13 September 2014

De Anatoom-patholoog en het bevolkingsonderzoek naar colonkanker

az monica

De Anatoom-patholoog en het bevolkingsonderzoek naar colonkanker

- Nodig? **ISSUE = TISSUE**
- Welke rol? Determinering/Typering -> Prognose
- Wat doet de patholoog?
  - Macroscopie
  - Microscopie
  - Rapportering
  - Databank
  - Tumorbank

Overzicht

- Achtergrond
- Colonpoliepen
- Rapportering
- Q&A

Achtergrond

- Screening voor CRC:

  Hoe?

  Wie?

  Wanneer?

  Hoe vaak?

  Waarom?

Achtergrond

- Screening voor CRC: **Waarom?**
  - Belangrijk gezondheidsrisico voor individu en samenleving
  - 4250 Vlamingen jaarlijks
  - 3de plaats bij mannen (na Prostaat en Long)
  - 2de plaats bij vrouwen (na borst)
  - 1800 jaarlijks sterven (8ste doodsoorrzaak)
  - 5 jaars overleving gemiddeld 57%

Achtergrond

- Screening voor CRC: **Waarom?**
  - **CRC → Belangrijke doodsoorzaak!**
  - **Vroege stadia zijn detecteerbaar!**
  - **SCREENEN VOORKOMT CRC!**

Achtergrond

- Screening voor CRC:
  - **94% Sporadic type**
  - 4% Hereditary type
    - FAP
    - HNPCC
    - Juvenile Polyposis ∑
    - Hyperplastic Polyposis ∑
  - IBD-related

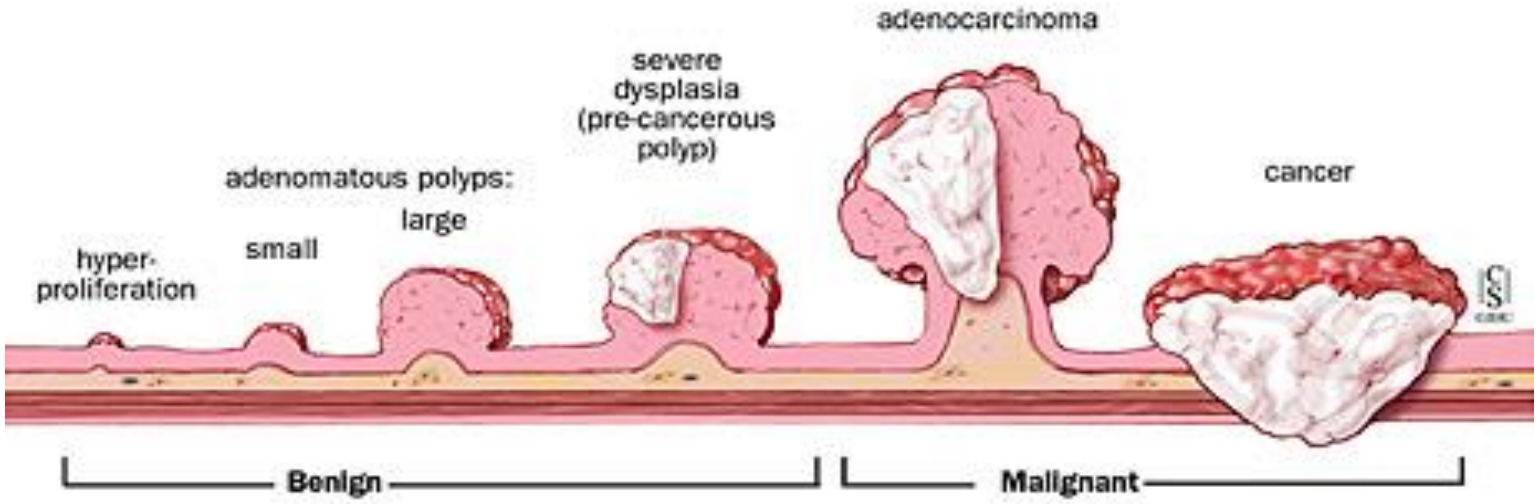
Achtergrond

- Screening voor CRC: **Precursor Laesies**

  - Adenoma – Carcinoma sequentie
  - Poliepen (polypoid adenoma)
  - Vlakke letsels (Flat or non-polypoid adenoma)
  - Sessiel Serrated Adenoma (ssA)

Precursor laesies

- Adenoma – Carcinoma sequentie



Precursor laesies

- Adenoma – Carcinoma sequentie :

Multipele cumulatieve genetische alteraties

- Mutaties in Proto-oncogenen – oncogenen – signaal transductie

  (K-RAS, Myc)

- Mutatie/deletie in tumorsuppressorgenen

  (APC, DCC, p53)

- Mutaties – schade aan DNA repair genen

Precursor laesies

- Adenoma – Carcinoma sequentie :
  - 3 mechanismen → ongecontoleerde celproliferatie

    → autonome groei

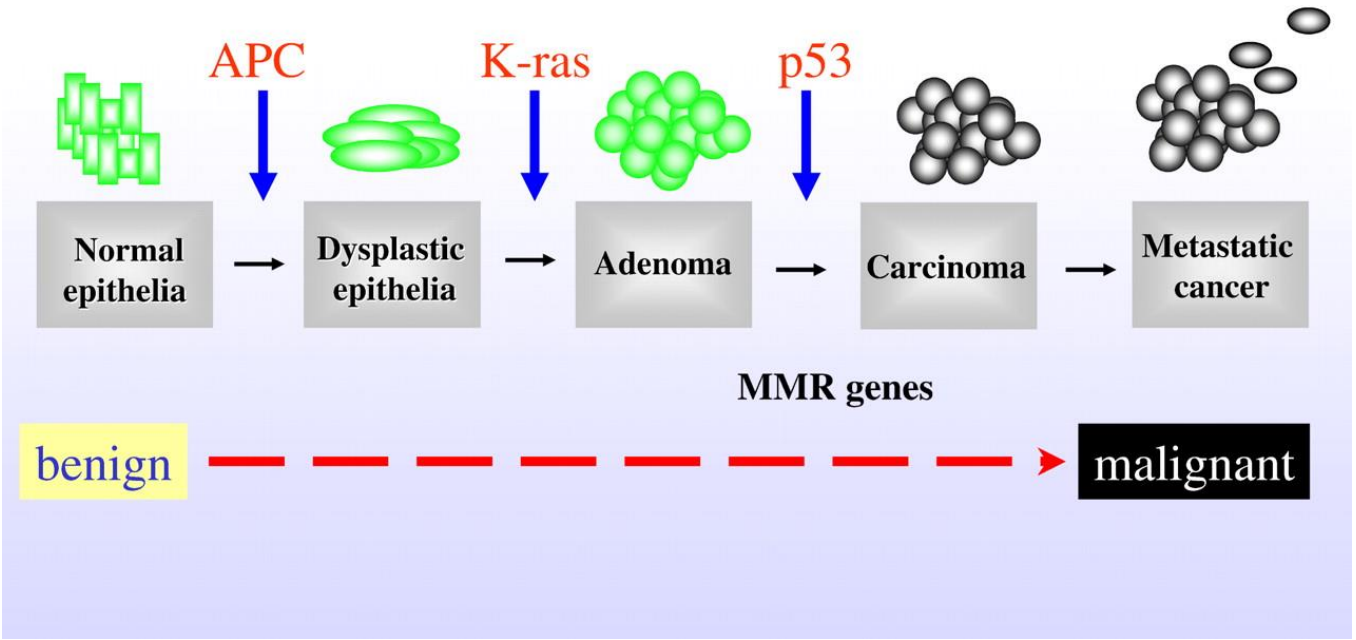
    → tumor

+ Epigenetische alteraties (DNA methylering)

+ Invloed van micro-omgeving

  - Poliep → Carcinoom: +/- 5-10 jaar

Precursor laesies



Precursor laesies

- COLON POLIEPEN

  Definitie:

  - *Polypous* (Greek) = Morbid lump
  - "*any mass protruding into the lumen of a hollow vessel, anywhere in the GI-tract, Genito-Urinary or respiratory tract*"
  - Vanuit de mucosa van deze organen
  - Soms ook door een submucosale laesie.
  - Niet per definitie een neoplasie.

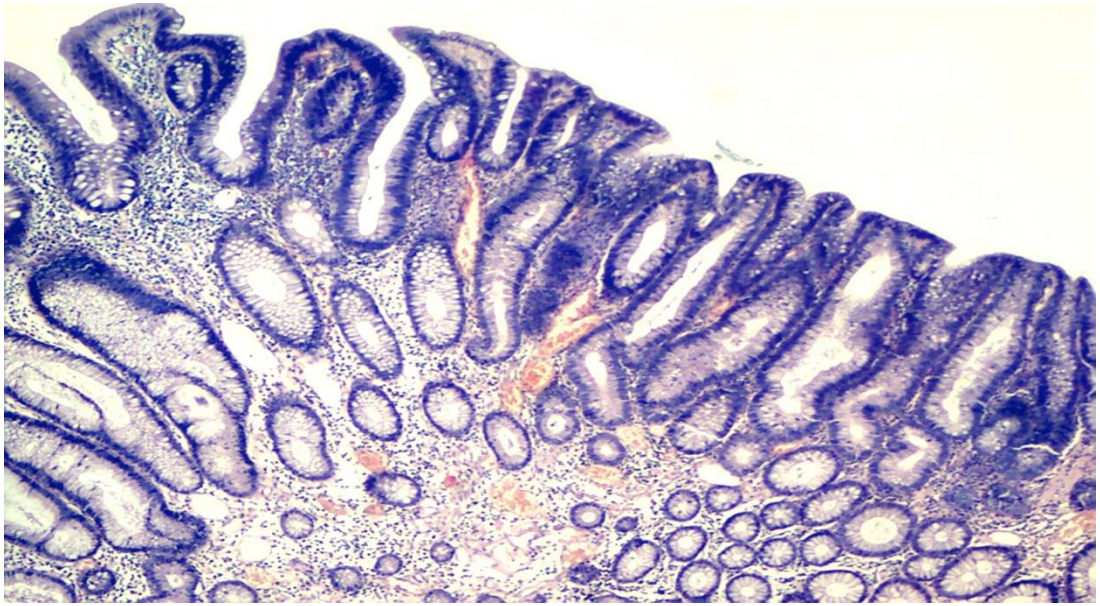
Colon Poliepen

- Histologische indeling
  - Neoplastisch
  - Hyperplastisch
  - Hamartomateus
  - Inflammatoir

Colon Poliepen

- Histologische indeling

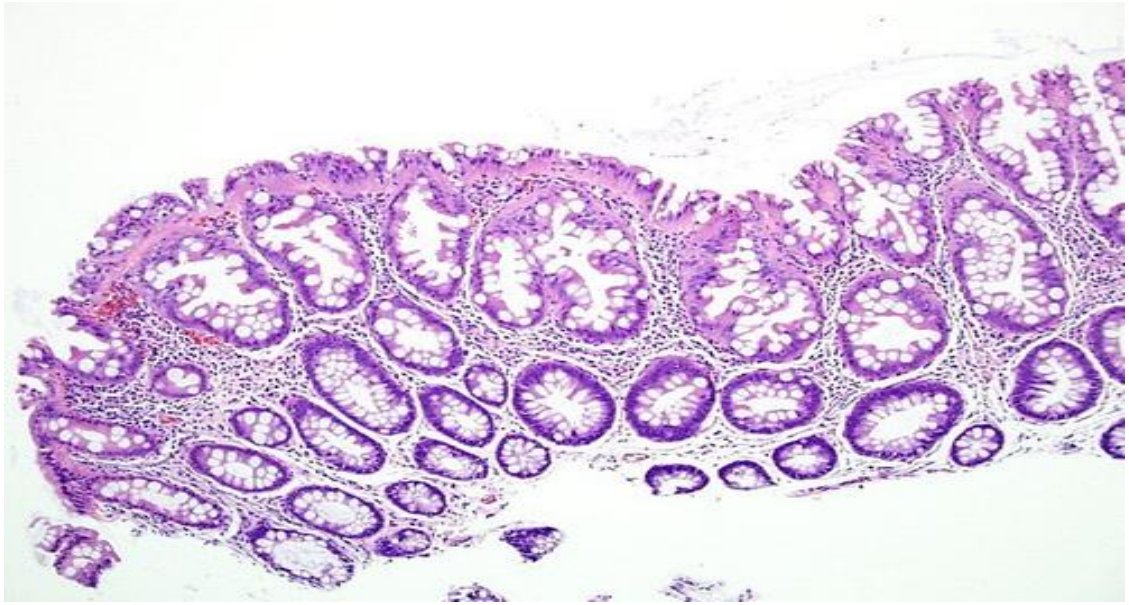
Neoplastisch



Colon Poliepen

- Histologische indeling

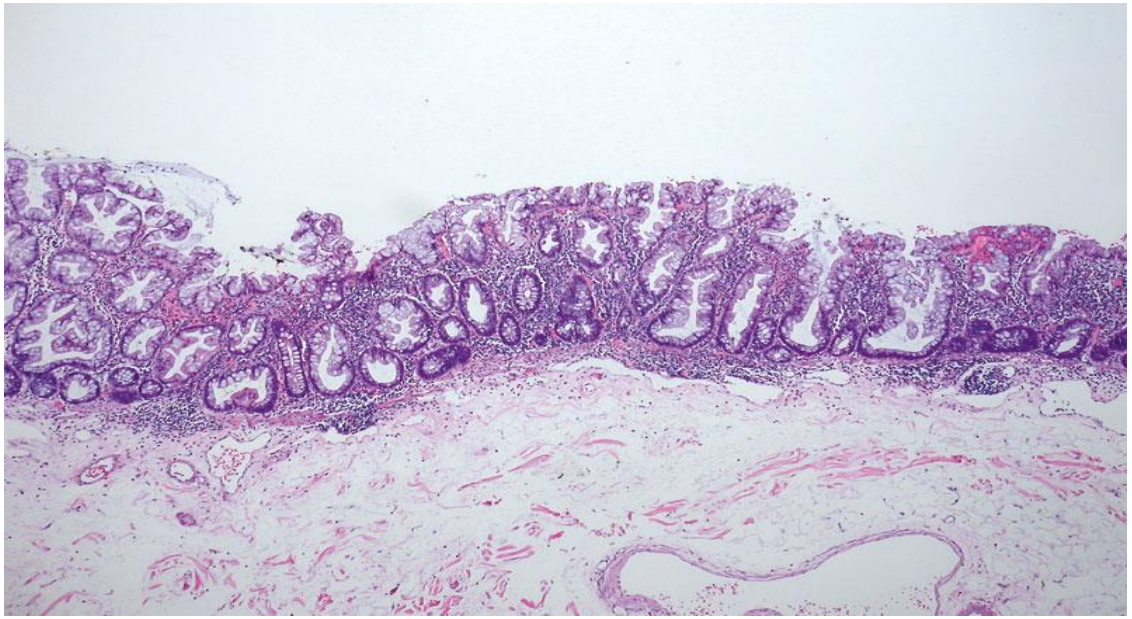
Hyperplastisch



Colon Poliepen

- Histologische indeling

Ss Adenoma

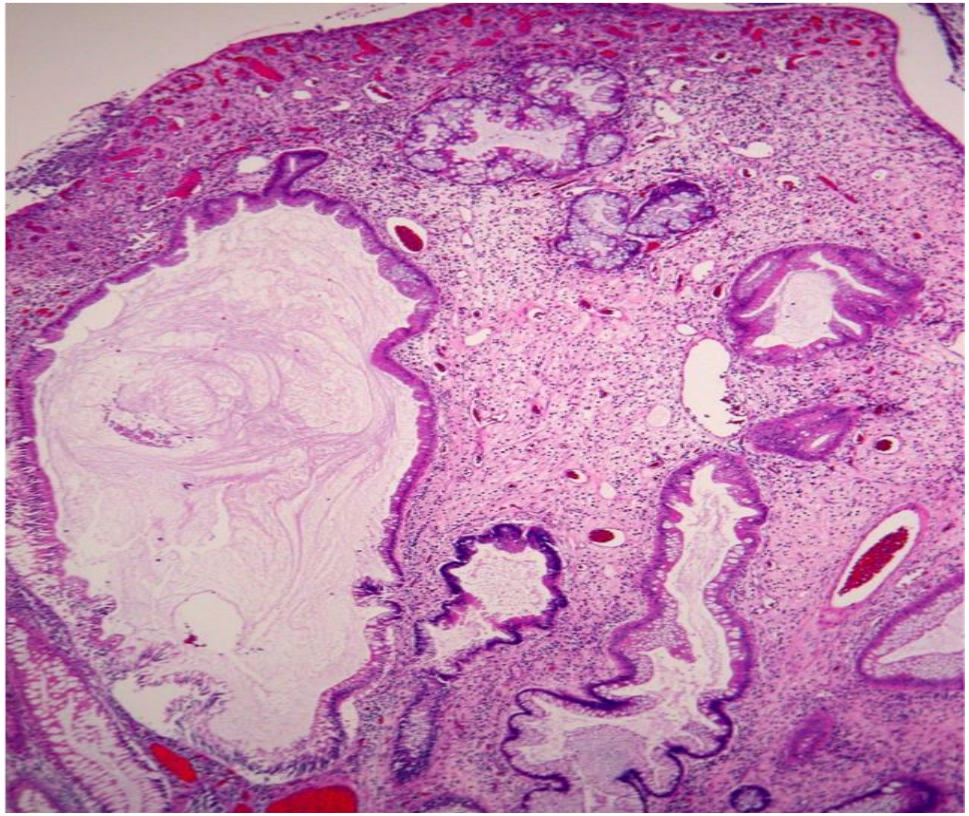


Colon Poliepen

- Histologische indeling

Hamartomateus

(Juveniele poliep)



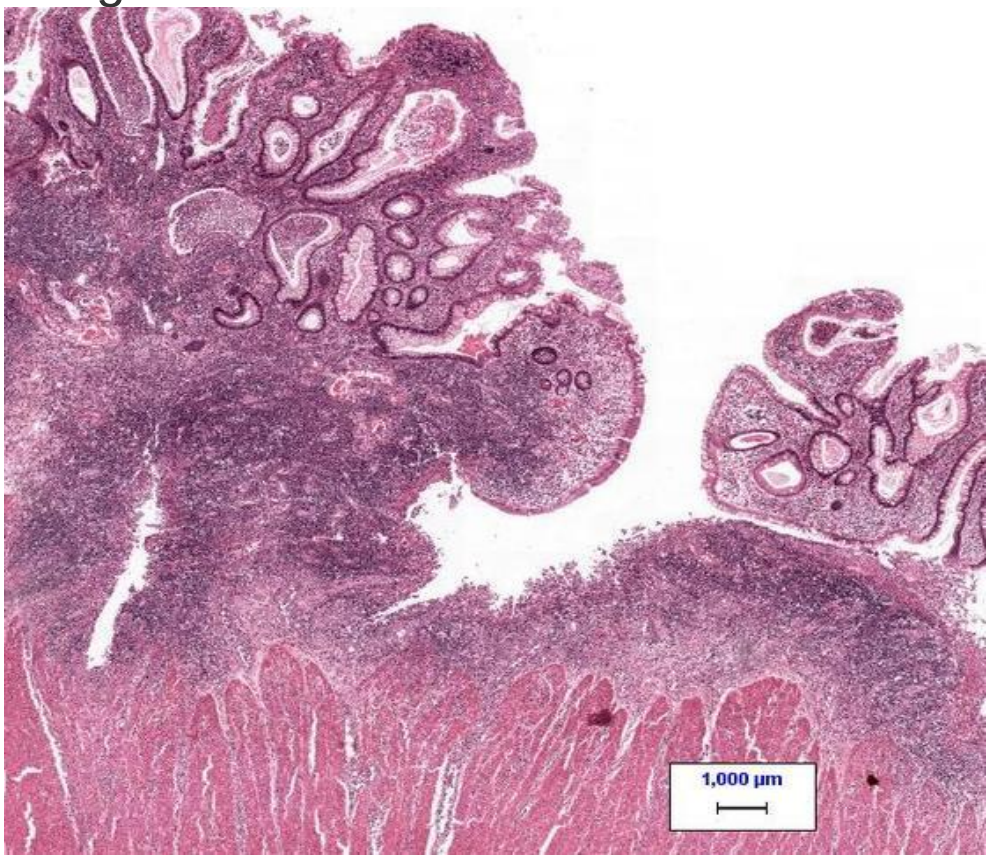
Colon Poliepen

- Histologische indeling

Inflammatoire

Pseudopoliep

(pt met UC)



Colon Poliepen

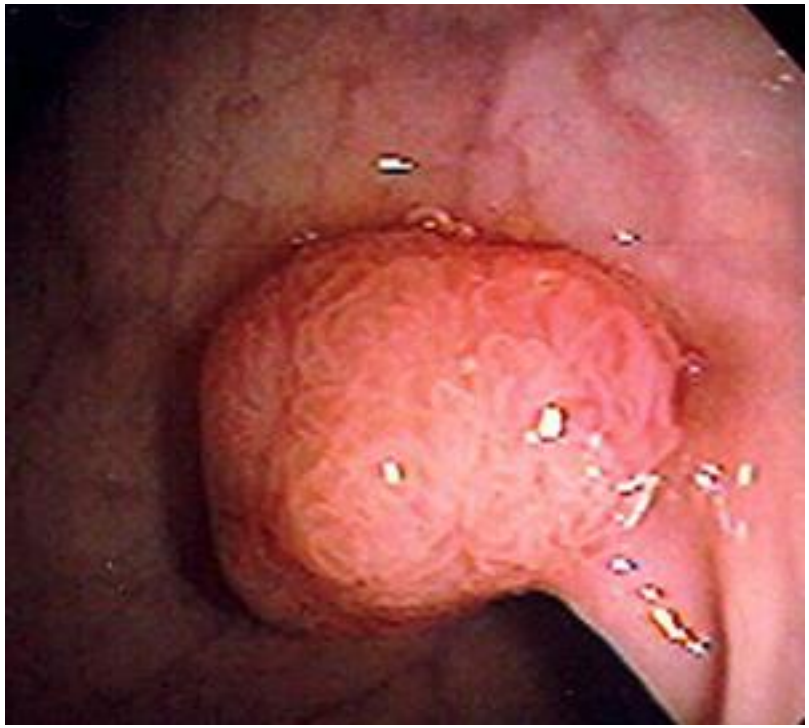
- Colonoscopische indeling
  - Sessiel (Flat)
  - Gesteeld (Pedunculated)

Colon Poliepen

- Colonoscopische indeling
  - Sessiel (Flat)

Colon Poliepen

- Colonoscopische indeling
  - Gesteeld (Pedunculated)



Colon Poliepen

- Vlak Adenoom
  - Niet - poliepeus
  - < 3 mm hoog
  - Mucosa van de poliep is 2x of < de normale mucosa
  - Flat Elevated Lesions (FEL's)

Colon Poliepen

- Flat Elevated Lesions (FEL's)
  - Niet - neoplastisch :

    Inflammatoire poliepen

    Lymphoide nodules
  - Flat adenomas
  - Flat serrated lesions

Neoplastische Colon Poliepen

- **Benigne**
- VS: +/- 20 – 40 % screeningsonderzoek (endoscopie)
- = **Adenomateuze** colonpoliepen:

Tubulair Adenoom: 65-80 %

Tubulovilleus Adenoom: 10-25 %

Villeus Adenoom: 5-10 %

Neoplastische Colon Poliepen

- Definities:
  - **Neoplasie**: dysplasie + epitheliaal letsel
  - **Adenoom**: (WHO):"*circumscribed benign neoplasm composed of tubular and/or villous structures lined by dysplastic epithelium*"
  - **Dysplasie:** (Riddell e.a. 1983) : "*Precise "unequivocal non-invasive (confined within the basement membrane) neoplastic transformation of the epithelium excluding reactive changes*"

(Architecturale en Epitheliale afwijkingen)

Neoplastische Colon Poliepen

- Incidentie carcinoom in een poliep:

Grootte + Histologisch type :

< 5 mm: verwaarloosbaar risico <1%

> 5 mm < 10 mm: <5 %

TVA : 22 %

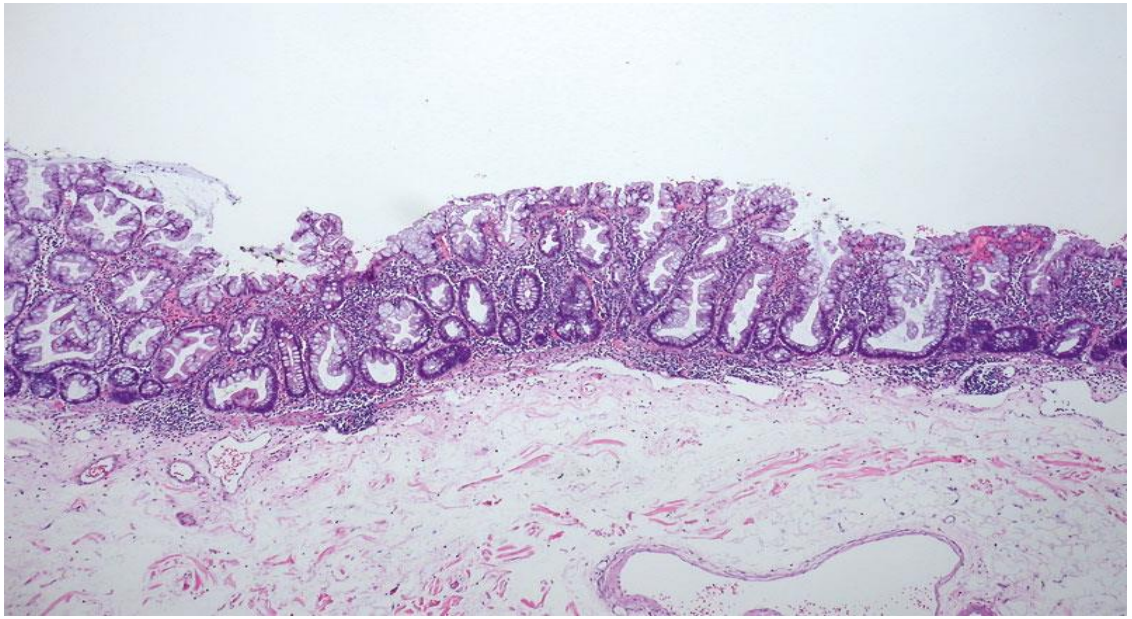
VA: 50 % als > 20 mm.

ssA: rechts + ♀ + T en L-vormige crypten + MSI + risico verhoogd

Colon Poliepen

- Histologische indeling

Ss Adenoma



Neoplastische Colon Poliepen

- Terminologie:
  - Alle adenomen per definitie dysplastisch
  - Lichte / Matige / Ernstige dysplasie?
  - Laaggradige / Hooggradige dysplasie?
  - Intra-epitheliaal carcinoom?
  - Carcinoma in situ (pTis)?
  - Intramucosaal carcinoom?

Neoplastische Colon Poliepen

- Terminologie: **Consensus**

  - Ernstige of hooggradige dysplasie

  Intra-epitheliaal carcinoom

  Niet-invasief carcinoom

  - Intramucosaal carcinoom

  ➔CARCINOMA IN SITU

  (uitsluitend in colon ⇔ niet in rest van GI-tractus)

Maligne Colon Poliepen

- Definitie:

  Colorectale adenomen met invasief adenocarcinoom met invasie doorheen de muscularis mucosae in de submucosa.

  Zowel letsels waarvan de volledig “kop” van de poliep is ingenomen als focaal invasieve tumor in een adenoom.

  Maar Niet:

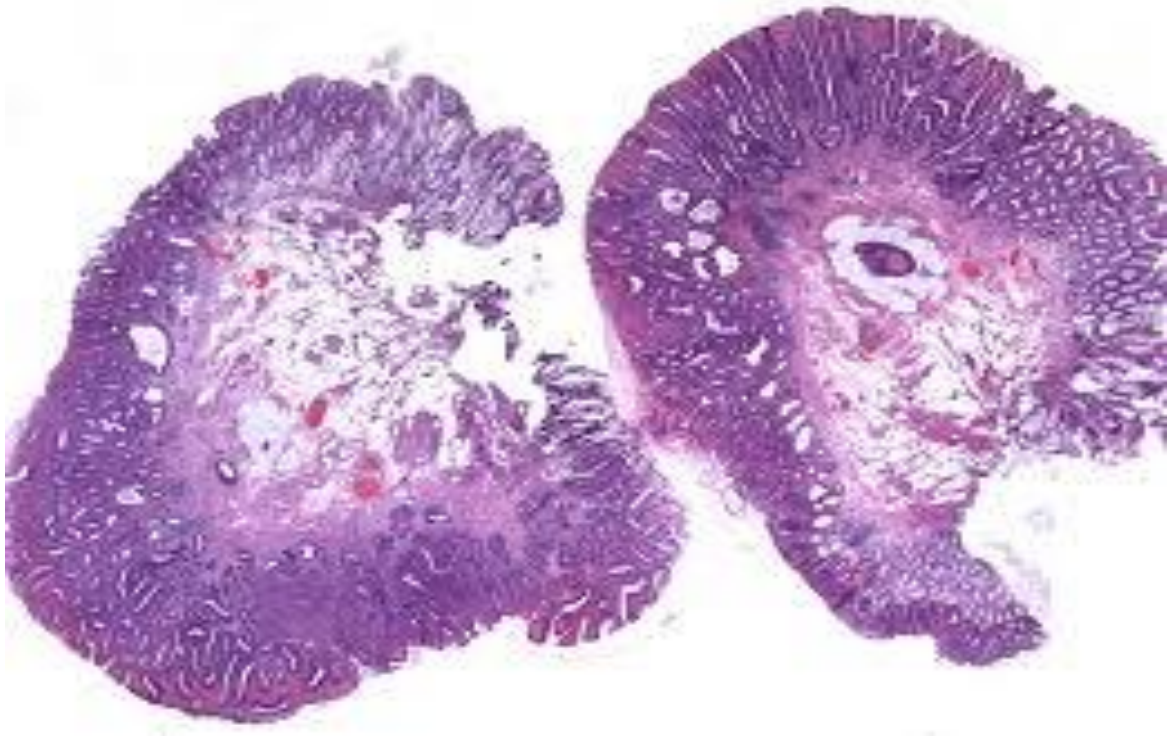
  - Hooggradige dysplasie (intra-epitheliaal carcinoom)
  - Intramucosaal carcinoom (lamina propria en muscularis mucosae)

  Want:

  - Geen lymfebanen in mucosa
  - Biologisch verwaarloosbaar risico op metastasering

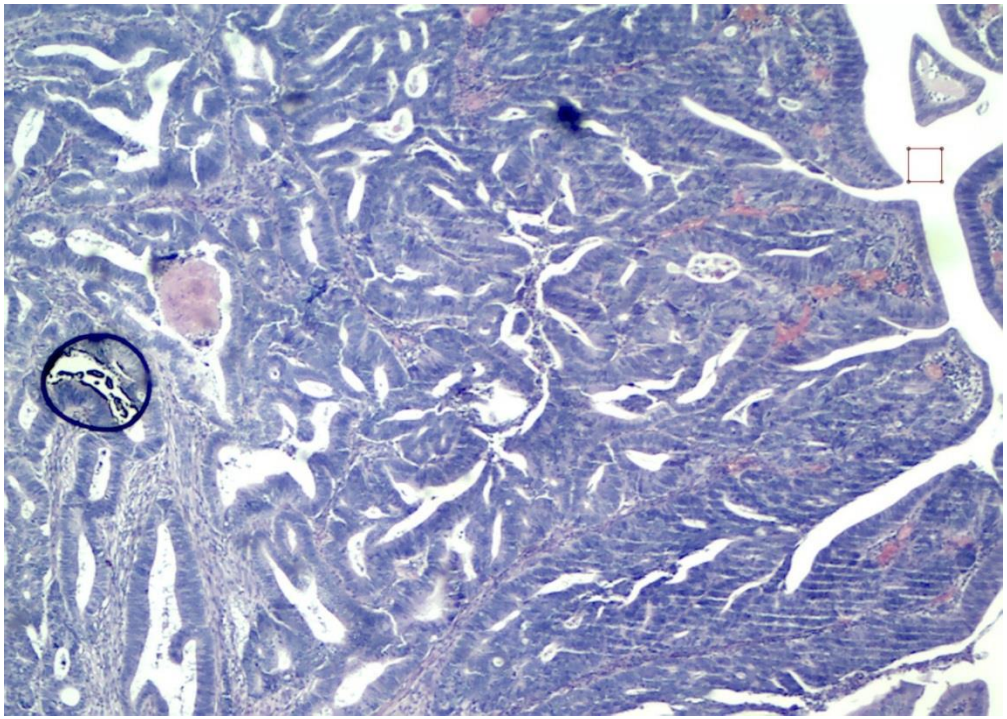
Maligne Colon Poliepen

HG Dysplasie – carcinoma in situ – intramucosaal adenocarcinoom (pTis)



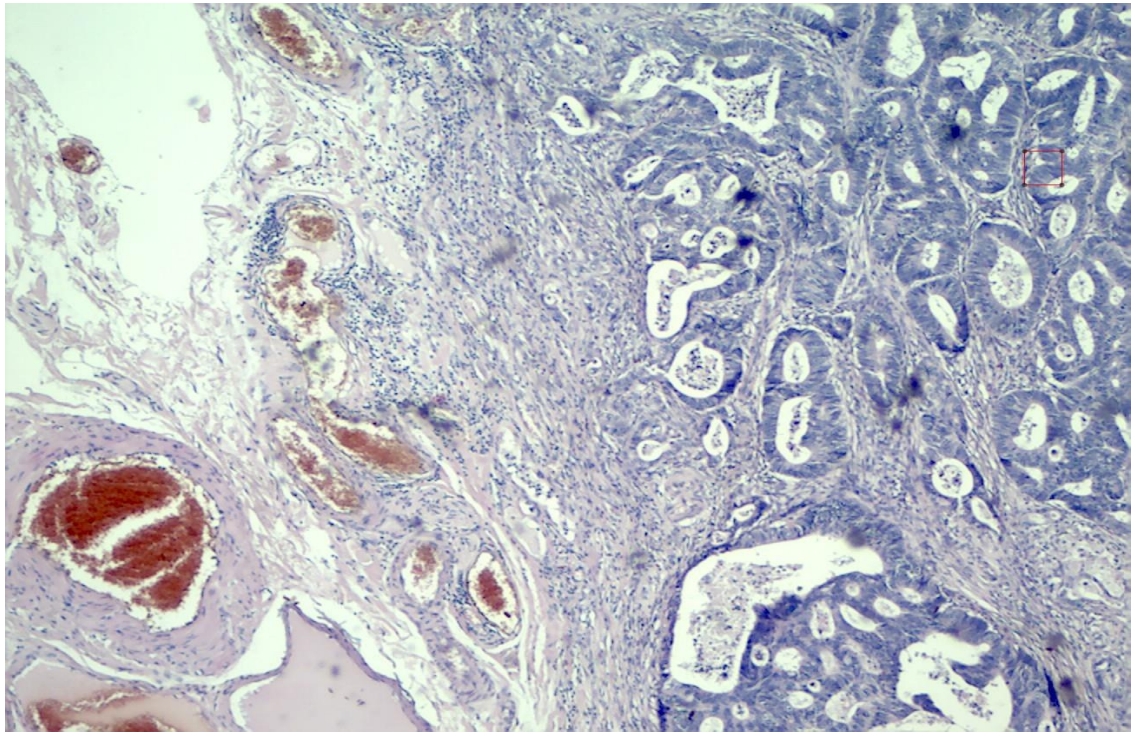
Maligne Colon Poliepen

HG Dysplasie – carcinoma in situ – intramucosaal adenocarcinoom (pTis)



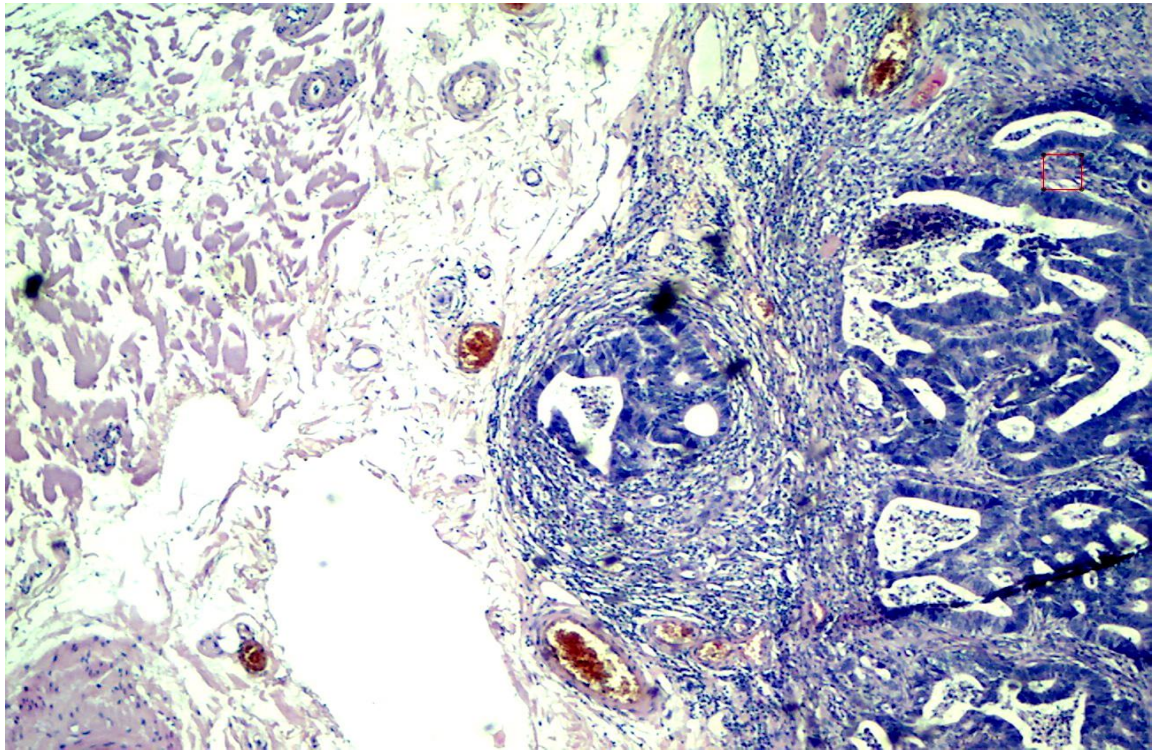
Maligne Colon Poliepen

Invasief adenocarcinoom (pT1)



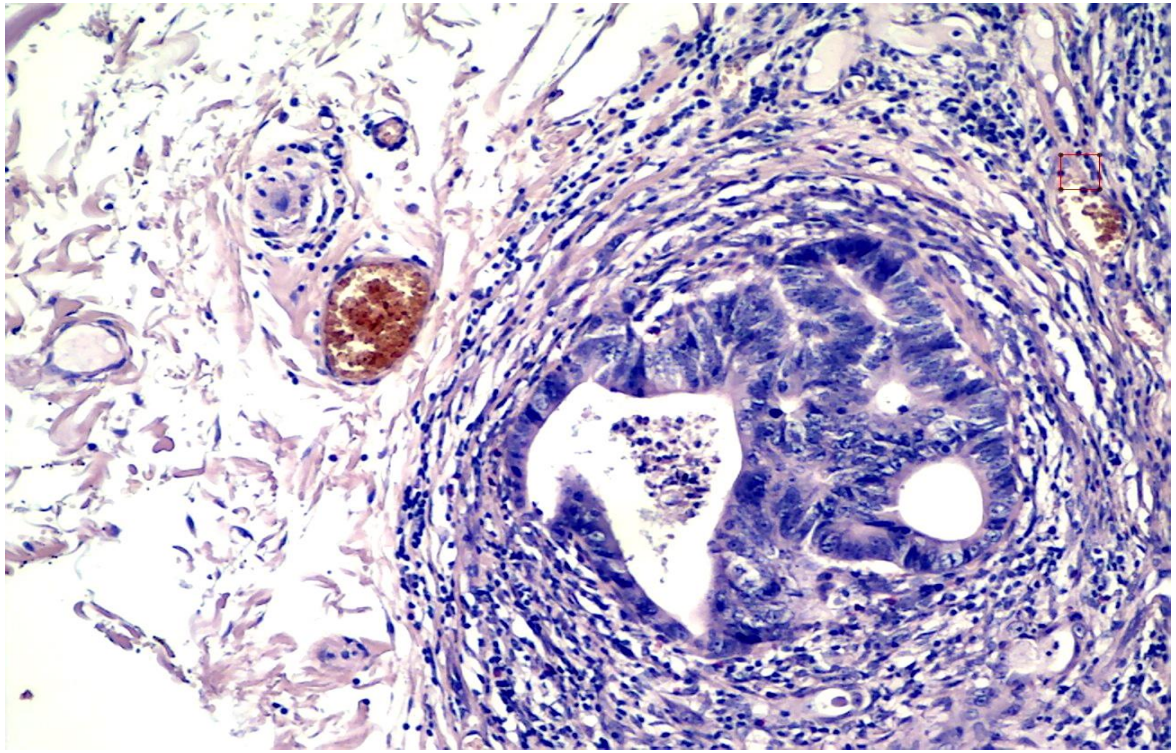
Maligne Colon Poliepen

Invasief adenocarcinoom (pT1)



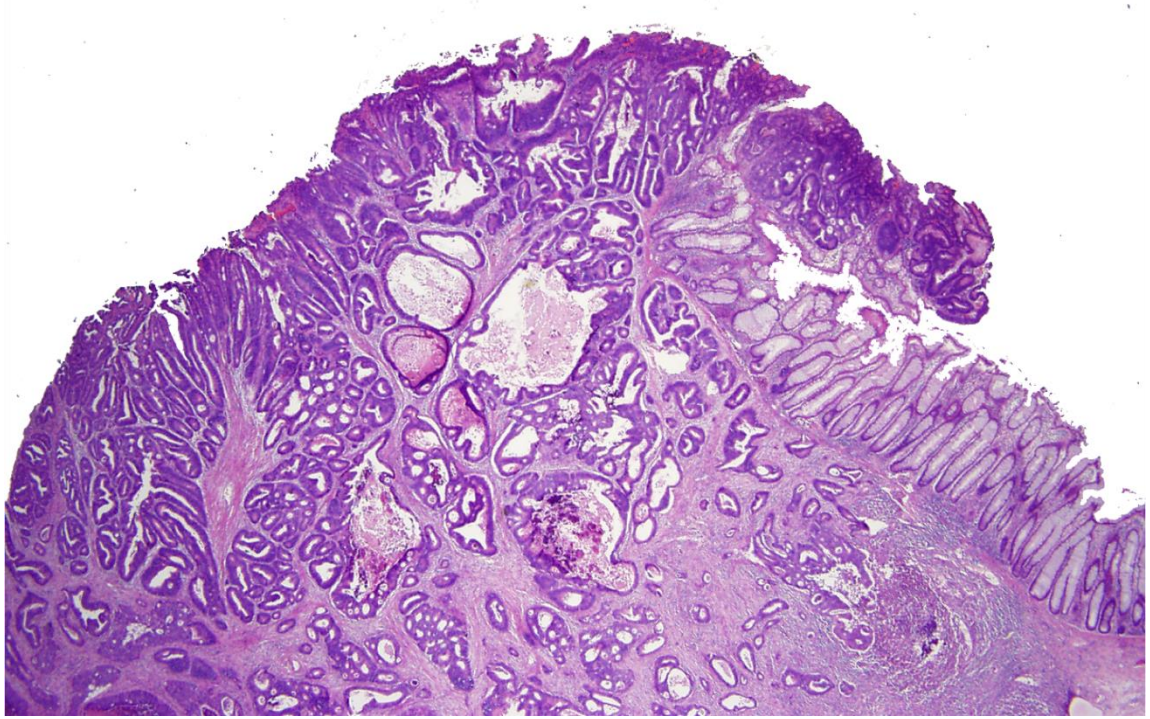
Maligne Colon Poliepen

Invasief adenocarcinoom (pT1)



Maligne Colon Poliepen

Invasief adenocarcinoom (pT1)



Maligne Colon Poliepen

- Risico assessment:
  - Patient gebonden
  - **Specimen gebonden**

    Macroscopie en verwerking van poliepen

    Histologie (maligne poliepen)
- Invloed op therapie en prognose

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen

  Gesteeld, niet gesteeld, op naald, TEM

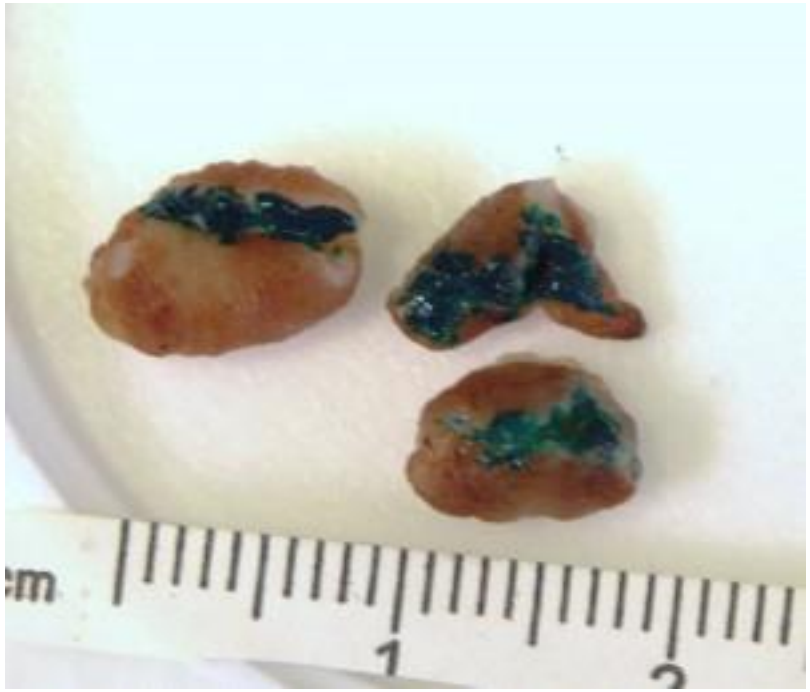
  Inkten van snijvlak

  Lamellatie op het snijvlak

  Totale inclusie

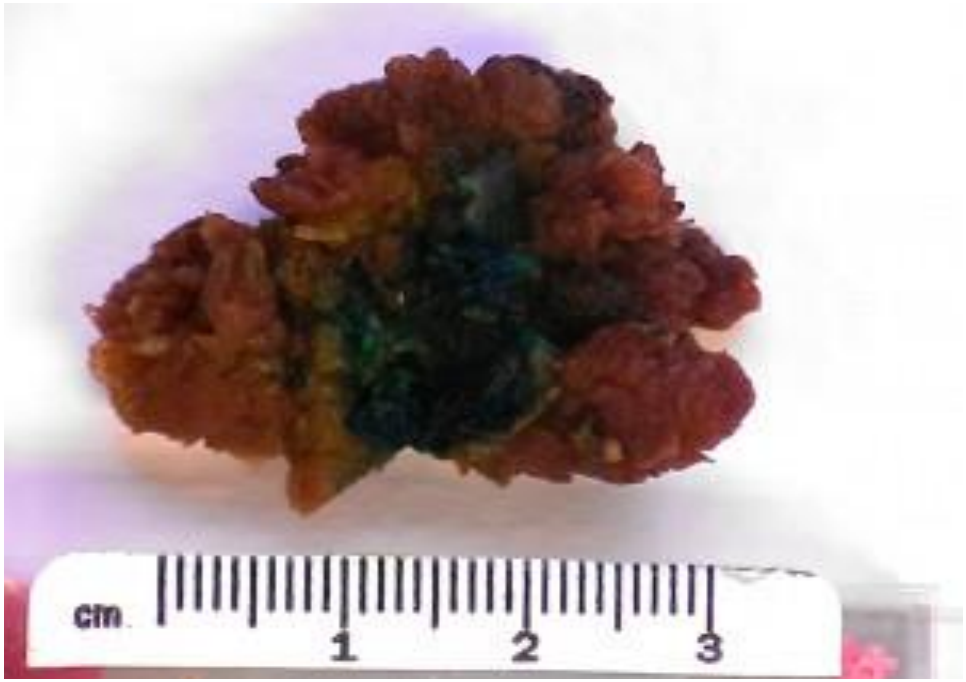
Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen



Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen

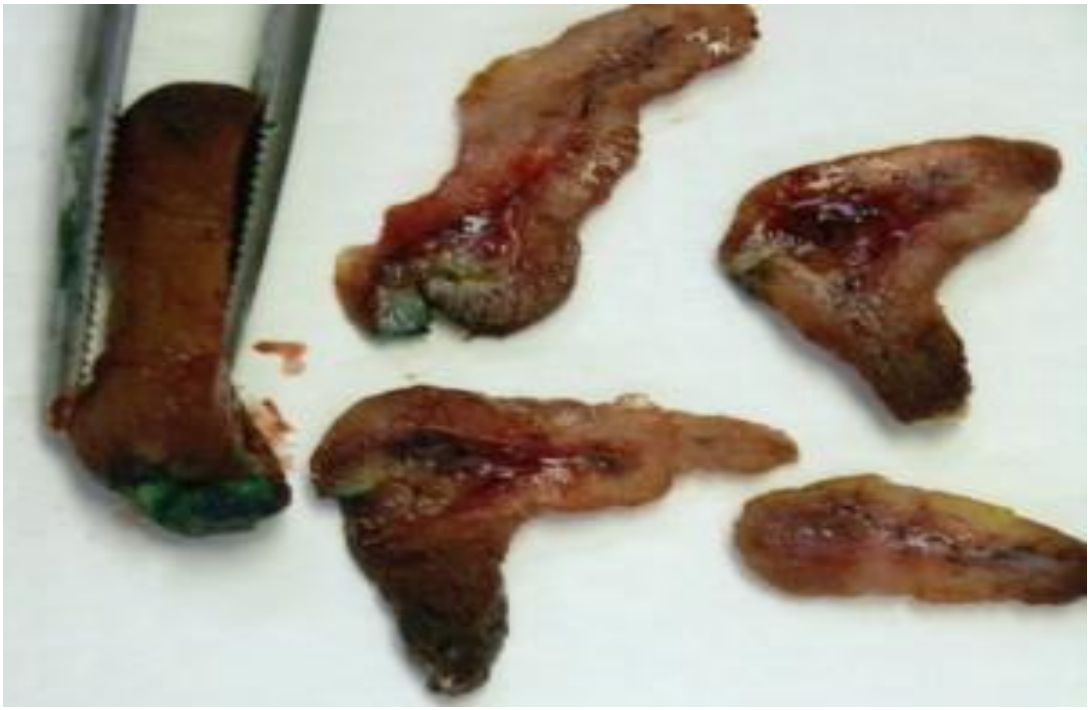


Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen



Maligne Colon Poliepen

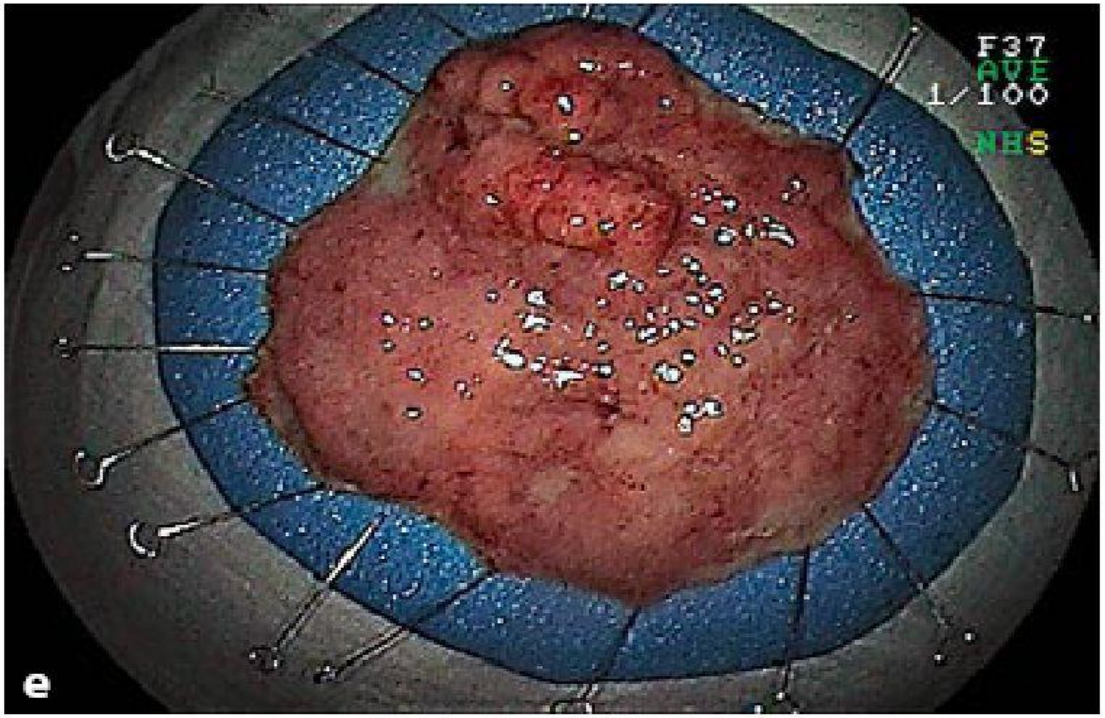
- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Macroscopie en verwerking van poliepen



Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Differentiatiegraad

Vasculaire invasie

Positief snijvlak

Budding *(solitary cells or small groups of cells < 5)*

Haggitt's *classificatie: levels van invasie: Gesteelde poliep!*

Kickuchi's levels van invasie: Sessiele poliep!

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Differentiatiegraad

Laaggradig (goed/matig gediferentieerd) CRC

Hooggradig (weinig of slecht gedifferentieerd) CRC

Slechtste component telt! (Zeker foci van anaplastisch crc)

Zegelringcel = Hooggradig

Budding los van differentiatiegraad.

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Vasculaire invasie

Aanwezig / Afwezig / dubieus

Lymfebanen en bloedvaten

Extramurale bloedvatinvasie

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport: □

Positief snijvlak: tumor in de diathermie beschadigde rand

Negatief snijvlak: **Geen consensus**

niet in de diathermie-rand

> 1 HPF van de diathermie-rand

> 2mm van de diathermie-rand

Dubieus snijvlak: **Geen consensus**

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Budding

Singuliere cellen en clusters aan de onderzijde van het invasie-front

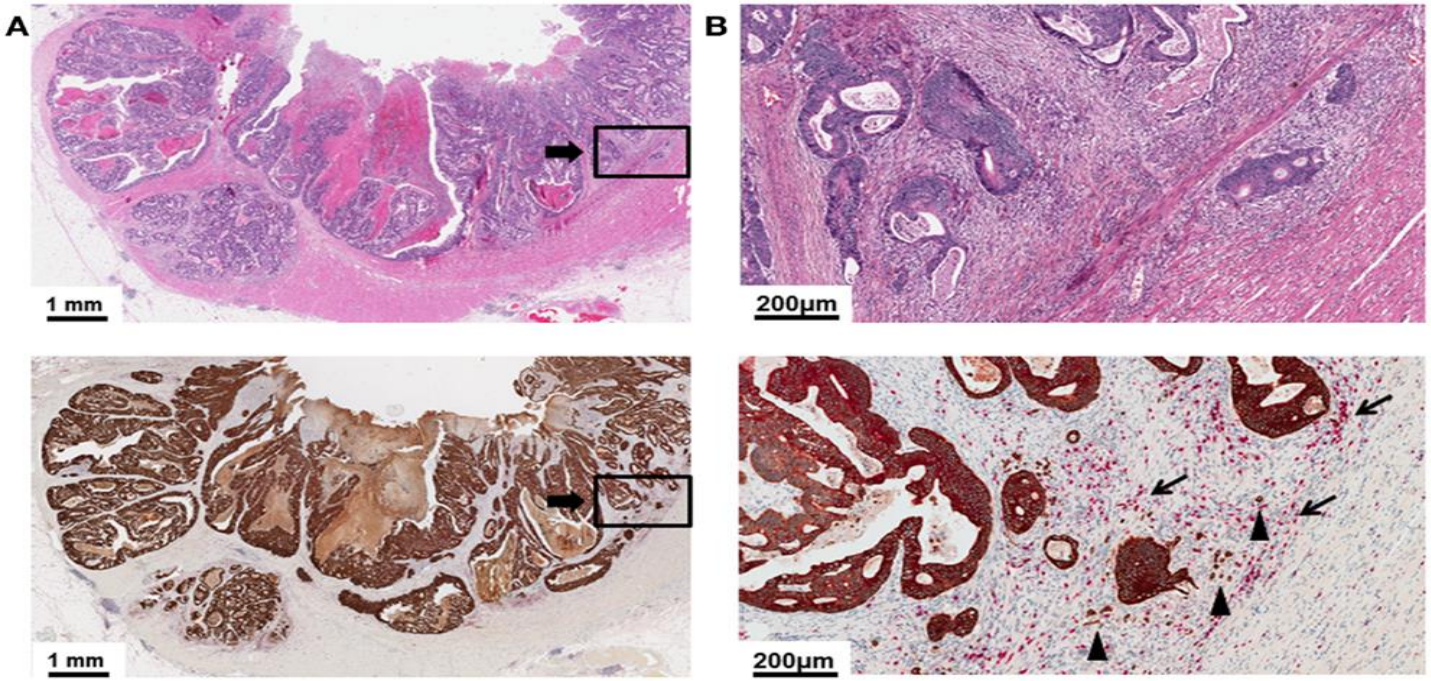
Onafhankelijk geassocieerd met:

- lymfevatinvasie
- lymfekliermetastase
- Metastase op afstand
- Korter ziektevrij Interval en globale overleving

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport □

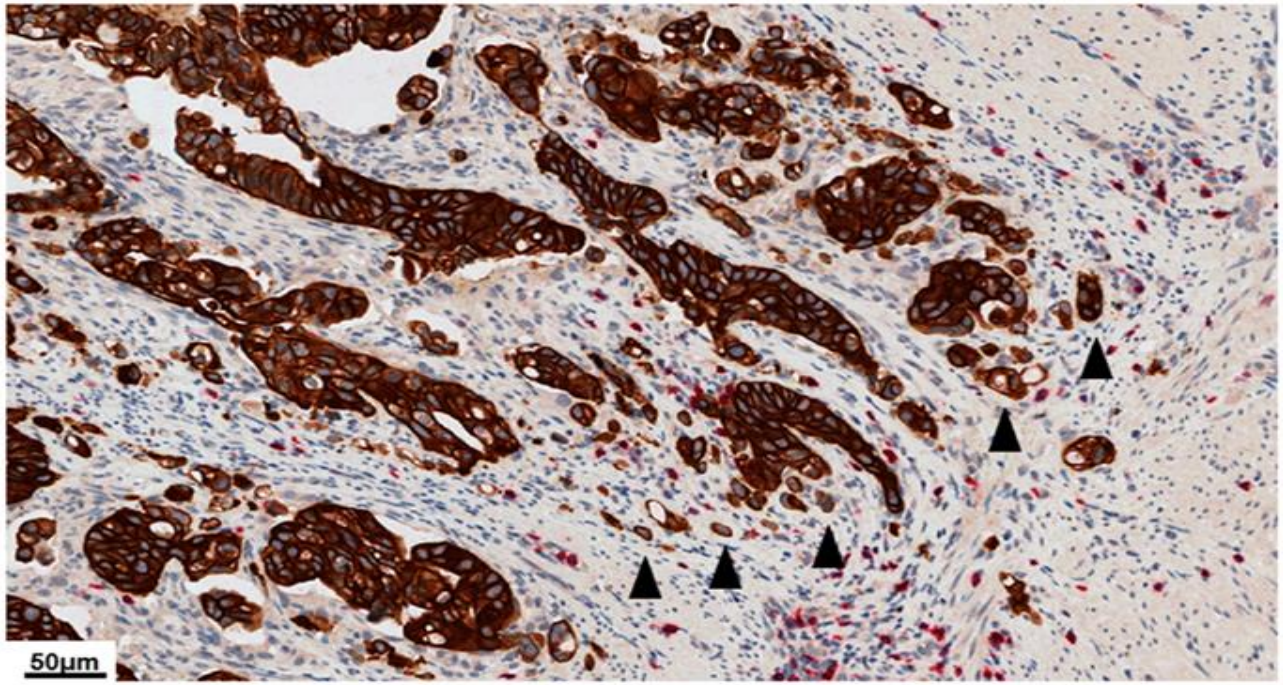
Budding



Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport □

Budding



Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport □

Haggitt's *classificatie:*

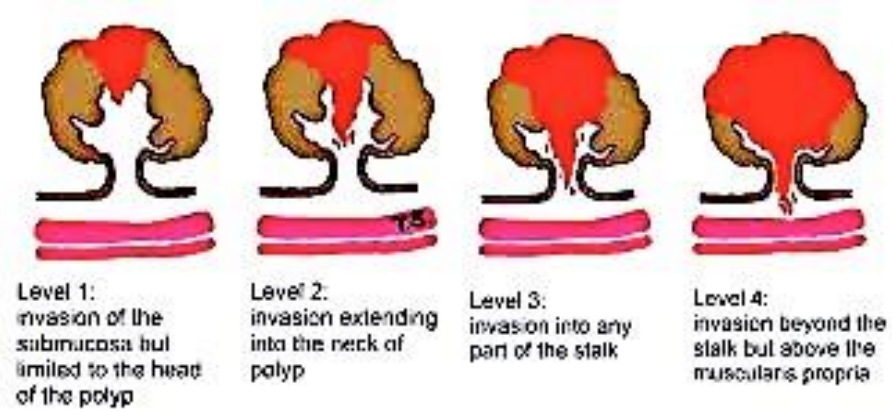
Table III. Invasion level of polypoideal lesions by Haggitt (18)

Level 0	Mucosal invasion superficial to *muscularis mucosae* (carcinoma *in situ*)
Level 1	Submucosal invasion, limited to the head of the polyp
Level 2	Submucosal invasion of the neck
Level 3	Submucosal invasion anywhere in the stem
Level 4	Submucosal invasion below the stem without reaching *muscularis propria*

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport □

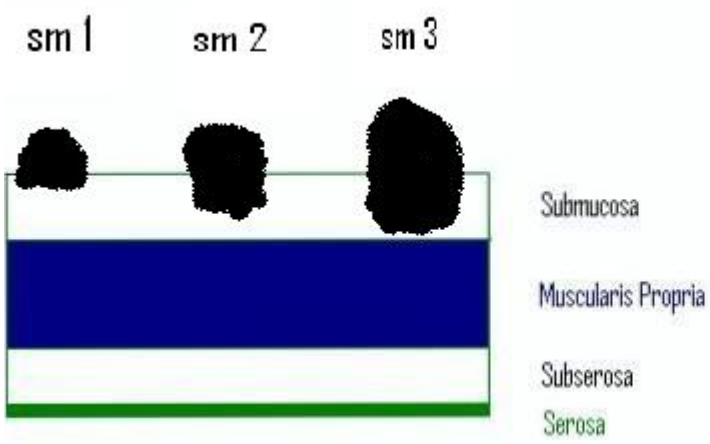
Haggitt's *classificatie:*



Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Kickuchi's levels van invasie:



Kikuchi levels

sm 1 : invasion of superficial third of submucosa by neoplastic cells

sm 2: invasion of middle third of submucosa by neoplastic cells

sm 3: invasion of deep third of submucosa by neoplastic cells

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Kickuchi's levels van invasie:

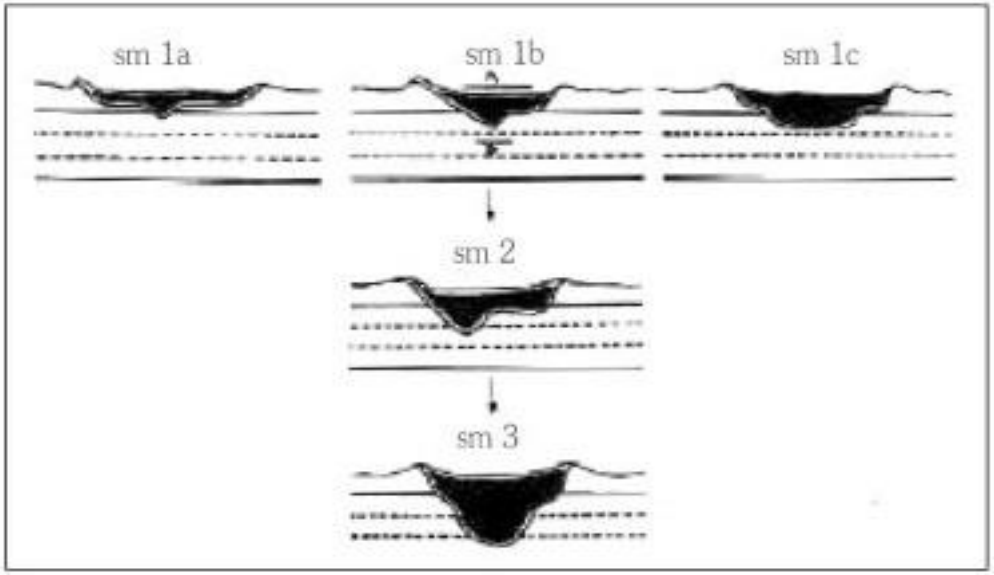


Fig. 2. Kikuchi classification (19).

Maligne Colon Poliepen

- **Specimen gebonden:** Histologie rapport

Kickuchi's levels van invasie:

Table IV. Submucosal invasion classification in early colorectal cancer by Kikuchi (19)

Sm1	Superior third of the submucosa
Sm1a	Submucosal invasion under ¼ of the tumoral width
Sm1b	Submucosal invasion between ¼ and ½ of the tumoral width
Sm1c	Horizontal affection of the superior third of the submucosa over ½ of the tumoral width
Sm2	Medium third of the submucosa
Sm3	Inferior third of the submucosa

SCREENING voor PRECURSOR LAESIES

- **Rol van de patholoog en het rapport van de colonpoliep:**
- Type poliep
- Polyposis syndrome
- IBD-related
- Benigne versus Maligne >> risico management

SCREENING voor PRECURSOR LAESIES

- **Rol van de patholoog en het rapport van de colonpoliep:**

CAVE bij invasief carcinoom in een poliep.

- Invasie tot in de muscularis mucosae: geen risico op metastase → volledige excisie
- Invasie door de muscularis mucosae: risico op meatstase

  Haggitt en Kikuchi classificatie → bijkomende resectie of niet

SCREENING voor PRECURSOR LAESIES

- **Rol van de patholoog en het rapport van de colonpoliep:**

CAVE bij invasief carcinoom in een poliep.

Haggitt et al:

- Poliepectomie is adequaat als het een gesteelde poliep is met invasief carcinoom tot level 1 en 2, met marge van 2 mm tot het snijvlak en een laaggradige differentiatie zonder vasculaire invasie.
- Poliepectomie alleen is niet genoeg bij volgende situaties: sessiele vorm - gesteeld maar met invasie level 3 en 4 – afstand < 2 mm tot snijvlak – hooggradige differentiatie – lymfovasculaire invasie

SCREENING voor PRECURSOR LAESIES

- **Rol van de patholoog en het rapport van de colonpoliep:**

CAVE bij invasief carcinoom in een poliep.

Kikuchi et al: "review of 182 such lesions treated by polypectomy, the Kikuchi classification was Sm1 in 64, Sm2 in 82, and Sm3 in 36.[20] Local recurrence developed in 0, 4 (5%), and 0 patients and lymph node metastasis in 0, 4 (5%), and 9 (25%) patients, respectively. None of the 64 patients with Sm1 invasion developed a local recurrence or lymph node metastasis despite the presence of lymphovascular invasion in 30% and poorly differentiated histology in 12.5%. **If other studies show similar data, Haggitt level 4, Sm1 invasive cancers arising in a polyp may be optimally treated by polypectomy alone."**

- See more at: http://www.cancernetwork.com/colorectal-cancer/are-we-overtreating-some-patients-rectal-cancer#sthash.NJQfB08M.dpuf

Rapportering

- **SYNOPTIC REPORTING!**
- Gestandaardiseerd en Uniform Rapport
- Overzicht van prognostische factoren.
- Duidelijke relatie tussen volledigheid van het rapport (scoren van prognostische factoren) en type rapport.
- Oncologische Heelkunde: 100% bij synoptisch rapport vs 51% bij non-synoptisch rapport (Bisset et Al. JNZMA).
- Rapportering van colonpoliepen: Noodzaak aan Synoptic reporting!

Q&A

- Wat is een poliep? Wat is een adenoom?
- Wat betekent sessiel? Serrated?
- Wat is dysplasie?
- Wat betekent intramucosaal adenocarcinoom?
- Wat betekent invasie?
- Wat betekent differentiatie?
- Wat betekent lymphovasculaire invasie?

Q&A

- Wat betekent relatie tot het snijvlak?
- Wat als een adenoma niet volledig is verwijderd?
- Wat als het snijvlak niet vrij is?
- Wat als het snijvlak bij een maligne poliep wel vrij is?
- Wat betekent MSI?

13 September 2014

Dr. Fabrice Lockefeer

bedankt

AZ Monica **SJ-Kliniek Bornem/Willebroek** **Cytopat BVBA**