

# ► MORFOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI PRECANCEROSE DEL COLON

Emanuele Dabizzi

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università Vita-Salute, I.R.C.C.S., Ospedale San Raffaele di Milano

► I recenti progressi tecnologici hanno rivestito l'endoscopia digestiva, ed in particolare la colonscopia, di un ruolo fondamentale nell'identificazione di lesioni precoci nell'ambito della prevenzione del cancro del colon-retto. Un'attenta classificazione delle lesioni precancerose del colon, che integri le caratteristiche morfologiche con la microarchitettura superficiale, il pattern istologico e la sede della lesione, è essenziale nella stratificazione del rischio di progressione neoplastica e quindi nella scelta del miglior approccio terapeutico.

► The clinical impact of colonoscopy in colorectal cancer prevention is strictly related to the detection of superficial lesions and the prediction of their risk of progression. A comprehensive classification, evaluating morphology and surface microarchitecture, as well as histopathology, is essential for risk progression assessment, in order to select the appropriate treatment.

► Parole chiave: classificazione, morfologia, lesioni precancerose del colon, cromoendoscopia, classificazione endoscopica di Parigi, pit pattern, classificazioni di Kudo, Sano e Kanao

► Key words: *classification, morphology, superficial colo-rectal lesions, pre-neoplastic colo-rectal lesions, chromoendoscopy, Paris endoscopic classification, pit pattern, Kudo, Sano and Kanao classifications*

## INTRODUZIONE

La colonscopia rappresenta la principale metodica di *screening* e sorveglianza dei polipi colo-rettali, ampiamente riconosciuti quali precursori del cancro del colon-retto. L'impatto clinico di questa metodica, nella prevenzione delle forme neoplastiche avanzate, dipende dalla capacità di identificare lesioni superficiali, che non si estendono cioè oltre la tonaca sottomucosa. Un'attenta caratterizzazione macroscopica delle lesioni, che integri le caratteristiche morfologiche, l'architettura superficiale delle cripte ghiandolari, la rete vascolare dei capillari, l'istologia e persino la localizzazione (tratto prossimale o distale del colon) rappresenta un obiettivo essenziale per una corretta stratificazione del rischio di progressione neoplastica e per la scelta del trattamento più appropriato delle lesioni stesse.

Le recenti innovazioni tecnologiche applicate all'endoscopia digestiva, con lo sviluppo di strumenti e metodiche capaci di ottenere immagini di alta qualità, in termini di risoluzione e contrasto, sia in superficie che in profondità, hanno consentito uno studio sempre più approfondito della mucosa, volto sia all'identificazione di lesioni allo stadio precoce che ad una loro migliore caratterizzazione. Tali tecnologie comprendono la **cromoendoscopia** tradizionale, con l'utilizzo di coloranti vitali o di contrasto, la **cromoendoscopia virtuale** che, attraverso la modificazione *on-demand* delle caratteristiche spettroscopiche del videoendoscopio, consente di evidenziare alcuni aspetti della struttura mucosa superficiale e della trama vascolare sottomucosa (Narrow Band Imaging, Fujinon Intelligent Color Enhancement, i-Scan) e l'**endoscopia zoom** e con **magnificazione** d'immagine che, attraverso un ingrandimento ottico (zoom) o elettronico (magnificazione), consentono uno studio della disposizione spaziale degli orifizi delle cripte ghiandolari (*pit pattern*).

## IDENTIFICAZIONE E CLASSIFICAZIONE ENDOSCOPICA

Il primo passo, durante lo studio della mucosa del colon, è rappresentato dal riconoscimento, all'endoscopia con luce bianca, di tutte quelle aree irregolari, discromiche, francamente rilevate, piatte o depresse rispetto alla superficie mucosa circostante o identificabili grazie a un'interruzione della normale trama vascolare capillare sospette per la presenza di una iniziale degenerazione.

La caratterizzazione iniziale è rappresentata dalla definizione delle dimensioni della lesione: l'utilizzo della pinza biottrica, quale calibro di riferimento, può rappresentare un aiuto per una più precisa descrizione (1). Più sommariamente, si possono distinguere almeno 3 classi:

- ▶ lesioni  $\leq 5$  mm (micropolipi o *diminutive polyps*)
- ▶ lesioni intermedie (6-9 mm)
- ▶ grandi polipi ( $\geq 10$  mm) (2).

Le lesioni superficiali del colon, così come quelle presenti negli altri segmenti del tratto gastrointestinale, possono inoltre essere suddivise in base alla predominante morfologia di sviluppo, in lesioni polipoidi, lesioni non polipoidi e lesioni escavate (molto rare nel colon). Tale classificazione, conosciuta come Classificazione di Parigi, rappresenta il frutto di una Consensus Conference, tenutasi a Parigi nel 2002 e successivamente rivista e aggiornata nel 2003 e nel 2008 (1,3-4). Questa classificazione prende origine da quella di *Borrmann*, per la descrizione delle lesioni neoplastiche avanzate dello stomaco, che descrive 5 tipi morfologici. La successiva introduzione di una nuova classe morfologica, il *tipo 0*, ha permesso di includere anche le lesioni superficiali, limitate cioè alla mucosa e sottomucosa. Il **tipo 0** è suddiviso in 3 classi:

- ▶ **0-I** polipoide o protrudente
- ▶ **0-II** non polipoide/non protrudente e non escavato
- ▶ **0-III** non polipoide escavato o con franca ulcera, in base alla caratteristica dominante di sviluppo.

Le lesioni polipoidi infatti protrudono sul piano della superficie di almeno 2.5 mm (la misura delle valve chiuse della pinza biottrica), mentre le lesioni non polipoidi e non escavate presentano un'altezza inferiore a questo *cut off* (1,3). A loro volta, esistono delle sottoclassi, che consentono di distinguere ulteriormente le lesioni superficiali.

Le lesioni polipoidi si dividono pertanto in **lesioni peduncolate** (0-Ip), caratterizzate da una base stretta ed un peduncolo di lunghezza variabile e **sessili** (0-Is), in cui la base e la testa del polipo presentano lo stesso diametro. Le forme con caratteristiche intermedie vengono dette **semipeduncolate** (0-Isp) e possono essere considerate, in quanto a prognosi e follow-up come polipi sessili.

Le lesioni non polipoidi e non escavate di **tipo 0-II** vengono ulteriormente distinte in tre diversi sottotipi:

- ▶ **0-IIa** lievemente rilevate sul piano mucoso, con un'altezza comunque inferiore a 2.5 mm
- ▶ **0-IIb** completamente piatte (relativamente rare)
- ▶ **0-IIc** lievemente depresse, non ulcerate.

La distinzione tra il tipo 0-IIc e il tipo 0-III si basa sul grado di profondità rispetto al piano mucoso circostante, assumendo come *cut off* di riferimento la misura della singola valva della pinza biottrica (1.2 mm).

Talvolta le lesioni superficiali del colon presentano una morfologia che combina i diversi sottotipi 0-II: in questo caso, nella descrizione si dovranno unire i diversi pattern, facendo precedere la forma rappresentata maggiormente. Così 0-IIc + IIa sottintende una lesione depressa con una parte lievemente rilevata ai margini, mentre 0-IIa + IIc rappresenta una lesione rilevata con una lieve depressione (1,3).

Le lesioni di tipo 0-III sono ulcere con una profondità maggiore di 1.2 mm: queste sono piuttosto rare nel colon, poichè una morfologia francamente ulcerata, in questo tratto, è indice di una lesione avanzata (1,3).

Le lesioni protrudenti lievemente rilevate (0-IIa) che presentano un prevalente sviluppo laterale con un diametro maggiore di 10 mm, vengono definite come **Laterally Spreading Tumor** (LST) (4).

A loro volta, queste possono essere distinte in una forma granulare (**LST-G**), caratterizzata dalla presenza di aggregati nodulari (a sua volta suddiviso in una forma omogenea ed in una nodulare mista) e una forma non granulare (**LST-NG**) (4-5).

La Classificazione di Parigi consente una stratificazione del rischio di invasione sottomucosa e di metastasi linfonodali.

Per le lesioni protrudenti, il diametro rappresenta un criterio affidabile per la predizione di invasione sottomucosa, raggiungendo il 30% quando il diametro supera i 2 cm.

Il rischio è inoltre maggiore per le lesioni di tipo sessile rispetto a quelle peduncolate.

Tra le lesioni non protrudenti, il rischio è maggiore per le lesioni depresse, anche se di piccole dimensioni (6); analogamente, i LST-NG presentano una maggiore tendenza all'infiltrazione sottomucosa rispetto ai LST-G (14% vs 7%) e un maggior rischio di cancerizzazione (57.7% vs 32.7%) (5).

Anche la localizzazione della lesione nel colon rappresenta una caratteristica importante ai fini descrittivi e di stratificazione del rischio di malignità.

Per esempio, la presenza di millimetrici polipi iperplastici è piuttosto frequente a livello dell'ampolla rettale e non desta alcun motivo di preoccupazione.

Al contrario, la presenza di molti polipi iperplastici in tutti i tratti colici, spesso di maggiori dimensioni, può associarsi ad una sindrome poliposica iperplastica, una condizione genetica che può portare alla necessità di un trattamento chirurgico (7).

Nella refertazione, sono inoltre da evitare termini vaghi quali "distale" o "prossimale" così come una localizzazione basata esclusivamente sulla distanza in centimetri dall'orificio anale, a meno che la lesione non si trovi nell'ampolla rettale.

## CARATTERIZZAZIONE E CROMOENDOSCOPIA

La cromoendoscopia tradizionale, quando vengono utilizzati coloranti, o virtuale attraverso l'impiego di tecnologie avanzate applicate ai processori degli endoscopi, e insieme all'applicazione della magnificazione rappresentano la seconda fase della descrizione di una lesione superficiale del colon e consentono di distinguere, in base all'aspetto endoscopico superficiale, ancor prima della valutazione istologica, lesioni neoplastiche e non-neoplastiche, valutandone il rischio di malignità prima della scelta terapeutica. Questa caratterizzazione si basa sulla valutazione della micro architettura superficiale e sull'analisi della rete capillare superficiale.

Il **pit pattern**, l'aspetto cioè degli orifici ghiandolari e delle strutture superficiali, unito alla visualizzazione del disegno capillare, riflette l'atipia strutturale e rappresenta un indice di predizione istologica.

*Kudo et al* (8) hanno proposto una descrizione in 5 diverse classi, a cui *Fujii et al* (9) hanno dato una valenza clinica, ormai ampiamente accettata. Il **Tipo I**, con piccole e regolari aperture circolari, è suggestivo di una mucosa normale e il **Tipo II**, con aperture ghiandolari stellate ampie e regolari, per lesioni non-neoplastiche, iperplastiche.

Il **Tipo III**, distinto in una forma -L, con aperture ghiandolari tubulari larghe, allungate o leggermente ricurve ed una forma -S, caratterizzata da aperture tubulari piccole, spesso tondeggianti e compatte, è suggestivo di lesioni neoplastiche non invasive.

Il **Tipo IV**, con aperture ghiandolari ramificate, larghe e tortuose (cerebroidi) ed il **Tipo V**, con aperture ghiandolari irregolari, completamente destrutturate, a sua volta suddiviso in una forma Vi e una Vn, suggeriscono lesioni neoplastiche, fino ad un'evoluzione maligna invasiva (Vi e Vn) (8) (**Figura 1**).

Attraverso l'utilizzo della cromoendoscopia virtuale, ed in particolare dell'NBI, *Sano et al* hanno proposto una classificazione del pattern vascolare delle lesioni superficiali del colon, con una buona capacità di predizione dell'infiltrazione sottomucosa (Classificazione di Sano-Emura) (10).

Si riconoscono pertanto 4 classi:

**Tipo I** con una trama capillare regolare

**Tipo II** con capillari "intrecciati" in cui i vasi circondano gli orifici ghiandolari

**Tipo III** con capillari a fondo cieco, ramificati, ulteriormente distinto in una forma -A, con un'alta densità capillare ed in una forma -B, con scarsa capillarizzazione tissutale ed aree avascolari (10).

Oltre alla classificazione di Sano-Emura, esistono anche altri sistemi descrittivi che valutano il pattern vascolare: tra queste, è utile ricordare quelle di Kanao e Wada.

*Kanao et al* (11) distinguono le lesioni del colon in un tipo A, normale, con aperture ghiandolari rotonde; un tipo B, in cui la degenerazione è limitata alla mucosa, carat-

terizzato dalla presenza di una microvascolarizzazione intorno alle aperture ghiandolari, che appaiono chiaramente visibili, disegnato dalla trama vascolare, ed un tipo C, ulteriormente distinto in un sottotipo C1, associato ancora a lesioni superficiali, in cui i capillari disegnano una rete irregolare, ma presentano ancora un diametro ed una distribuzione omogenei; un sottotipo C2, con una rete capillare irregolare, in cui i vasi presentano diametro e distribuzione eterogenea e le aperture ghiandolari sono ben definite; ed un sottotipo C3, associato a lesioni infiltranti, in cui le aperture ghiandolari non sono riconoscibili, i capillari presentano un calibro maggiore ed in cui si riconoscono anche aree avascolari (11).

*Wada et al* (12) hanno proposto una classificazione del pattern vascolare delle lesioni del colon in 6 classi, descrivendo un pattern normale, caratterizzato da una rete vascolare ad alveare, un pattern faint, tipico delle lesioni iperplastiche, i pattern tipici degli adenomi tubulari (network) e villosi e tubulo-villosi (dense), caratterizzati da una rete vascolare regolare, rispettivamente più fine e più spessa.

La struttura vascolare degli adenomi ad alto grado, presentata da questa classificazione, varia in base alla morfologia di sviluppo della lesione.

Infatti, le lesioni protrudenti, estese alla sottomucosa, presentano un pattern irregular, con interruzione della rete capillare e decorso tortuoso dei vasi.

## CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

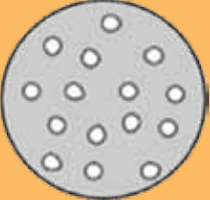



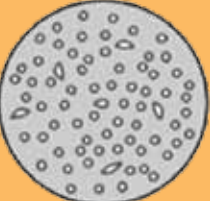







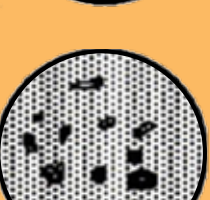

La maggior parte dei carcinomi del colon-retto si sviluppa da un precursore benigno, attraverso la sequenza adenoma-carcinoma (lesioni non serrate) o attraverso la sequenza delle lesioni serrate, caratterizzate e distinte da diverse mutazioni genetiche, legate sia ad alterazioni epigenetiche che della trascrizione genica.

Una lesione neoplastica premaligna si associa ad alterazioni strutturali, caratterizzate da cripte ghiandolari disorganizzate, "ammassate", con espansione laterale del segmento basale, alterazioni citologiche ed atipie cellulari con perdita della polarità cellulare, incremento dimensionale nucleare e stratificazione cellulare in file multiple.

La morfologia della lesione è quindi determinata dalla predominante direzione di espansione e crescita cellulare: verso l'alto, nel caso delle forme polipoidi e non-polipoidi non depresse, verso il basso nelle forme non-polipoidi depresse e laterale nelle forme LST.

L'alterazione della normale omeostasi della proliferazione ghiandolare a livello delle cripte della mucosa coloretale, che regola il normale sviluppo, origina prevalentemente da foci cellulari, detti cripte ghiandolari aberranti (ACF), che rappresentano i precursori nella sequenza degenerativa, in entrambe le sequenze sudette (adenoma-carcinoma e lesioni serrate) (2).

Figura 1: Classificazione del pit pattern secondo Kudo et al (8)

		<b>TIPO I</b> Aperture ghiandolari piccole e regolari	<b>Pit pattern non neoplastico</b>
		<b>TIPO II</b> Aperture ghiandolari stellate, ampie e regolari	
		<b>TIPO IIIS:</b> Aperture ghiandolari tubulari, piccole e tondeggianti	<b>Pit pattern adenomatoso</b>
		<b>TIPO IIIIL</b> Aperture ghiandolari tubulari allungate	
		<b>TIPO IV</b> Aperture ghiandolari ramificate	
		<b>TIPO VI</b> Aperture ghiandolari irregolari	<b>Pit pattern neoplastico avanzato</b>
		<b>TIPO Vn</b> Aperture ghiandolari destrutturate	

## Lesioni non-serrate

L'architettura ghiandolare degli adenomi può essere distinta in tubulare, villosa e tubulo-villosa.

Gli **adenomi tubulari** mantengono l'architettura originale delle cripte, seppur in presenza di atipia cellulare e presentano ghiandole adenomatose ramificate. In questo sottotipo la componente tubulare è superiore al 75% (13). Negli adenomi tubulari di aspetto peduncolato, l'epitelio adenomatoso rimane confinato a livello della testa del polipo, mentre il peduncolo è costituito da *muscolaris mucosae* e sottomucosa, in continuità con la parete intestinale. Gli **adenomi villosi** presentano un epitelio con proiezioni allungate, digitiformi, con nucleo centrale fibrovascolare. Questo sottotipo presenta una componente villosa maggiore del 75% (13).

Gli **adenomi tubulo-villosi** sono costituiti da istotipi con elementi tubulari e villosi associati, in cui la componente villosa varia tra il 25 ed il 75% (13).

L'istotipo delle lesioni superficiali del colon si correla spesso alle dimensioni della lesione stessa: gli adenomi di grandi dimensioni (>1 cm) sono infatti più spesso di natura villosa, mentre le lesioni più piccole sono più frequentemente di natura tubulare.

## Lesioni serrate

Le lesioni serrate sono caratterizzate da un profilo "a sega", dentellato ed affastellato delle cripte di Lieberkuhn della mucosa colica, in seguito all'accumulo di cellule epiteliali in forma di salienze, e da un fenotipo distintivo di mutazioni somatiche del gene BRAF (2, 14).

Queste lesioni si distinguono in polipi iperplastici tipici (suddivisi a loro volta in sottotipi), adenomi serrati sessili (o polipi iperplastici atipici), e in polipi serrati displastici, precedentemente conosciuti come adenomi serrati (14).

Il processo patologico alla base di queste lesioni è rappresentato da un'alterazione della normale migrazione delle cellule epiteliali dalla base delle cripte di Lieberkuhn alla superficie mucosa, per la perdita del normale controllo apoptotico in corrispondenza della cripta, con un accumulo a livello basale per decremento dei processi di morte cellulare programmata a questo livello.

I **polipi iperplastici** tipici si localizzano maggiormente nel sigma-retto, sono frequentemente piccoli (<5 mm), costituiti da cripte allungate, rettilinee, parallele, di aspetto serrato nella porzione più superficiale delle cripte, con replicazione cellulare normale, in assenza di atipia nel segmento basale. Si distinguono tre diversi sottotipi: microvescicolari, a cellule calciformi e scarsamente mucinosi (15). Sebbene siano ampiamente considerate lesioni non neoplastiche e non evolutive, talvolta si ritrovano nei segmenti con carcinoma avanzato ed è stato pertanto ipotizzato un ruolo di lesioni paraneoplastiche (16).

Gli **adenomi serrati sessili (adenoma serrato di tipo superficiale, adenoma serrato di tipo 2; polipo serrato con anomalie proliferative)**, prevalenti nel colon ascendente, presentano spesso dimensioni maggiori (>10 mm) e sono caratterizzati da cripte che, localmente o secondo un pattern più o meno esteso, perdono il loro parallelismo e possono mostrare alterazioni displastiche architettoniche, con una tipica crescita orizzontale a ridosso della *muscolaris mucosae* a T o a L, con una proliferazione dentellata a livello della base della cripta (15).

Gli **adenomi serrati tradizionali (adenoma serrato polipoide, adenoma serrato di tipo 1)** presentano due caratteristiche istologiche: una componente ghiandolare serrata e alterazioni cellulari e nucleari caratteristiche della displasia.

Si distinguono per una localizzazione prevalente nei segmenti distali del colon, una morfologia polipoide, spesso pedunculata e una marcata eosinofilia citoplasmatica. Tipica è la presenza di foci di cripte ectopiche, piccole cripte che si identificano tra le ghiandole, senza interessamento della *muscolaris mucosae* (15).

## CONCLUSIONI

Una descrizione precisa delle lesioni superficiali del colon, frutto di classificazioni ampiamente riconosciute, consente, attraverso un linguaggio univoco e condiviso, di caratterizzare meglio ed in modo riproducibile un'area mucosa alterata, così da stratificare il rischio di progressione maligna e poter scegliere il miglior approccio terapeutico.

## Corrispondenza

**Emanuele Dabizzi**

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

Università Vita-Salute

Ospedale San Raffaele I.R.C.C.S.

Via Olgettina, 60 - 20132 Milano

Tel. + 39 02 26435607

Fax + 39 02 26435609

e-mail: dabizzi.emanuele@hsr.it

## BIBLIOGRAFIA

1. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6):S3-S43.
2. Lambert R, Kudo SE, Vieth M et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009;70(6):1182-99
3. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37(6):570-78.
4. Kudo SE, Lambert R. Gastrointestinal endoscopy. Preface. *Gastrointest Endosc* 2008;68(4):S1.
5. Xu MD, Wang XY, Li QL et al. Colorectal lateral spreading tumor subtypes: clinicopathology and outcome of endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(1):63-72.
6. Kudo S, Kashida H, Tamura T et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1081-90.
7. Ponz de Leon M. What clinicians wish to know about benign colorectal polyps: an operative classification. *Pathos Res Pract* 2014;210(10):645-8.
8. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-73.
9. Fuji T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al. Chromoendoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001;33:1036-41.
10. Sano Y, Emura F, Ikemats H. Narrow Band Imaging. In: Wayne JD, Rex DK, Williams CB. *Colonoscopy principles and practice*, 2nd ed. Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ;2009:514-526.
11. Kanao H, Tanaka S, Oka S et al. Narrow band imaging magnification predicts the histology and inva-

sion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;69:631-36.

12. Wada Y, Kudo S, Kashida H et al. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2009;70:522-31.
13. Naini BV, Odze RD. Advanced precancerous lesions (APL) in the colonic mucosa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(2):235-56.
14. Huang SC, Farraye FA, Yang S et al. The Clinical Significance of Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol* 2011;106:229-40.
15. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Praeser C et al. Serrated polyps of the large intestine. A morphological and molecular review of an evolving concept. *Am J Pathol* 2005;124:380-91.
16. Martinez ME, McPherson LS, Levin B et al. A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 1997;113:423-27.