

# Diagnostica Anatomico-Patologica e Biomolecolare



Rionero in Vulture, 31/10/2014

Dott. Giuseppe Patitucci

Istituto di Ricovero e Cura a  
Carattere Scientifico  
Rionero in V.



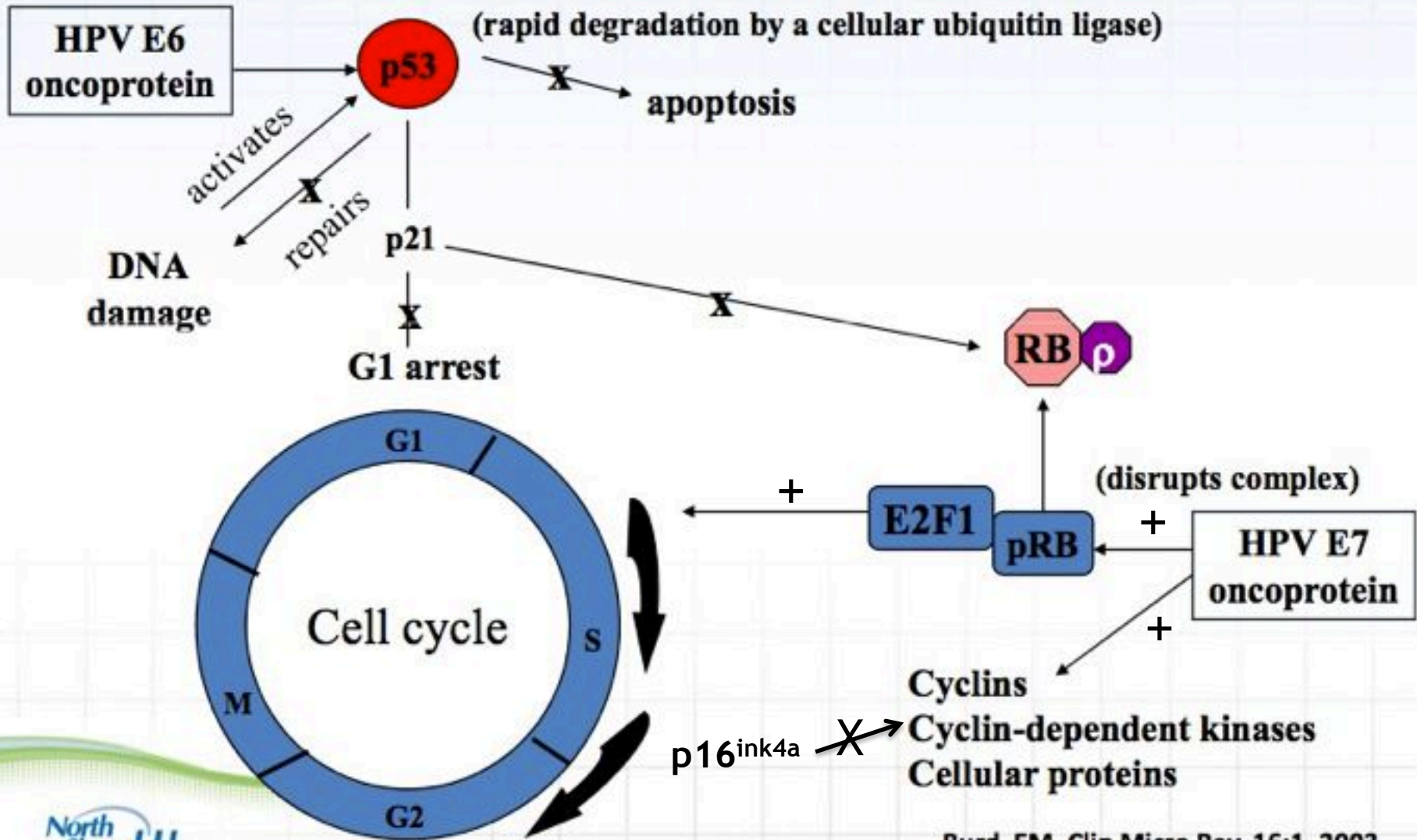
CROB

U.O.C. Anatomia Patologica  
e Citodiagnostica

# Carcinoma del canale anale

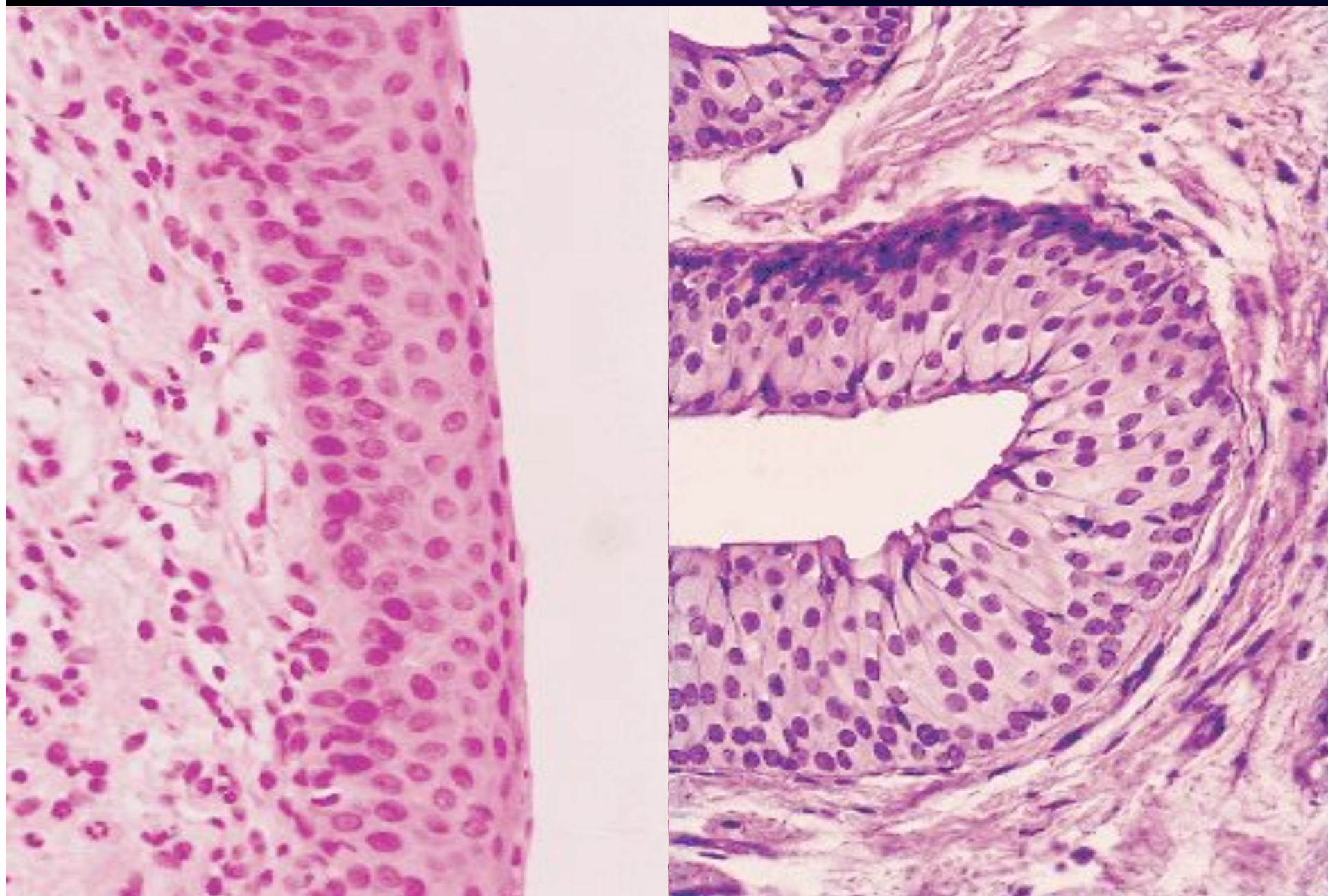
- Sono neoplasie rare e ben curabili
- L'incidenza aumenta in alcuni gruppi di popolazione (pz HIV positivi con bassa conta linfocitaria e trapiantati)
- Marcata correlazione con HPV e immunocompetenza
- E' preceduto spesso da neoplasia intraepiteliale di basso ed alto grado pertanto in popolazioni a rischio si possono attuare programmi di screening.

# Pathogenesis on Oncogenic HPV





## Istologia del canale anale



## Epithelial tumours

### Premalignant lesions

Anal intraepithelial neoplasia (dysplasia), low grade 8077/0\*

Anal intraepithelial neoplasia (dysplasia), high grade 8077/2

Bowen disease

Perianal squamous intraepithelial neoplasia

Paget disease 8542/3

### Carcinoma

Squamous cell carcinoma 8070/3

Verrucous carcinoma 8051/3

Undifferentiated carcinoma 8020/3

Adenocarcinoma 8140/3

Mucinous adenocarcinoma 8480/3

### Neuroendocrine neoplasms<sup>b</sup>

Neuroendocrine tumour (NET) 8240/3

NET G1 (carcinoid) 8249/3

NET G2 8246/3

Neuroendocrine carcinoma (NEC) 8013/3

Large cell NEC 8041/3

Small cell NEC 8244/3

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma

### Mesenchymal tumours

### Secondary tumours

\* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [904A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma *in situ* and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours.

<sup>b</sup> The classification is modified from the previous (third) edition of the WHO histological classification of tumours (691) taking into account changes in our understanding of these lesions. In the case of neuroendocrine neoplasms, the classification has been simplified to be of more practical utility in morphological classification.

\* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O at its meeting in March 2010.

Classificazione WHO 2010



# Carcinoma spinocellulare del canale anale

Istotipo più frequente

Riflette le caratteristiche istologiche del canale anale

Sono evidenti diversi pattern di crescita anche contemporanei:

1. Grandi cellule eosinofile con cheratinizzazione più o meno evidente, organizzate in gruppi lamellari e nidi solidi
2. Piccole cellule ipercromiche in nidi con “palizzata” periferica (crescita basaloide)

Forme intermedie tra le due (crescita tubulare e cellule fusate)

# Carcinoma spinocellulare del canale anale

Nella seconda edizione WHO erano riconosciute tre varianti.

1. SCC a grandi cellule cheratinizzanti
2. SCC a grandi cellule non cheratinizzanti
3. SCC basaloide (o cloacogenico)

Ma la scarsa riproducibilità e soprattutto la non diversità in termini prognostici ha suggerito l'utilizzo del generico termine "SCC" seguito da un breve commento sulle caratteristiche morfologiche.

**Assumono più importanza: dimensioni, N, M (spesso stabilite su base clinica)**

Bilimoria KY<sup>1</sup>, et al. "Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: analysis of patients from the National Cancer Data Base." *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):624-31.; WHO classification of tumors of the digestive system, (2010); Fenger C<sup>1</sup>, et al. "Anal cancer subtype reproducibility study." *Virchows Arch*. 2000 Mar;436(3):229-33.

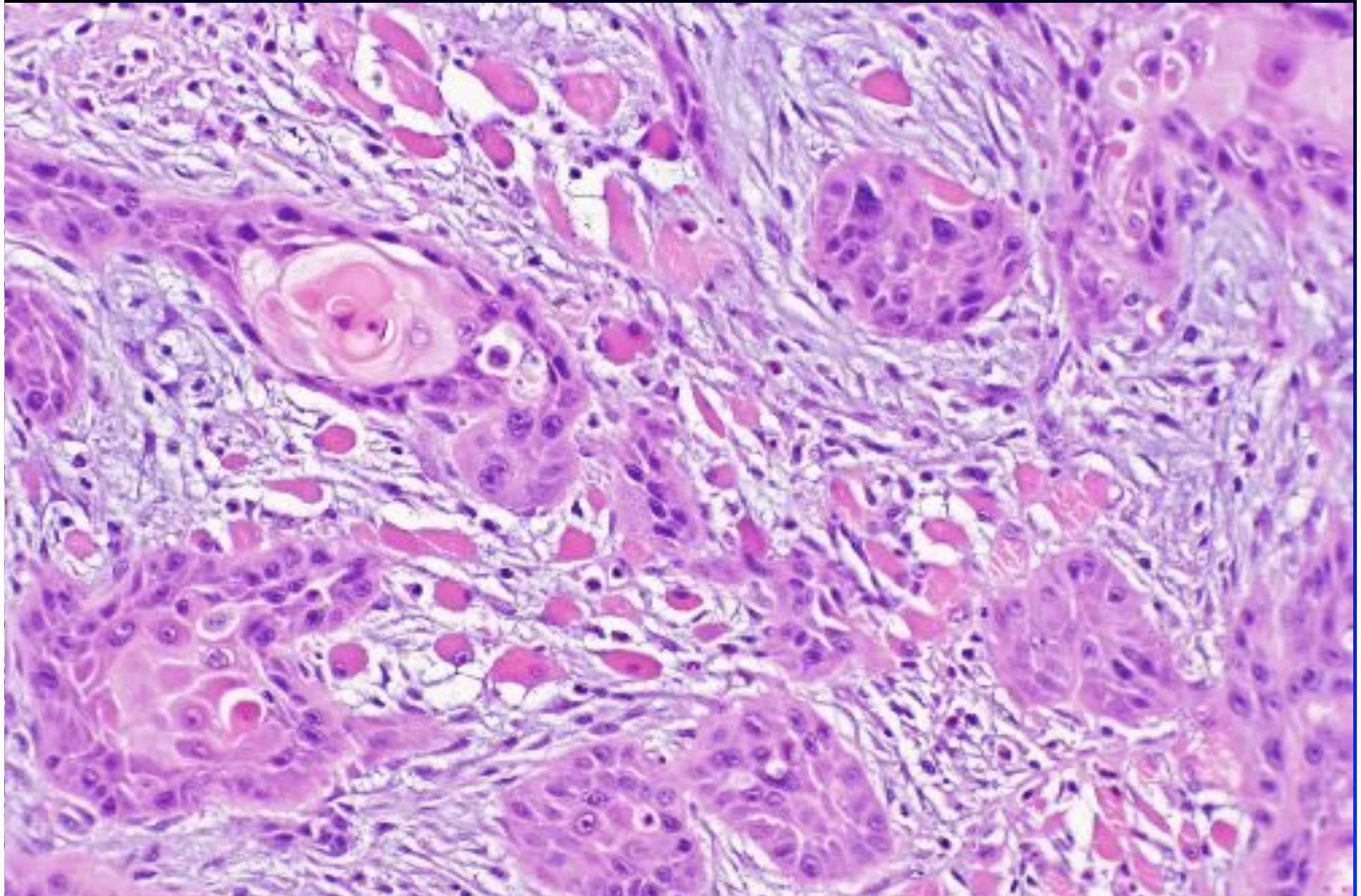
# Carcinoma spinocellulare del canale anale

Le uniche varianti che dovrebbero essere menzionate chiaramente sono:

- Squamous cell carcinoma with mucinous microcysts: con formazione di strutture microcistiche contenenti muco (alcian blu e PAS)
- **Small cell (anaplastic) carcinoma:** piccole cellule marcatamente atipiche PRIVE di differenziazione neuroendocrina.

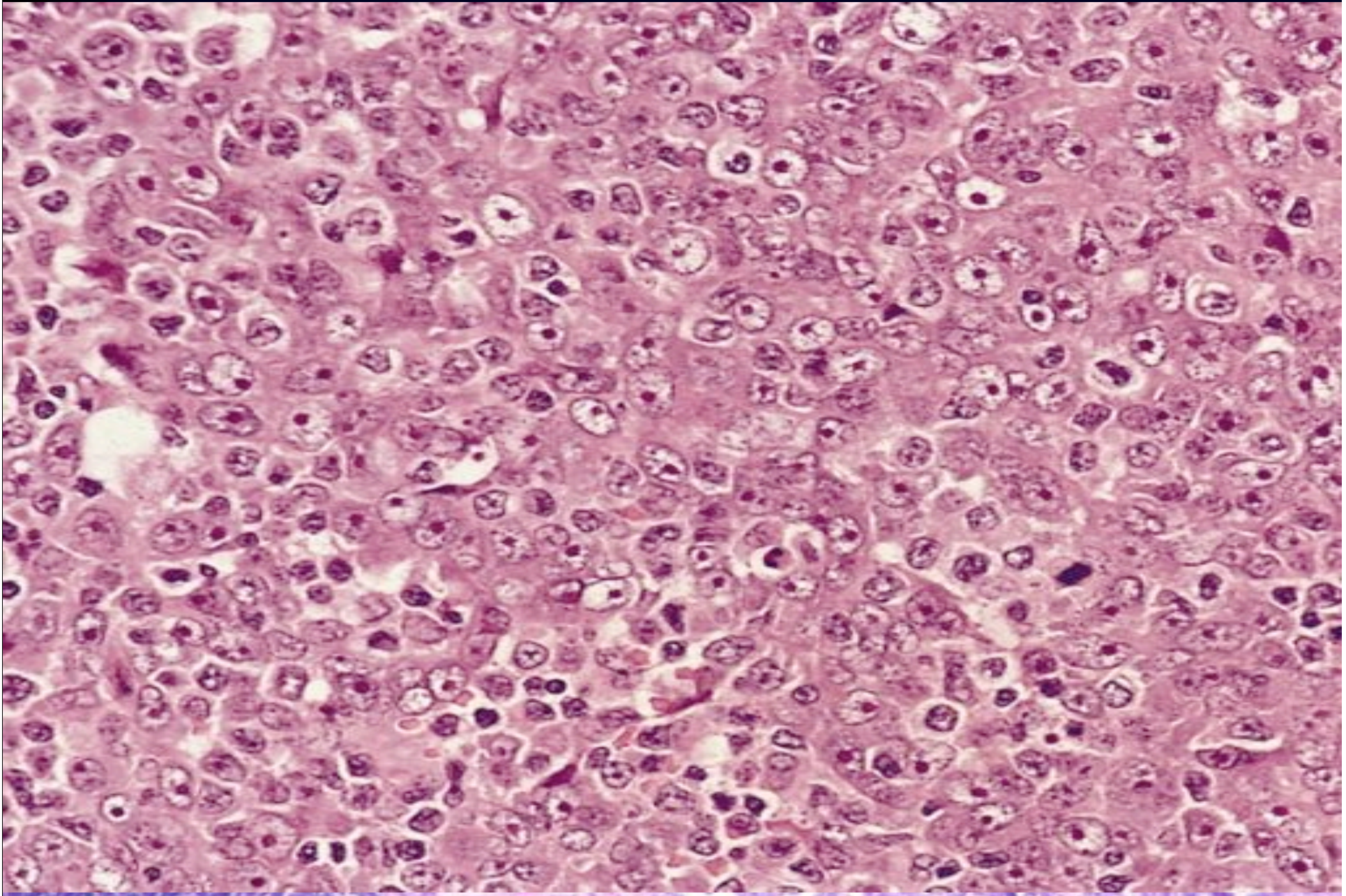


## SCC a grandi cellule cheratinizzante



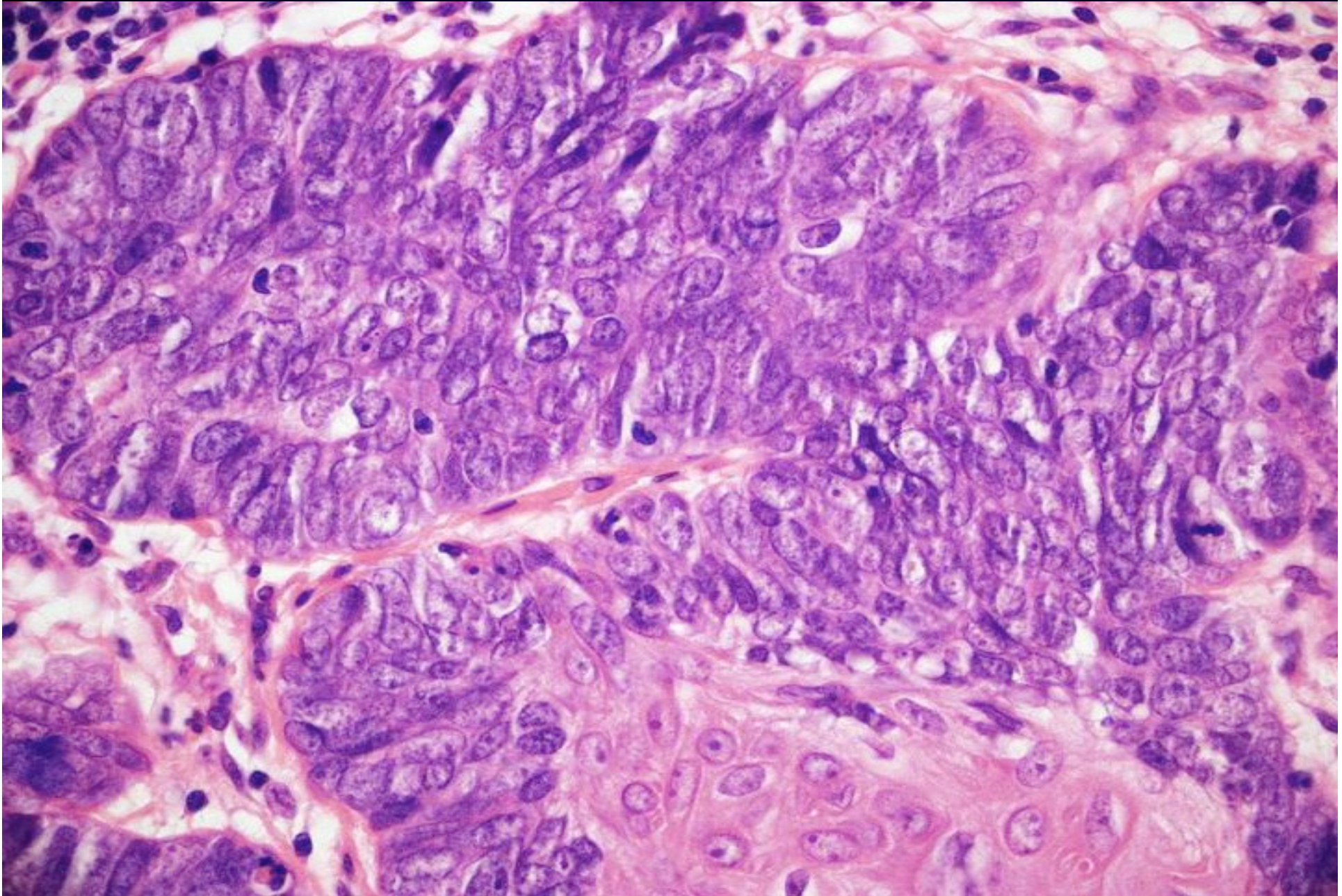


## SCC a grandi cellule non cheratinizzante



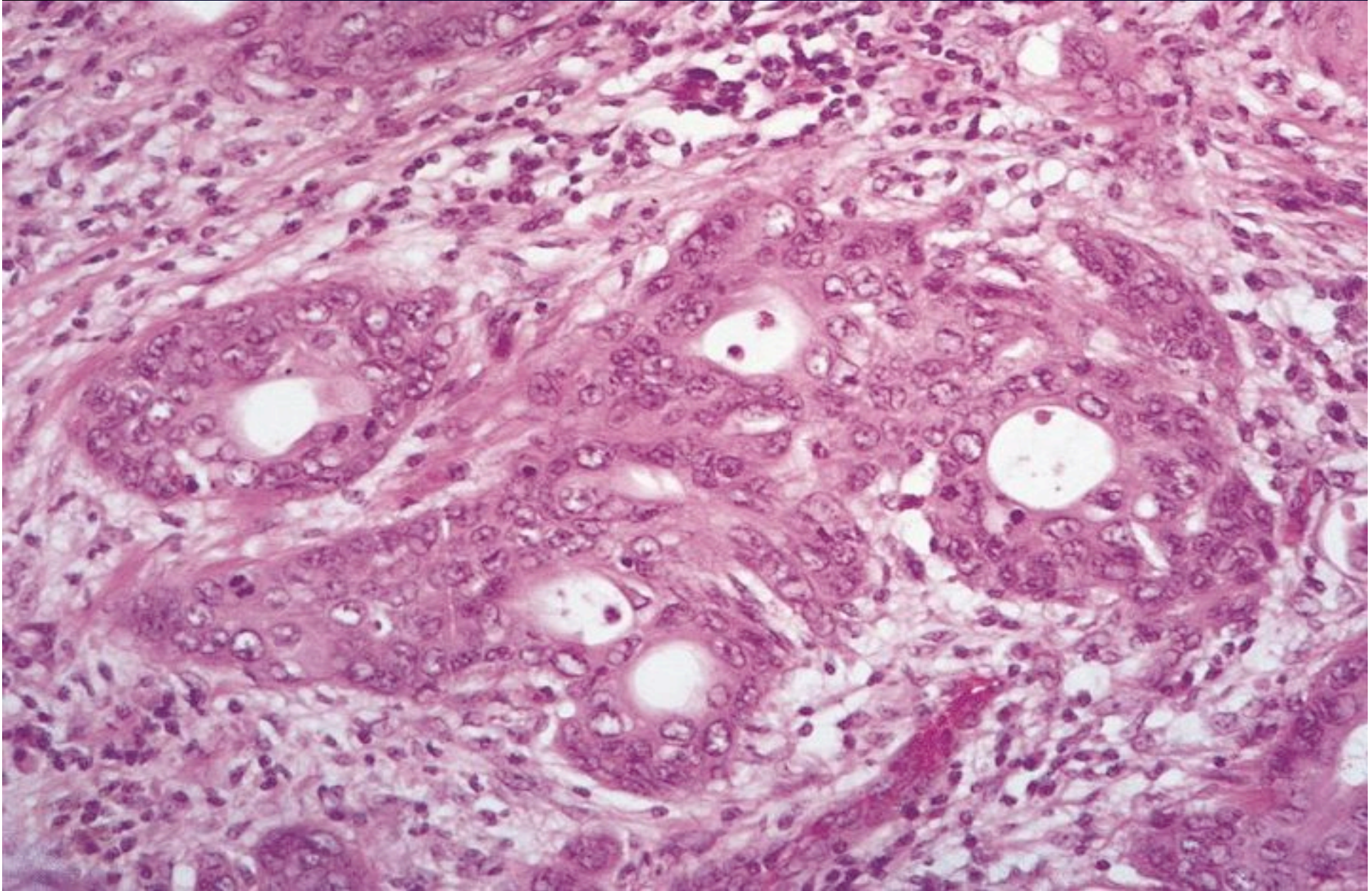


## SCC Basaloide (o cloacogenico)



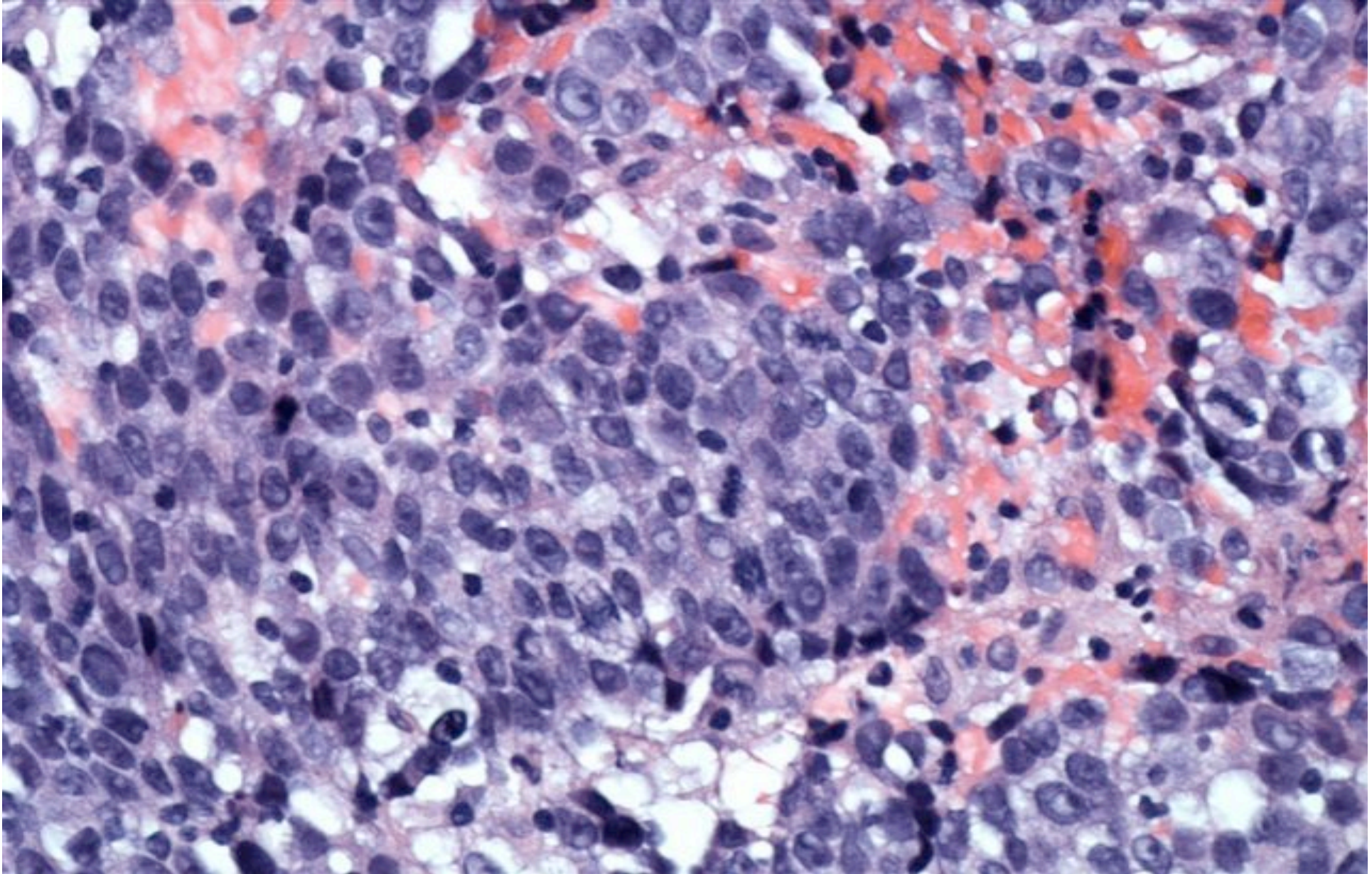


## SCC con microcisti mucinose





# SCC anaplastico



# Carcinoma Verrucoso

È detto anche condiloma maligno gigante o tumore di Buschke-Lowenstein.

È molto più grande di un condiloma acuminato (anche 12 cm)

Non risponde ai trattamenti locali conservativi, pur avendo una prognosi migliore del SCC convenzionale.

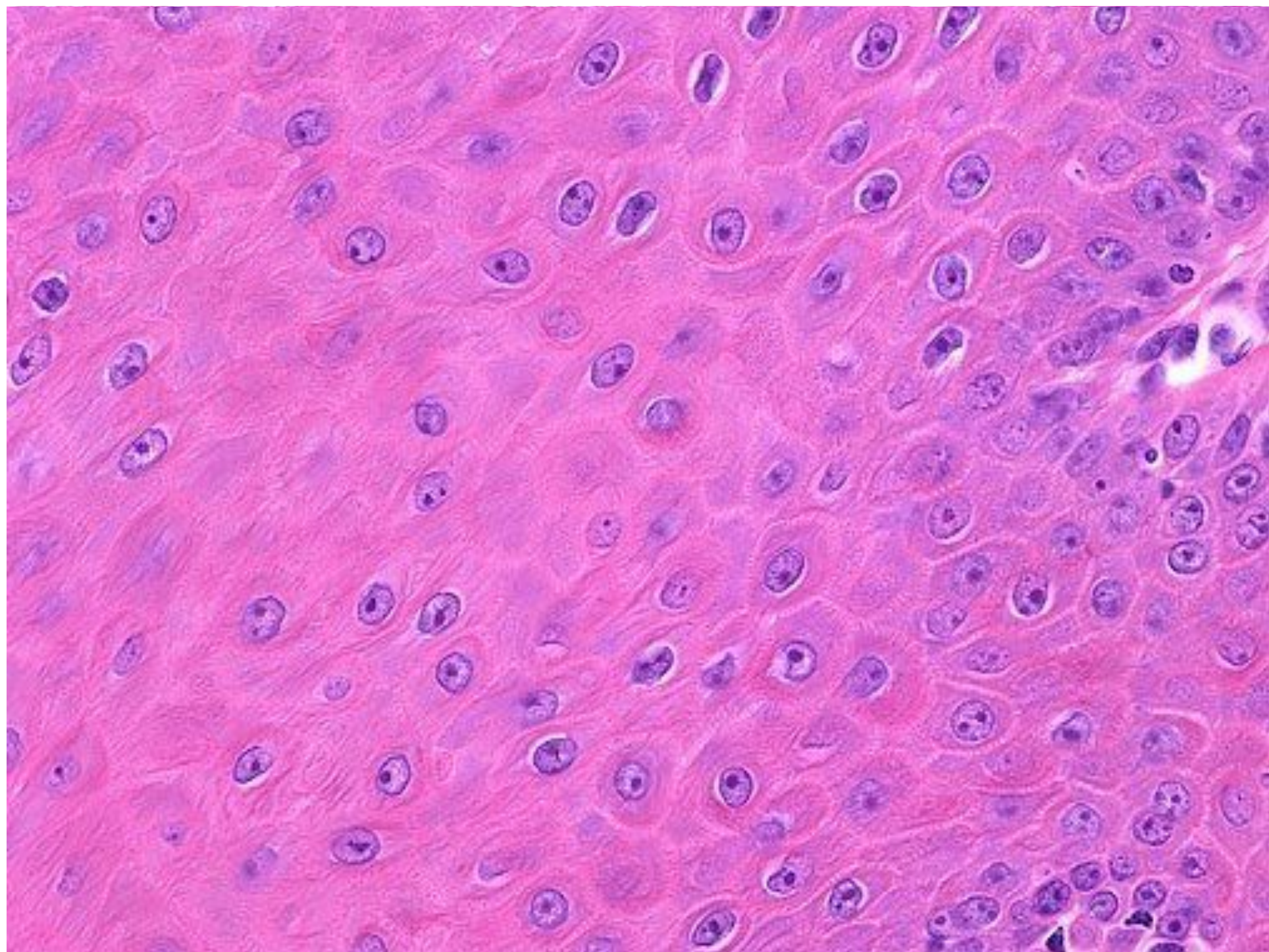
Non metastatizza mai, ma è altamente distruente localmente.

# Carcinoma Verrucoso

Istologicamente è caratterizzato da:

1. Crescita esofitica ed endofitica
2. Base della lesione irregolare, ma non chiaramente infiltrata
3. Citologia molto blanda, lievissime atipie e scarse mitosi limitate allo strato basale.







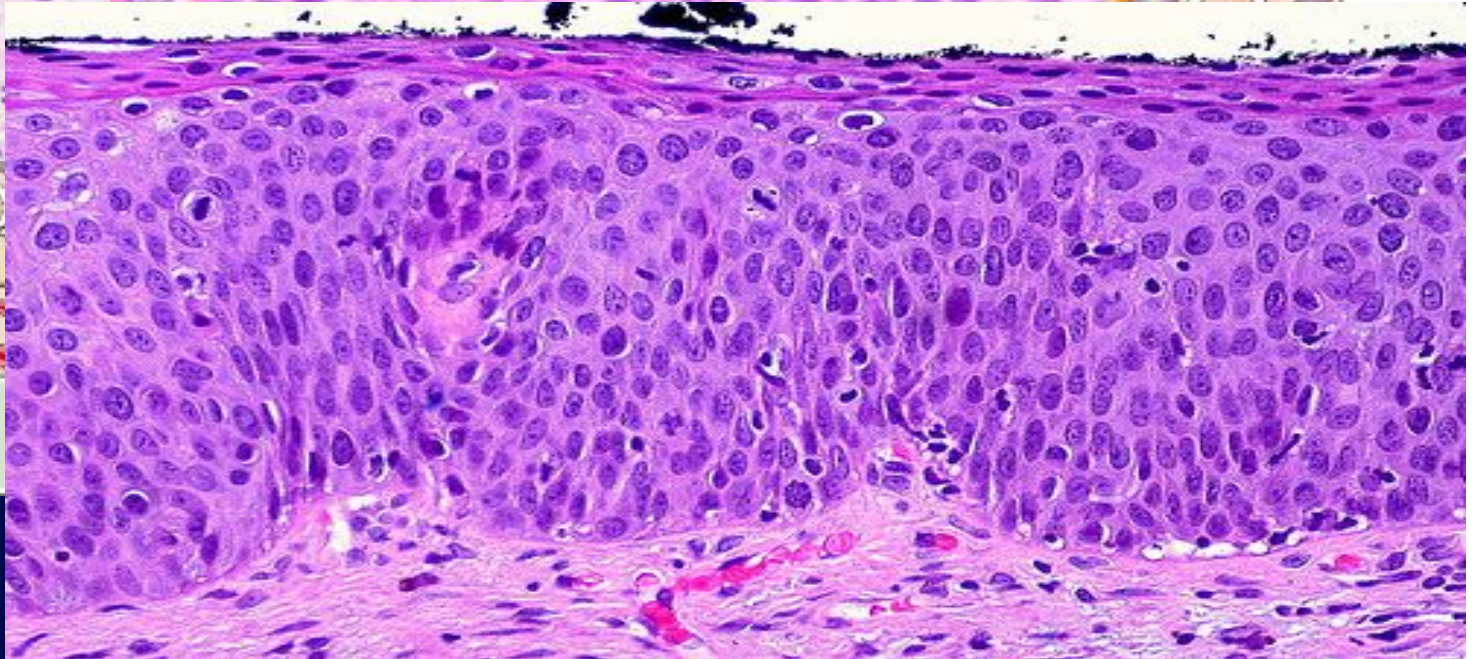
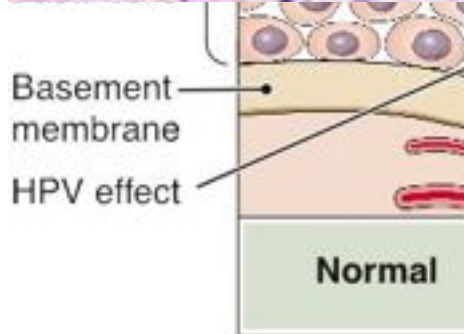
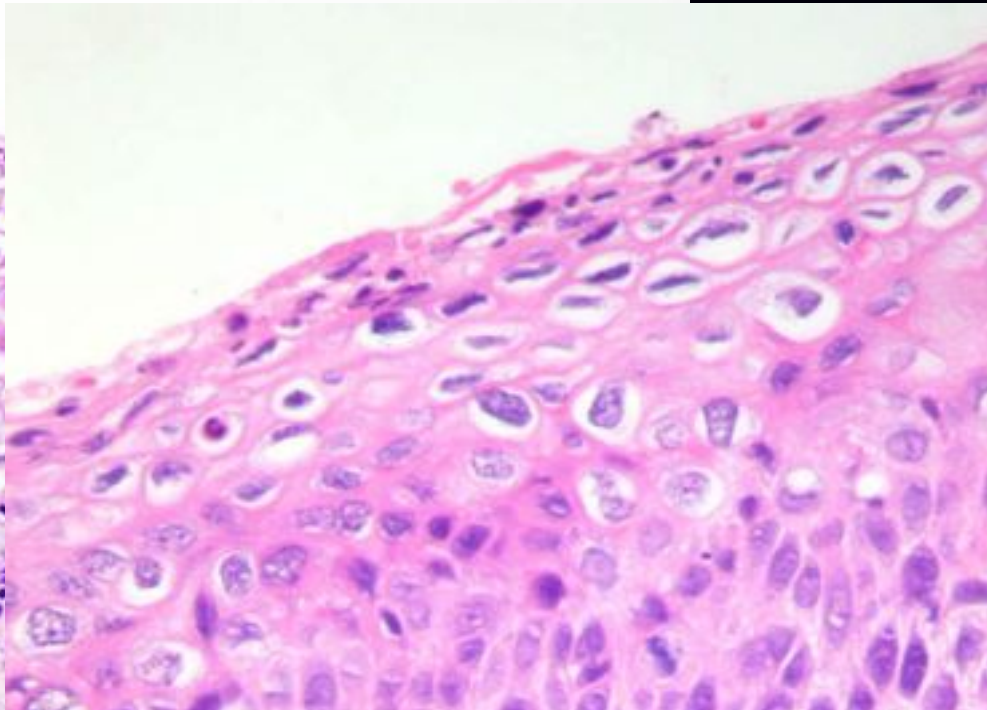
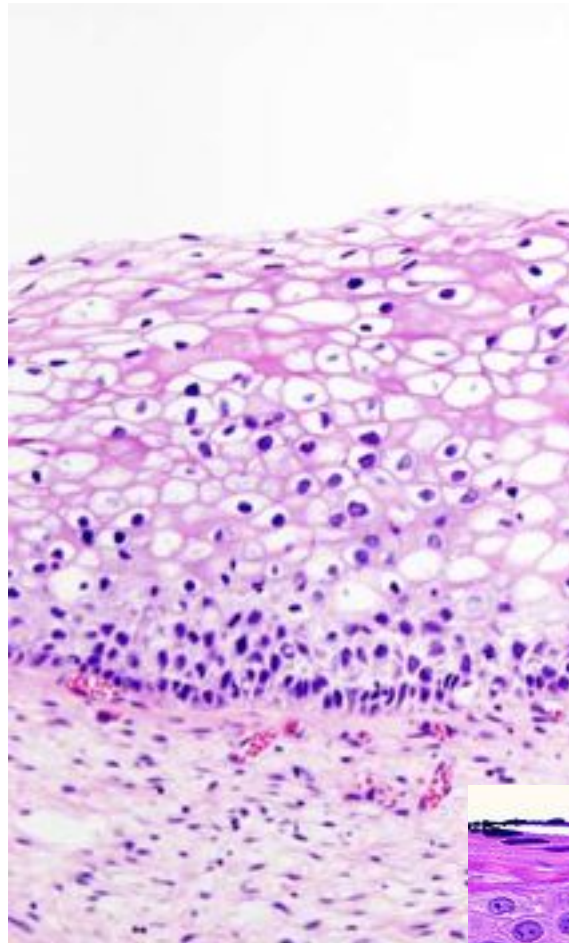
## Lesioni precancerose Anali

“SIL, AIN, ASIN” sono tutti sinonimi, il termine preferito dalla WHO è AIN.

Lesioni limitate all'epitelio pavimentoso caratterizzate da:

- Perdita di polarità cellulare
- Pleomorfismo ed ipercromasia nucleare
- Presenza ed aumento delle mitosi.
- Coilociti spesso presenti

Limitate allo strato basale (AIN-L) o estese all'intero spessore epiteliale (AIN-H)



# Adenocarcinoma

Tumore ad insorgenza dall'epitelio ghiandolare del canale anale:

- Epitelio di superficie
- Ghiandole associate al canale
- Ghiandole associate ai tramiti fistolosi.

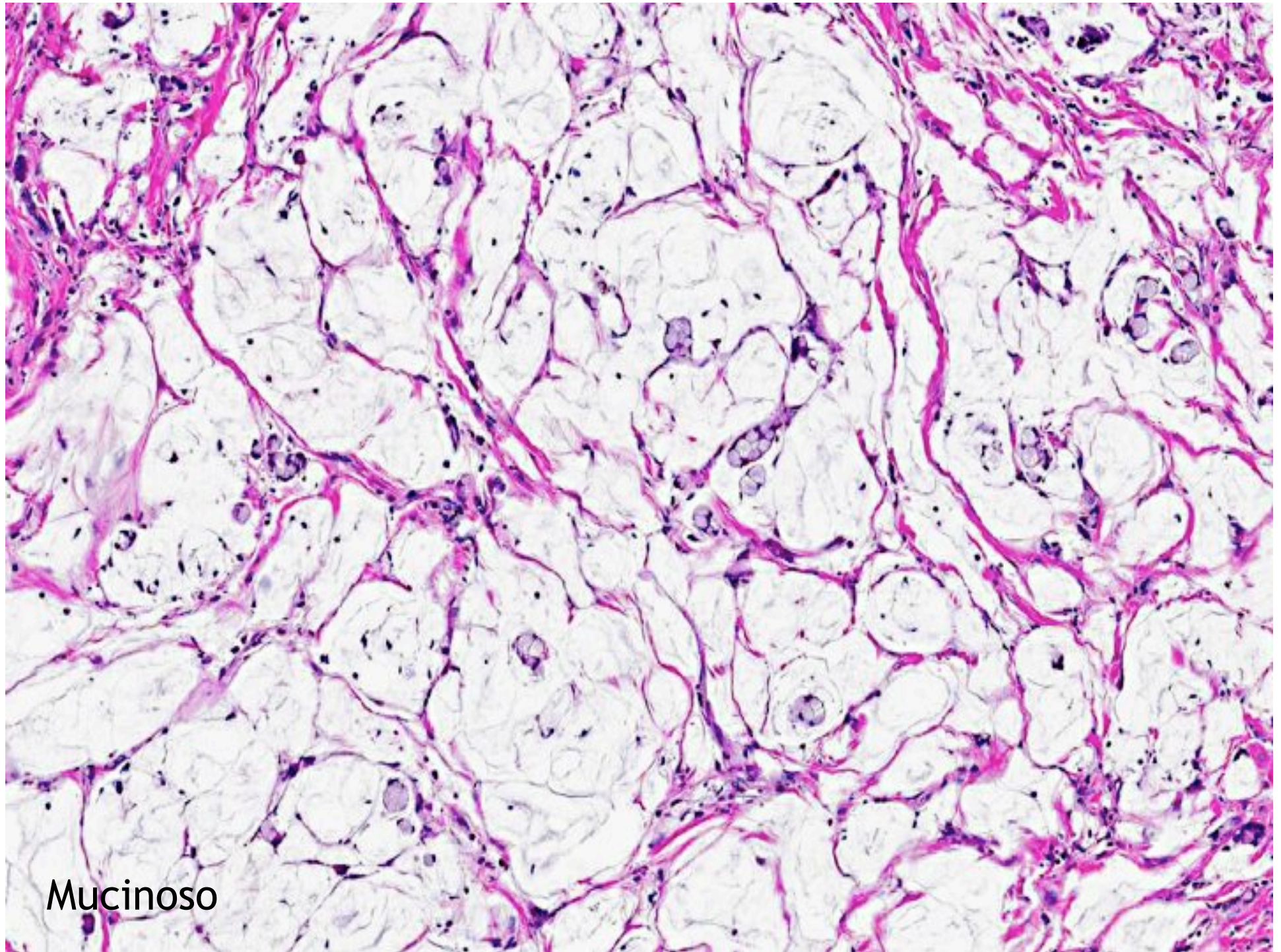
# Adenocarcinoma

Gli AdK dell'epitelio di superficie rappresentano per la stragrande maggioranza l'estensione di adenocarcinomi rettali ultrabassi oltre la linea pettinata.

Sono uguali agli adk colici

Possono essere estremamente mucinosi (colloidali)





Mucinoso

# Adenocarcinoma delle ghiandole anali

Sono molto rari

Sono caratterizzati dalla proliferazione di strutture tubulari, duttulari e mucinose.

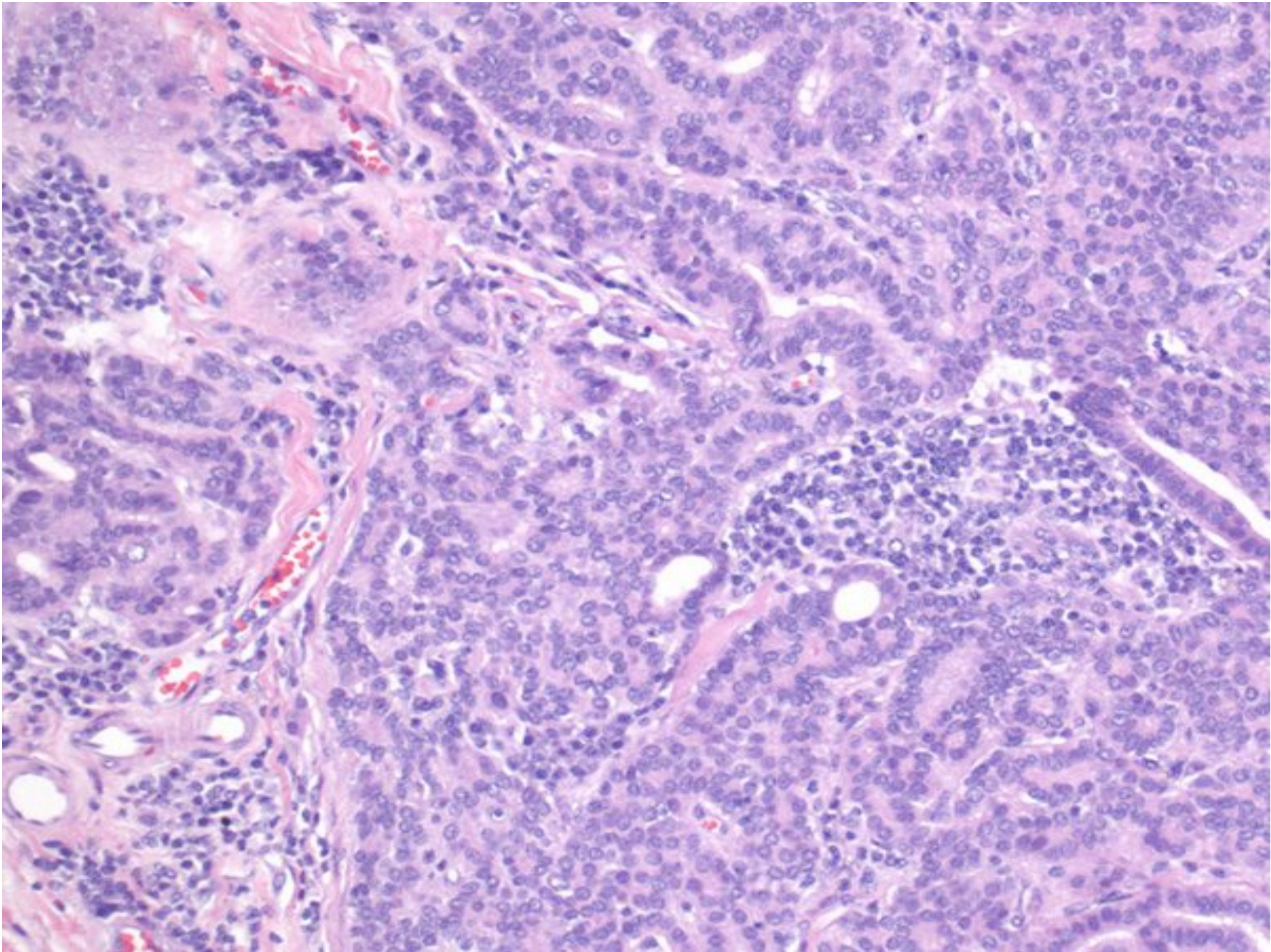
Non c'è storia clinica di fistole e ragadi

Differiscono dagli adk di tipo coloretali perché sono:

CK7, CK5/6 positivi

CK20 e p63 negativi





# Adenocarcinoma delle fistole anali

Si sviluppano nelle fistole e nei seni anali

Sono correlati con il morbo di Crohn

Sono spesso di tipo mucinoso e tubulare



# Lesioni precancerose Peri-anali (PSIN)

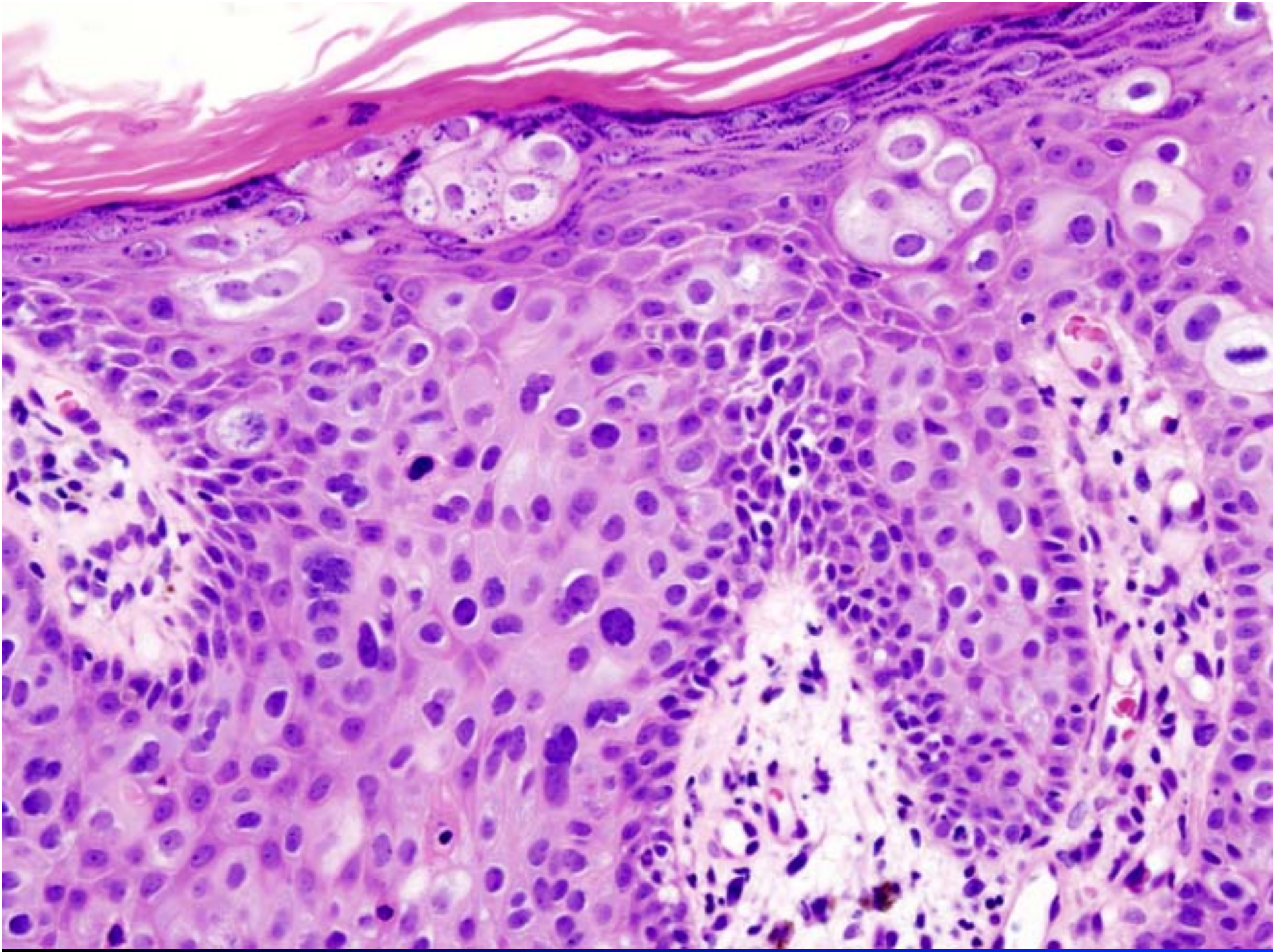
Riguarda la cute oltre la piega intersfinterica

Spesso in continuità con la mucosa anale vera e propria

**PSIN III ha sostituito il termine di Morbo di Bowen** (Classification of tumors of digestive system, WHO 2010)

## PSIN III/Morbo di Bowen

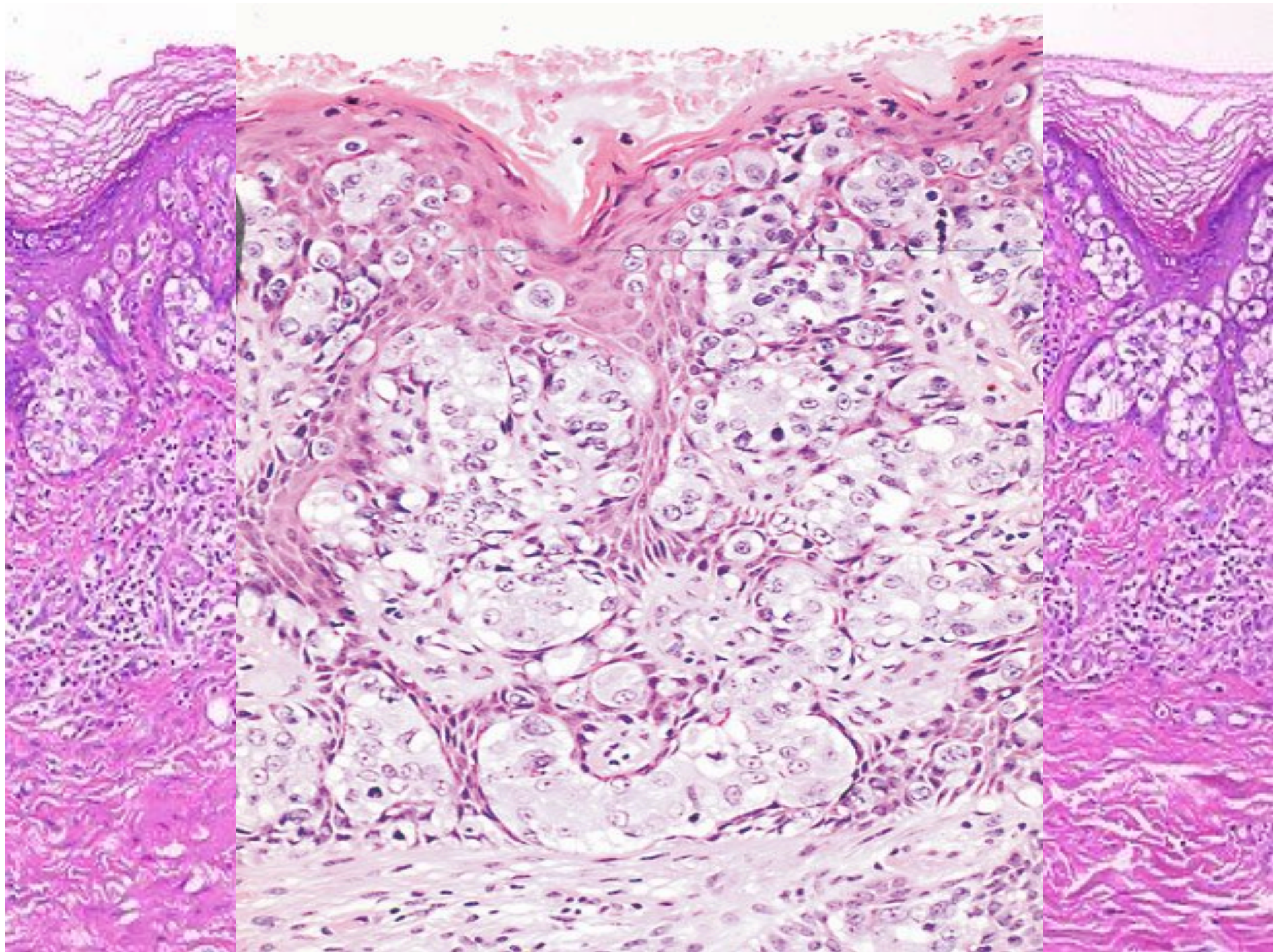
- Sono placche ipercellulari con ipercheratosi paracheratosica
- Perdita della polarità cellulare con atipie marcate (cellule “monstre”) e nuclei vescicolosi e chiari simil-coilociti
- Membrana basale intatta
- Infiltrato linfocitario “lichenoides” del chorion



# Morbo di Paget

- Prevalentemente a carico del margine anale
- L'intero epitelio pavimentoso è infiltrato da grosse cellule con ampio citoplasma e nucleo vescicoloso
- Due tipi: associato a carcinoma rettale (CK20 +; GCDF-P15 -)  
non associato a malignità pre-esistenti (CK 7+; GCDF-P15+)





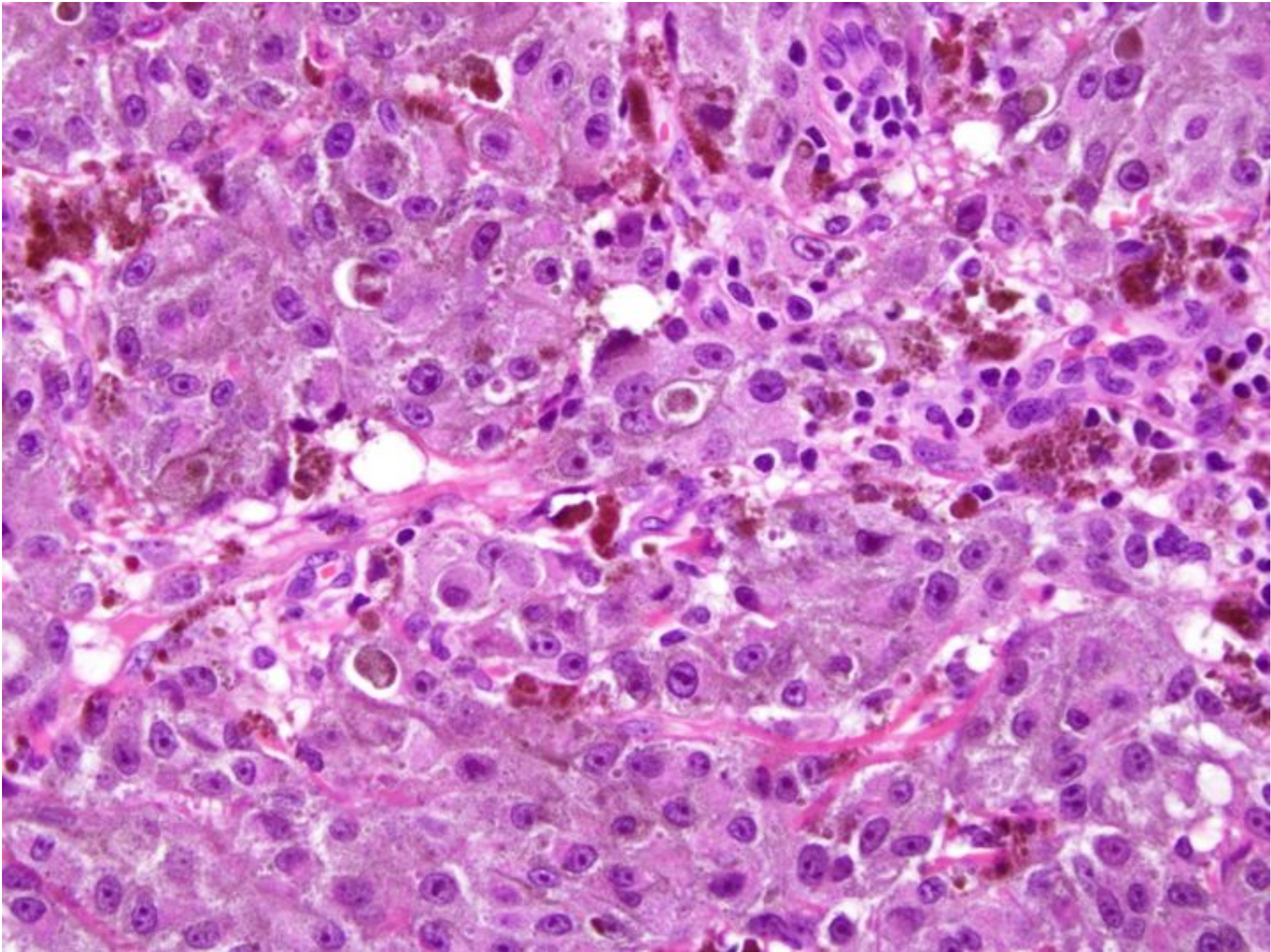


# WHO histological classification of keratinocytic skin tumours

## Keratinocytic tumours

Basal cell carcinoma	8090/3	Actinic keratosis	
Superficial basal cell carcinoma	8091/3	Arsenical keratosis	
Nodular (solid) basal cell carcinoma	8097/3	PUVA keratosis	
Micronodular basal cell carcinoma	8090/3	Verrucas	
Infiltrating basal cell carcinoma	8092/3	Verruca vulgaris	
Fibroepithelial basal cell carcinoma	8093/3	Verruca plantaris	
Basal cell carcinoma with adnexal differentiation	8098/3	Verruca plana	
Basosquamous carcinoma	8094/3	Acanthomas	
Keratotic basal cell carcinoma	8090/3	Epidermolytic acanthoma	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Warty dyskeratoma	
Acantholytic squamous cell carcinoma	8075/3	Acantholytic acanthoma	
Spindle-cell squamous cell carcinoma	8074/3	Lentigo simplex	
Verrucous squamous cell carcinoma	8051/3	Seborrhoeic keratosis	
Pseudovascular squamous cell carcinoma	8075/3	Melanoacanthoma	
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Clear cell acanthoma	
Bowen disease	8081/2	Large cell acanthoma	
Bowenoid papulosis		Keratoacanthoma	8071/1
		Lichen planus-like keratosis	

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {786} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, /2 for in situ carcinoma and /1 for borderline or uncertain behaviour.





# Biologia Molecolare

Attualmente non esistono markers biomolecolari predittivi di risposta nel carcinoma spinocellulare anale.

Esistono alcuni studi che dimostrano che sono presenti mutazioni di EGFR nell'80-90% dei casi associate a rare mutazioni per K-RAS che renderebbero suscettibile tale cancro alla terapia con

**Cetuximab** (Paliga A, Onerheim R, Gologan A, Chong G, Spatz A, et al. (2012) EGFR and K-ras gene mutation status in squamous cell anal carcinoma: a role for concurrent radiation and EGFR inhibitors? Br J cancer 107: 1864-1868. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A, Renne G (2009) K-ras status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? Cancer Chemother Pharmacol 65: 197-199. Van Damme N, Deron P, Van Roy N, Demetter P, Bols A, et al. (2010) Epidermal Growth Factor Receptor and K-RAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. BMC Cancer 10: 189; Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP, Levy A, Delarochefordiere A, et al. (2013) Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. Ann Oncol 2013; 24:2834-2838)



“Sembra che la natura sia in grado di darci solo malattie piuttosto brevi. La medicina ha inventato l'arte di prolungarle”

Marcel Proust (Scrittore francese, 1871-1922)