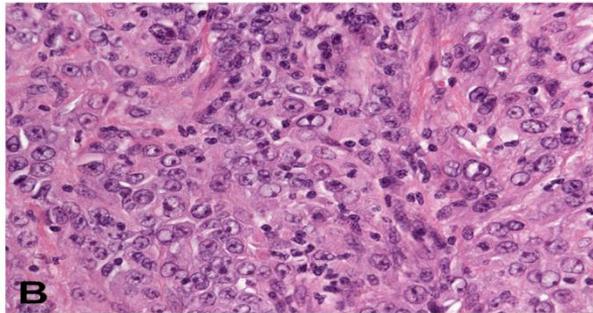
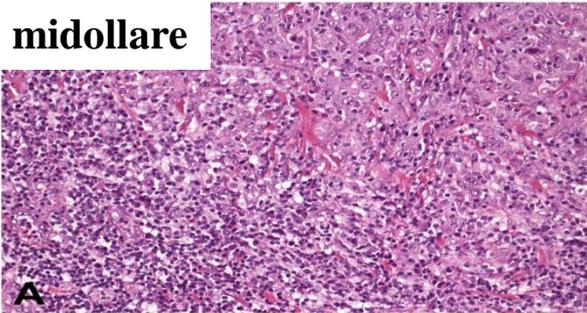


**carcinomi**

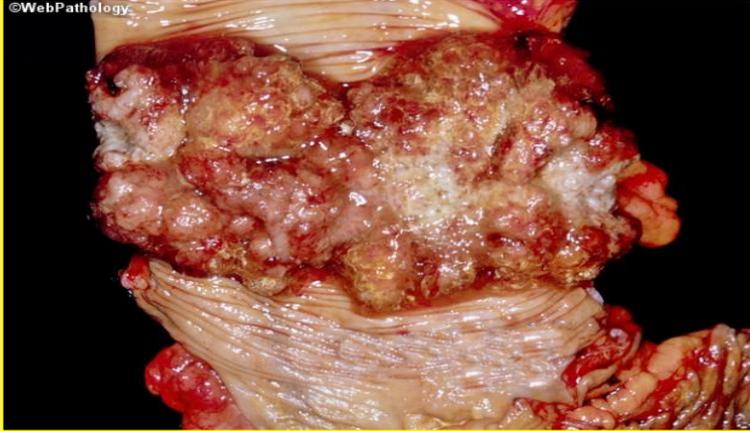
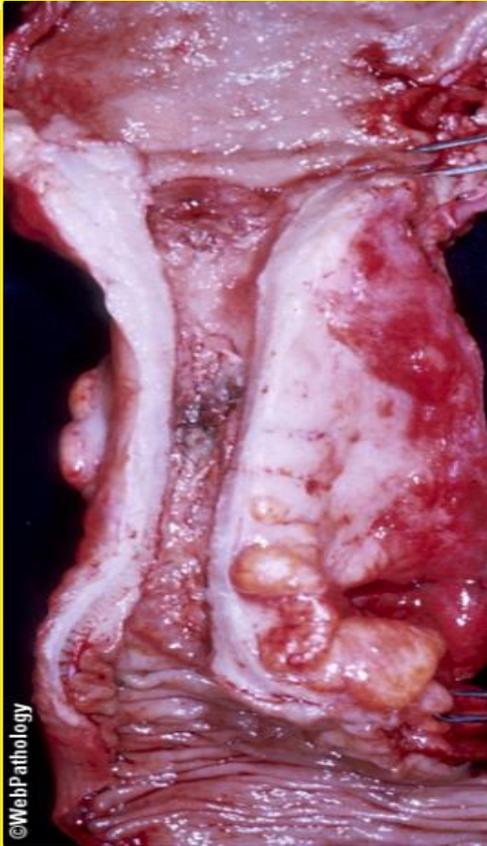
**scars. differenziato**



**midollare**



# carcinomi





WebPathology  
VISUAL SURVEY OF SURGICAL PATHOLOGY

**carcinomi**

©WebPathology

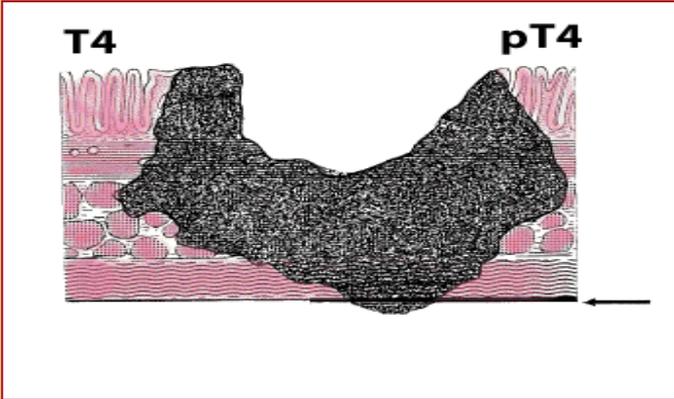
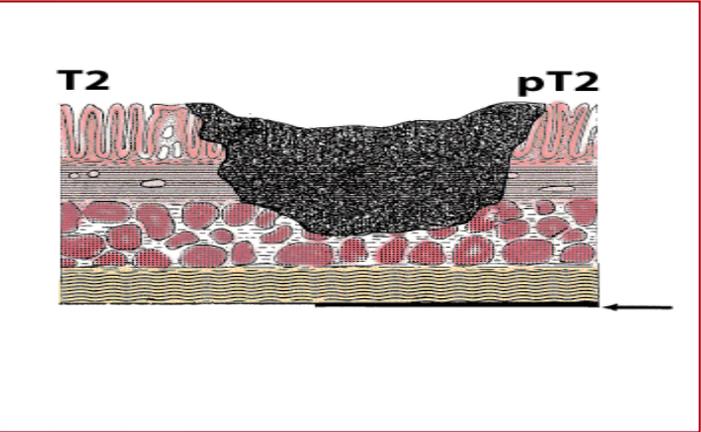
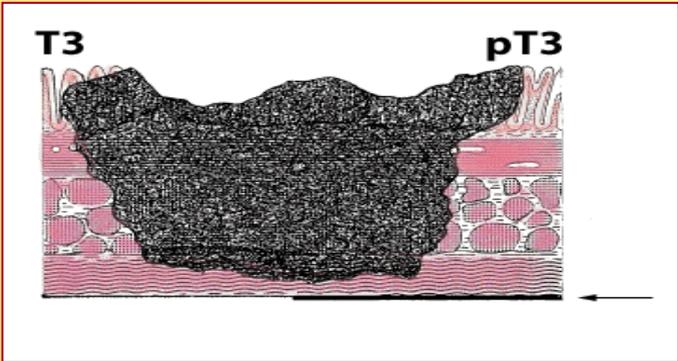
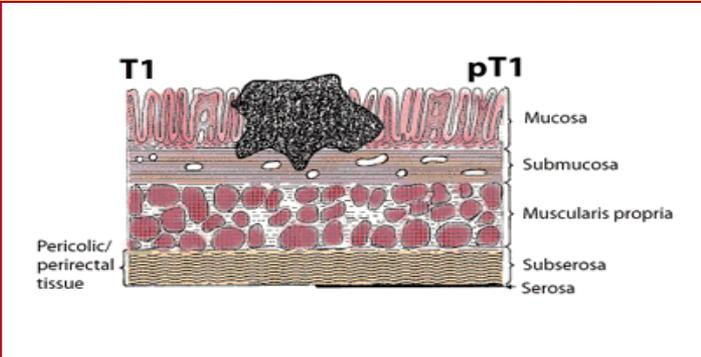


©WebPathology



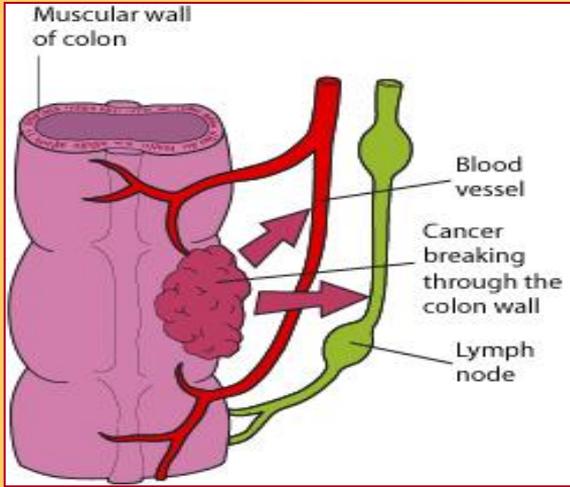
# carcinomi

## Stadiazione TNM



# carcinomi

## Stadiazione TNM



**N0=non metastasi**

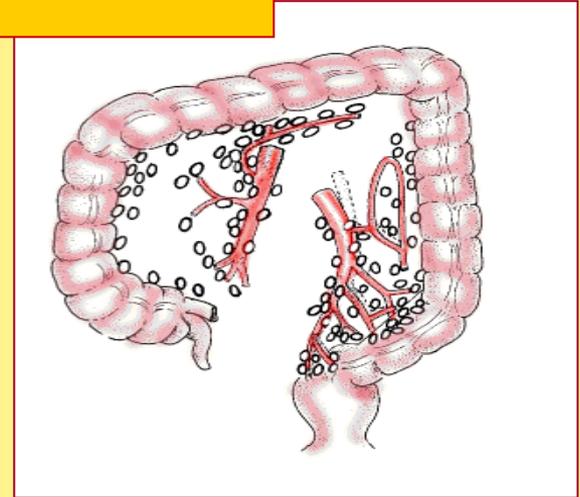
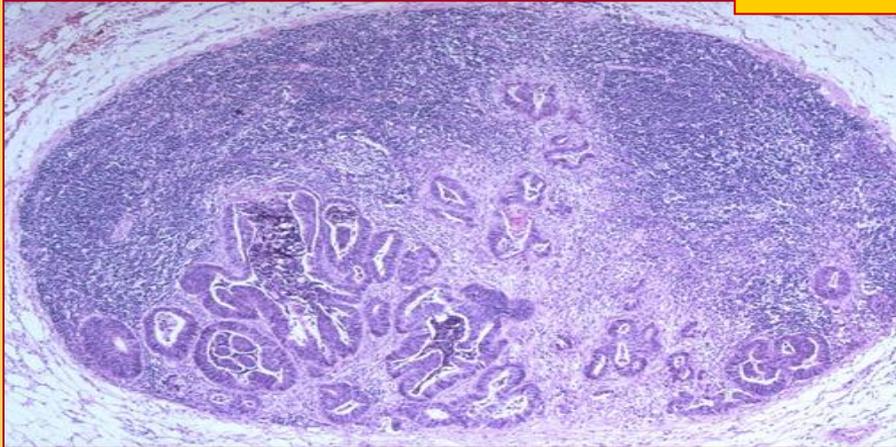
**N1a=1 LGH**

**N1b=2-3**

**N1c=depositi (satelliti) sottosier.**

**N2a=4-6 LGH**

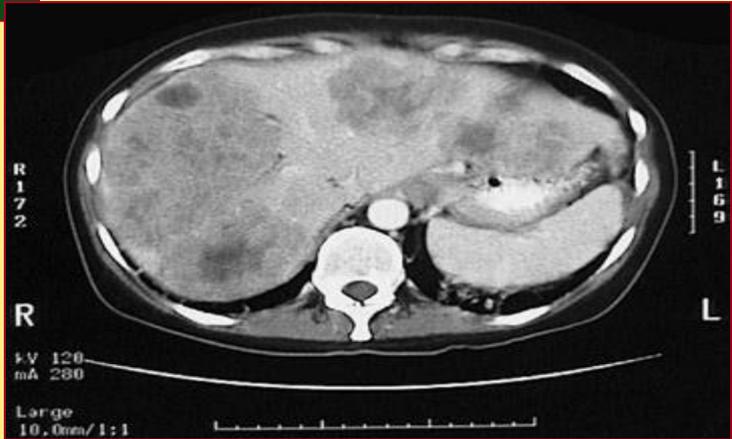
**N2b=7+ LGH**



**carcinomi**  
**Stadiazione TNM**

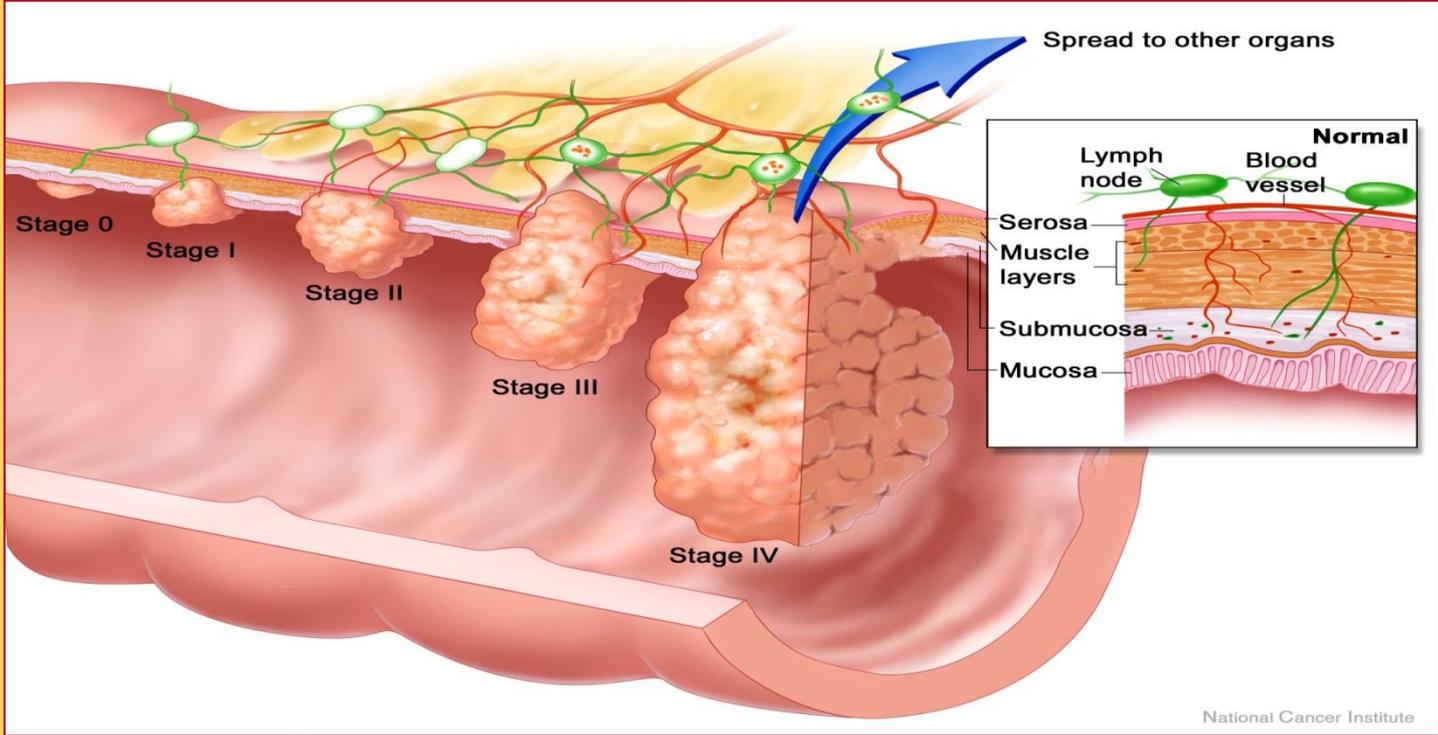


**M0=non metastasi**  
**M1a=confinata a un organo**  
**M1b=+ di un organo o peritoneo**



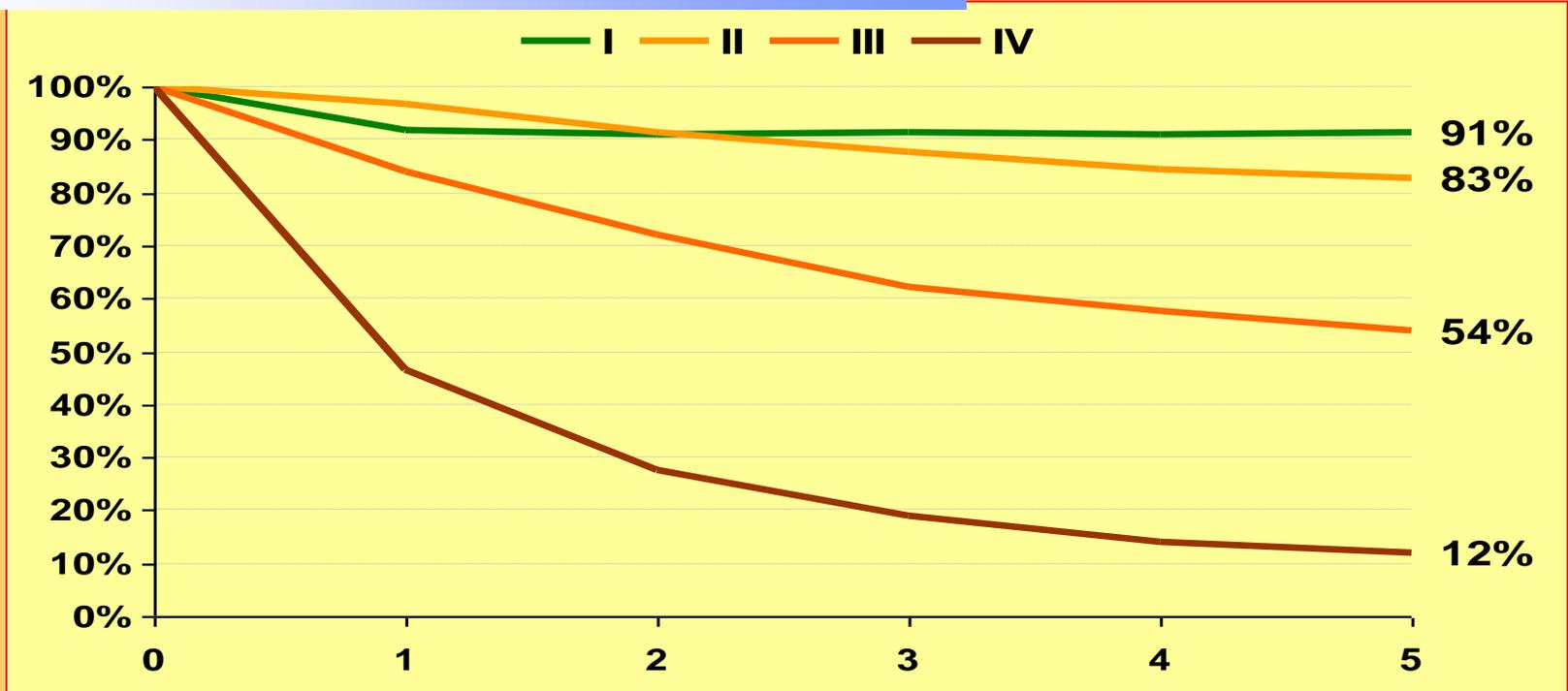
# carcinomi

## Stadiazione TNM

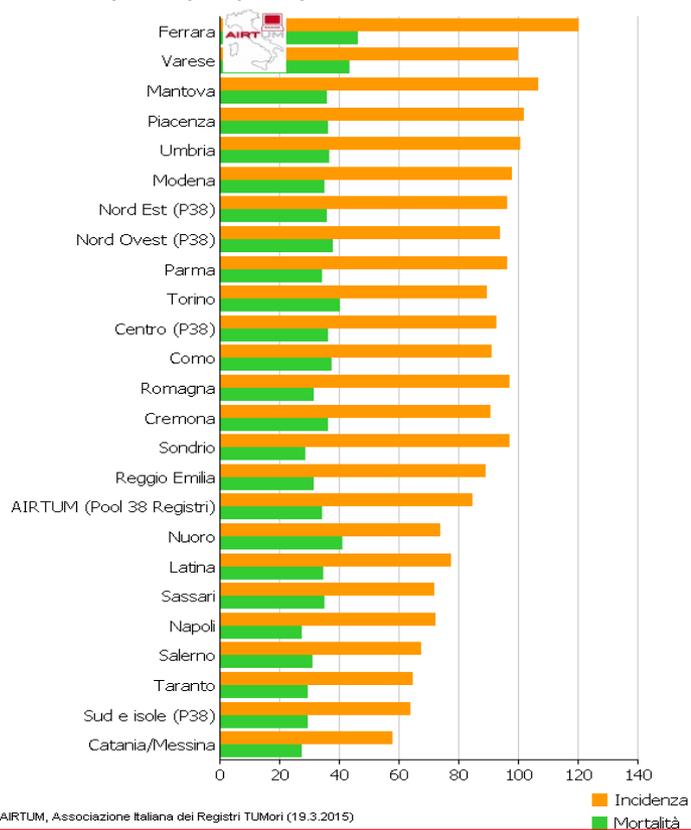


# carcinomi colorettali in Emilia-Romagna

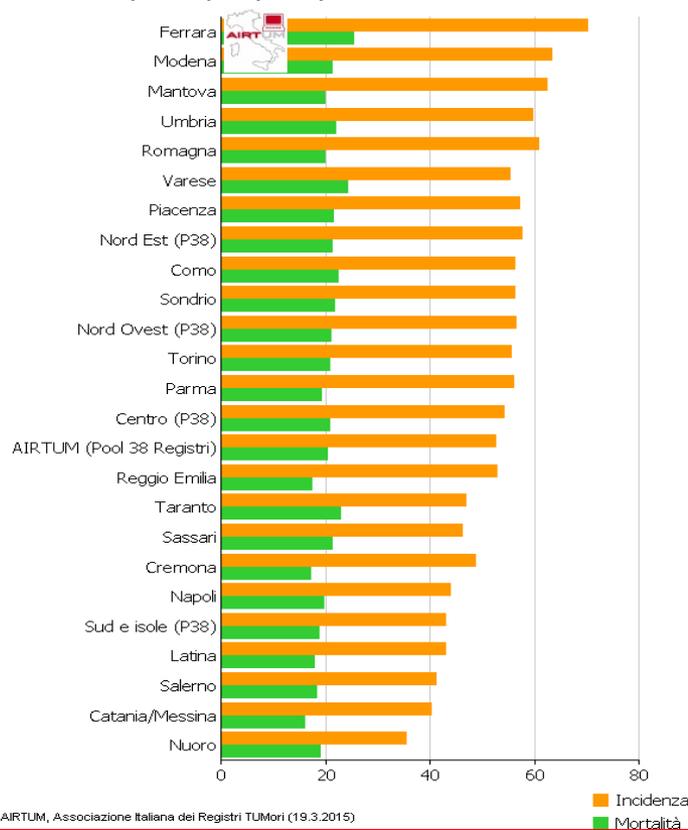
## SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI: per stadio



Colon, retto e ano (2006-2008)  
Maschi: TSE (Italiana) età (0-85+)



Colon, retto e ano (2006-2008)  
Femmine: TSE (Italiana) età (0-85+)



# epidemiologia incidenza

**Casi attesi 2018:**  
**Maschi: 28.800**  
**Femmine: 22.500**

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

**TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2018**

\* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

\*\* Comprende rene, pelvi e uretere.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (19%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (22%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (14%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (11%)	Colon-retto (16%)
3°	Tiroide (8%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Polmone (7%)	Polmone (8%)
4°	LNH (7%)	Vescica* (11%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Utero corpo (7%)	Pancreas (6%)
5°	Colon-retto (7%)	Vie aerodigestive superiori** (5%)	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Stomaco (5%)

**TABELLA 7. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2014**

\* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

\*\* Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.



# epidemiologia mortalità

**Mortalità ISTAT 2015:**  
**Maschi: 10.084**  
**Femmine: 8.851**

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (17%)	Polmone (19%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)

**TABELLA 9.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2014

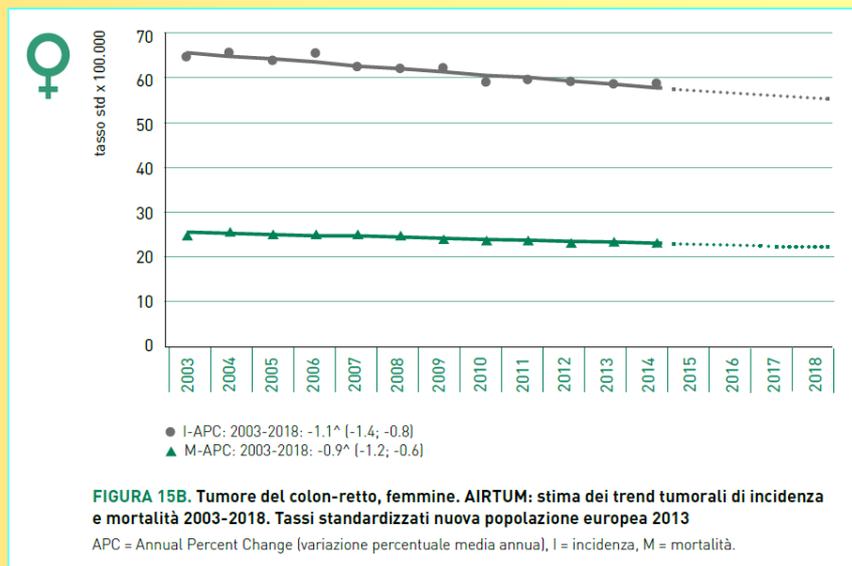
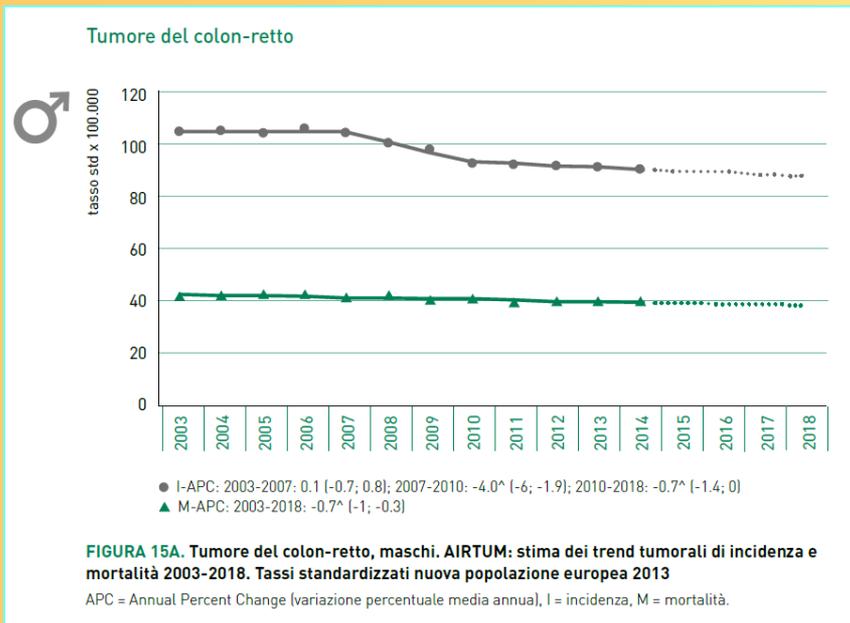
Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (29%)	Polmone (25%)	Mammella (29%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centrale (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (9%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (7%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Utero totale (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (6%)

**TABELLA 10.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2014

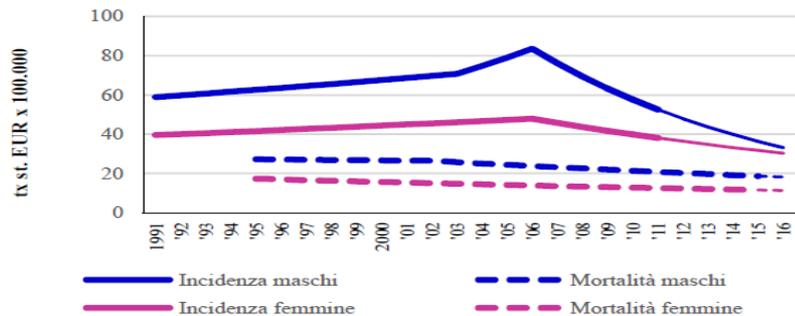


# epidemiologia

*trend*  
*incidenza, mortalità*

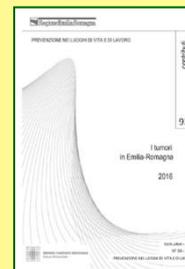


## Andamenti temporali

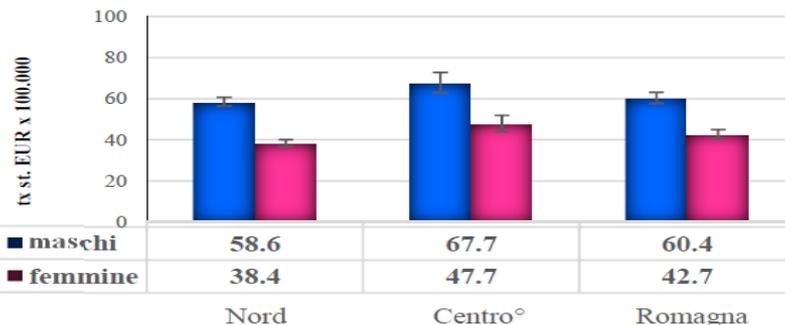


	maschi		femmine	
	incidenza	mortalità	incidenza	mortalità
Anni	1991-2003	1995-2002	1991-2006	1995-2015
APC	+1.53*	-0.40	+1.29*	-1.99*
Anni	2003-2006	2002-2015	2006-2011	
APC	+5.72	-2.64*	-4.49*	
Anni	2006-2011			
APC	-8.84*			

APC: variazione percentuale annua \*  $p < 0,05$



## Confronti incidenza tra Aree Vaste



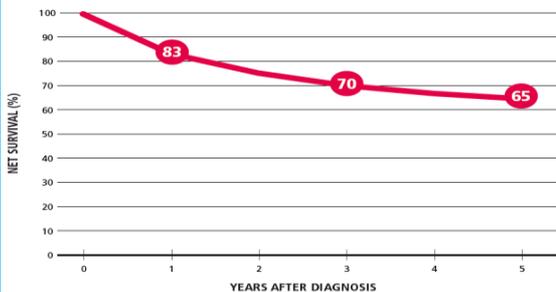
<sup>o</sup>Provincia di Ferrara

## COLORECTAL CANCER

MALES & FEMALES

### C AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%), 2005-2009

POOL OF 42 CANCER REGISTRIES (114543 OBSERVED CASES)

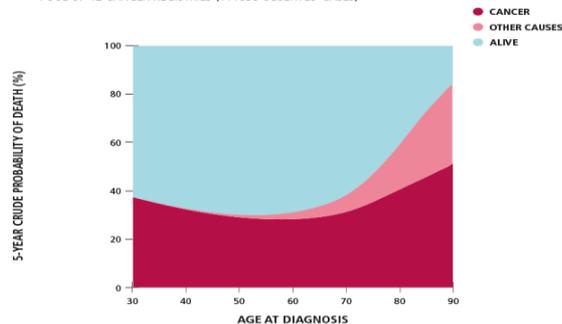


## COLORECTAL CANCER

MALES & FEMALES

### D CRUDE PROBABILITY OF DEATH (%), 2005-2009

POOL OF 42 CANCER REGISTRIES (111893 OBSERVED CASES)



# epidemiologia

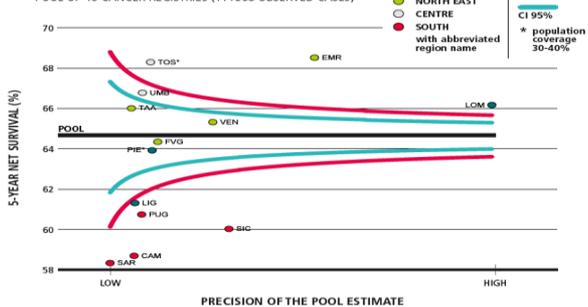
# sopravvivenza

## COLORECTAL CANCER

MALES & FEMALES

### E 5-YEAR AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%) BY REGION, 2005-2009

POOL OF 40 CANCER REGISTRIES (111868 OBSERVED CASES)



## LIFE EXPECTANCY AT A GIVEN AGE OF DIAGNOSIS

GENERAL POPULATION  
CANCER

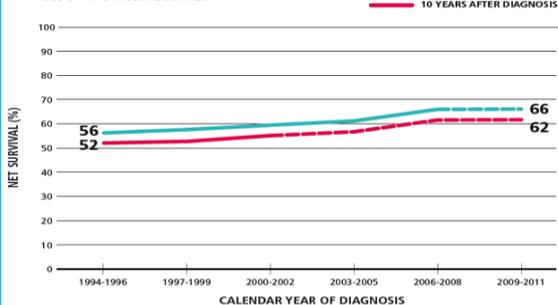


## COLORECTAL CANCER

MALES & FEMALES

### H TIME TREND OF 5-, 10-YEAR AGE-STANDARDIZED NET SURVIVAL (%)

POOL OF 17 CANCER REGISTRIES





Pool of Italian Cancer Registries - 1 January 2010

## COLON, RETTO, ANO

### COLON, RECTUM, ANUS

(ICD-10 C18-21)

#### COMPLETE PREVALENCE BY YEARS SINCE DIAGNOSIS

YEARS →	≤ 2	(2 - 5]	(5 - 10]	(10 - 15]	(15 - 20]	> 20
No. →	75 976	80 766	84 744	51 977	28 699	31 804
% →	21%	23%	24%	15%	8%	9%
PROPORTION PER 100 000 →	131	141	148	91	50	56
MALE 52%			FEMALE 48%			

#### COMPLETE PREVALENCE BY SEX, MACRO-AREA, AND AGE

(PROPORTION PER 100 000)

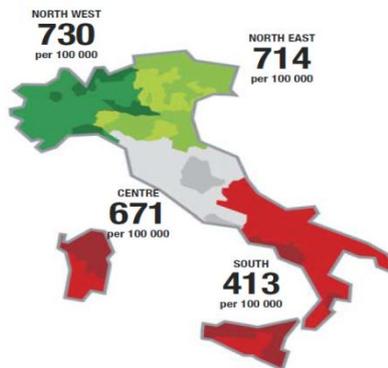
AGE CLASS →	0-44	45-59	60-74	75+	ALL AGES
<b>MALE</b>					
NORTH WEST	19	324	1 901	4 026	764
NORTH EAST	19	379	1 960	4 391	775
CENTRE	21	334	1 835	4 109	736
SOUTH	15	283	1 278	2 673	437
POOL	18	331	1 735	3 768	659
<b>FEMALE</b>					
NORTH WEST	21	334	1 307	2 634	699
NORTH EAST	19	324	1 314	2 657	657
CENTRE	18	304	1 260	2 584	611
SOUTH	17	247	989	1 765	390
POOL	19	300	1 214	2 408	579
<b>BOTH SEXES</b>					
NORTH WEST	20	329	1 581	3 133	730
NORTH EAST	19	352	1 620	3 290	714
CENTRE	19	318	1 534	3 177	671
SOUTH	16	264	1 125	2 121	413
POOL	18	315	1 459	2 914	617

2 587 347 CANCER SURVIVORS

**353 965**  
COLON, RECTUM, ANUS  
CANCER SURVIVORS

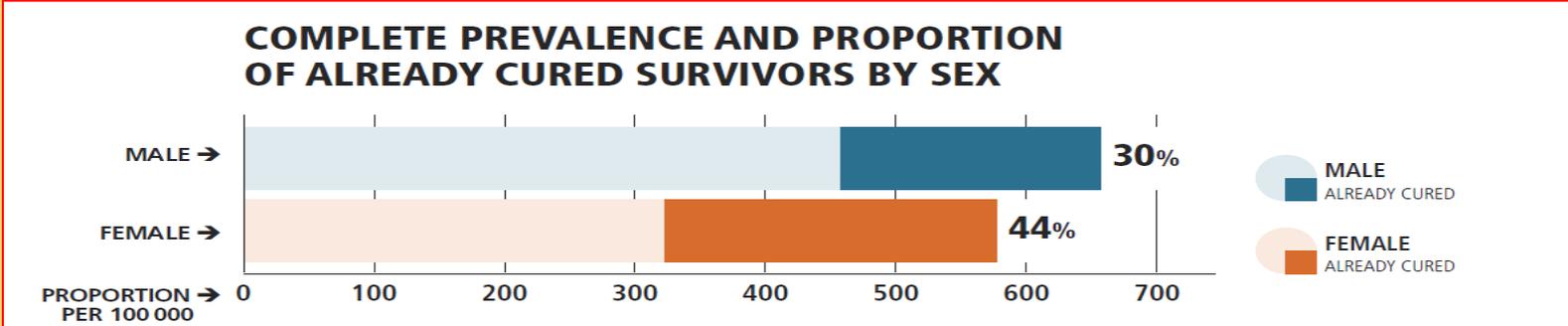
ALREADY CURED  
at 1 JANUARY 2010

**130 265 (37%)**



epidemiologia

prevalenza



### CURE FRACTION AND TIME TO CURE BY AGE AT DIAGNOSIS AND SEX FOR CANCER PATIENTS DIAGNOSED IN ITALY IN 1985-2009

AGE AT DIAGNOSIS	CURE FRACTION %	
	MALE	FEMALE
0 - 44	60%	65%
45 - 59	52%	56%
60 - 74	43%	47%
75+	38%	41%

AGE AT DIAGNOSIS	TIME TO CURE YEARS	
	MALE	FEMALE
0 - 44	7	6
45 - 59	8	7
60 - 74	9	8
75+	10	8

# Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy

Paolo Giorgi Rossi, PhD<sup>1,2</sup>, Massimo Vicentini, MSc<sup>1,2</sup>, Claudio Sacchetti, MSc<sup>1,2</sup>, Enza Di Felice, MSc<sup>1,2</sup>, Stefania Caroli, MSc<sup>1,2</sup>, Francesca Ferrari, MSc<sup>1,2</sup>, Lucia Mangone, MD<sup>1,2</sup>, Annamaria Pezzarossi, MSc<sup>1,2</sup>, Francesca Roncaglia, PhD<sup>1,2</sup>, Cinzia Campari, MSc<sup>2,3</sup>, Romano Sassatelli, MD<sup>4</sup>, Roberto Sacchero, MD<sup>5</sup>, Giuliana Sereni, MD<sup>4</sup>, Luisa Paterlini, MD<sup>1</sup> and Marco Zappa, MD<sup>6</sup>

*Am J Gastroenterol* advance online publication, 25 August 2015; doi:10.1038/ajg.2015.240

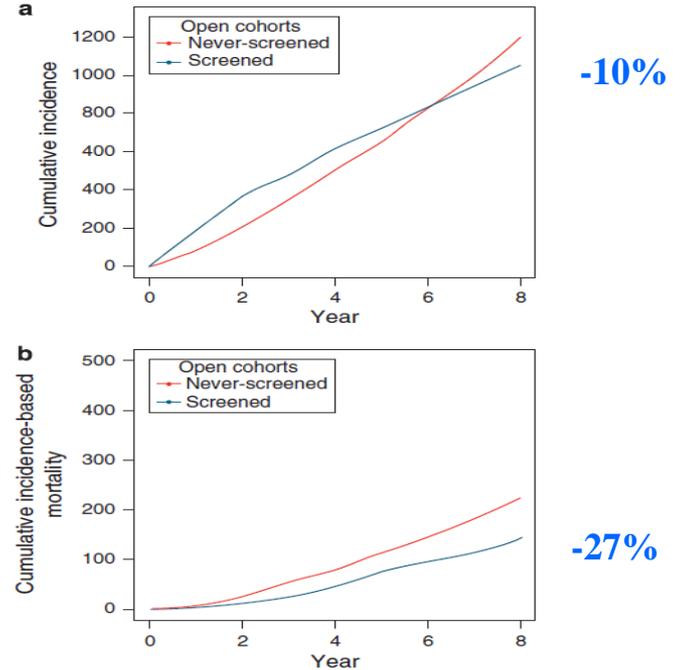
**Table 2.** Colorectal cancers, person years, and IRRs with 95% CI by sex, age, and screening exposure

Exposure definition	Cases	Person - years	IRR	95% CI
<b>Sex</b>				
Men	1,760	1,032,392	1	
Women	1,136	1,100,102	0.58	(0.55–0.63)
Age (as continuous variable)			1.08	(1.07–1.08)
<b>Screening exposure</b>				
Pre-screening	1,659	1,120,038	1	
Prevalence round	437	262,499	1.60	(1.43–1.79)
Incidence rounds	625	633,002	0.86	(0.78–0.94)
II round	252	215,318	1.01	(0.88–1.15)
III round	203	220,312	0.80	(0.69–0.92)
IV round	170	197,372	0.75	(0.64–0.88)
Post-screening	175	116,955	0.59	(0.50–0.69)

CI, confidence intervals; IRR, incidence rate ratio.

IRR for II, III, and IV rounds are estimated by a separate Poisson model.

Age 50–74, years 1997–2012.



**Figure 3.** Cumulative incidence (a) and incidence-based mortality (b) in the pre-screening cohort and in the invited cohort.

Impatto del programma di screening colo-rettale sull'incidenza:  
studio di coorte nella regione Emilia-Romagna

Silvia Mancini  
Paolo Giorgi Rossi

Il gruppo di lavoro screening del colon-retto Emilia-Romagna

# screening coloretale in Emilia-Romagna

## evidenze di efficacia

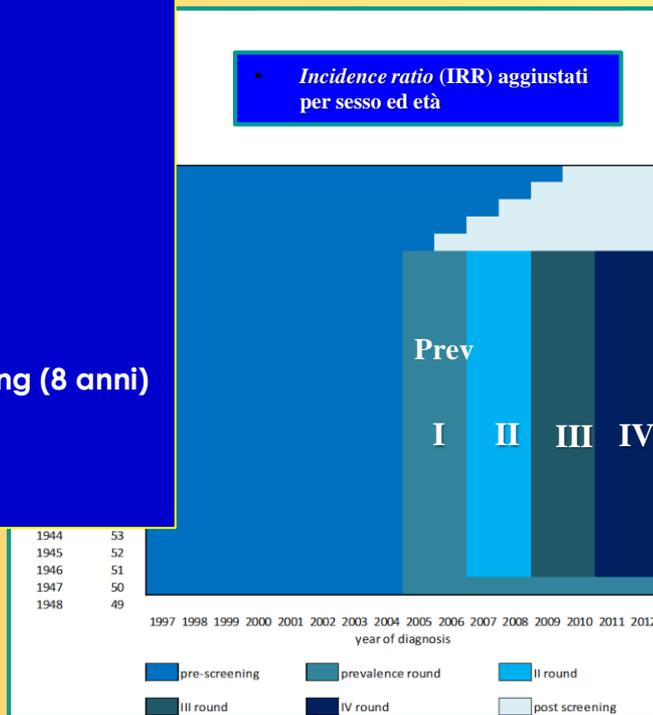
### Rischio di incidenza del cancro colo-rettale

- ❖ II round: **+43%**
- ❖ III round: **+3%**
- ❖ IV round: **-15%**
- ❖ IV round: **-18%**
- ❖ I-IV round: **-9%**
- ❖ Post-screening >74aa.: **-24%**

### Mortalità cumulativa pre/post screening (8 anni)

- Mortalità generale: **-28%**
- Mortalità per CRC: **-31%**

• Incidence ratio (IRR) aggiustati per sesso ed età

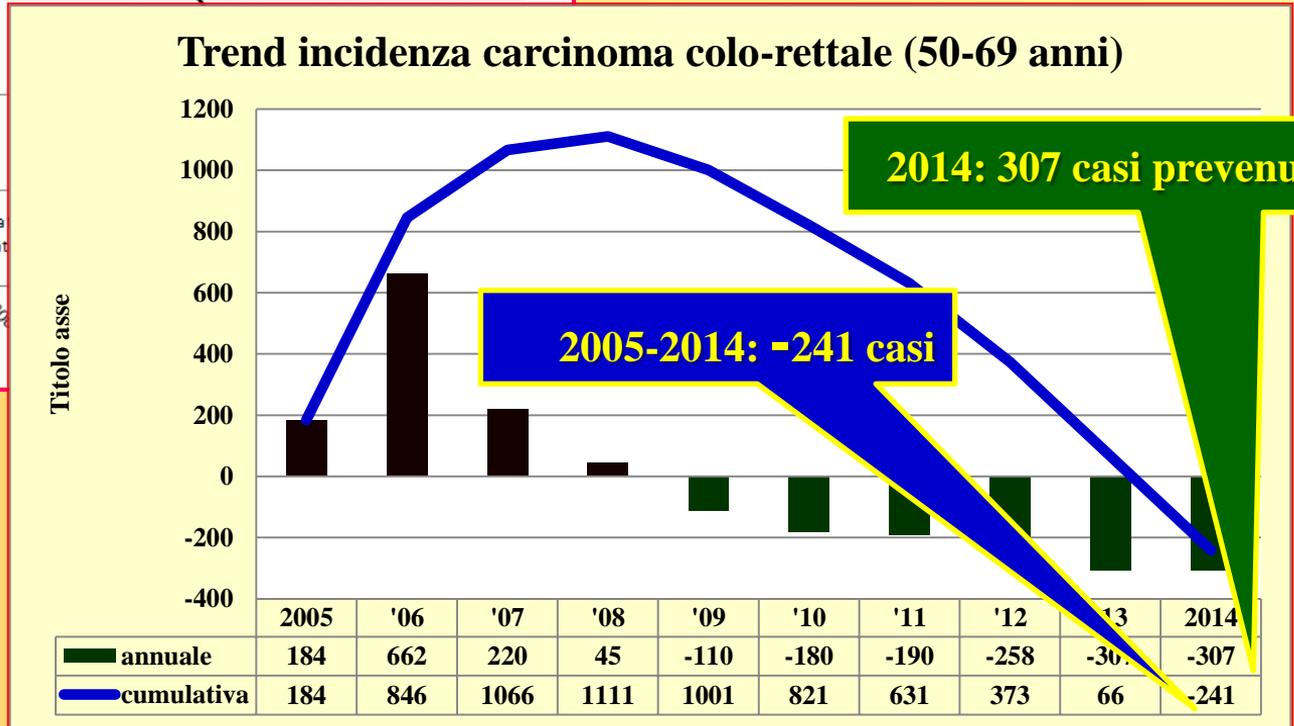
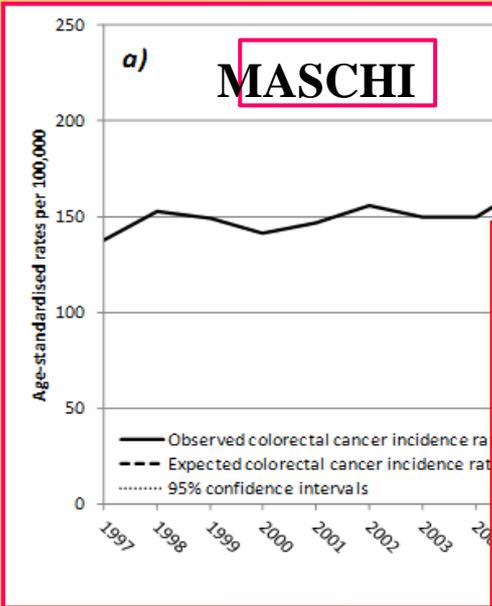


### Rischio di incidenza del cancro colo-rettale

#### Stadio II+

- II round: **+24%**
- III round: **+5%**
- IV round: **-31%**
- I-IV round: **-19%**
- Post-screening >74aa.: **-17%**

# screening colorettaie in Emilia-Romagna evidenze di efficacia





Continua...

