

COLON

Cancro coloretale

Introduzione

Il cancro del colon retto è una neoplasia di grande rilevanza socioeconomica, e rappresenta una delle maggiori sfide alla professione medica, dal momento che produce sintomatologia clinica in fase relativamente tardiva ma è potenzialmente guaribile con metodi chirurgici ed endoscopici.

Nei paesi occidentali è al secondo posto per incidenza e mortalità dopo il tumore del polmone e della mammella. Con circa 150.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno e 58.000 morti, è la causa di circa 15% di tutti i decessi per cancro negli U.S.A. L'incidenza in Italia è stimata in circa 30.000 nuovi casi (20.000=colon, 10.000=retto) per anno, con un numero di circa 18.000 decessi ogni anno (10% di tutti i decessi per tumore nei due sessi). Il cancro coloretale ha una distribuzione mondiale con incidenza più elevata negli U.S.A, Canada, Australia, Svezia ed altri paesi ad alto sviluppo socioeconomico. L'incidenza è sostanzialmente più bassa (fino a 60 volte) in Sud America ed Africa. I fattori ambientali, ed in particolare le abitudini dietetiche, giustificano questa diversa distribuzione geografica. Ha il suo picco d'incidenza tra i 60 e i 70 anni di età; meno del 20% dei casi viene diagnosticato in soggetti di età inferiore ai 50 anni. Per neoplasie che insorgono a livello rettale, il rapporto maschi:femmine è di 2/1, mentre nelle localizzazioni più prossimali non c'è sensibile differenza. Si può quindi affermare che negli ultimi trenta anni si è assistito a un aumento dell'incidenza di questa neoplasia, anche se la malattia è rimasta pressoché invariata, probabilmente grazie all'emergere di nuove tecniche che permettono una diagnosi più accurata e precoce.

Molti sono i fattori di rischio coinvolti nella sua insorgenza tra cui età, abitudini alimentari, radiazioni, virus, batteri, malattie infiammatorie croniche intestinali; a questi va aggiunto il fattore genetico in quanto esistono delle forme eredo-familiari che presentano particolari risvolti diagnostici e terapeutici.

Fattori genetici

È stato osservato che i parenti di primo grado dei soggetti che sono stati colpiti dal tumore del colon-retto hanno, rispetto alla media, un rischio superiore di sviluppare la malattia (2-4 volte). La genetica della poliposi familiare adenomatosa (FAP) e la conoscenza degli oncogeni e dei geni di soppressione tumorale hanno permesso di capire che il locus p53 sul cromosoma 17 è anormale nel 70% dei casi. Nella maggior parte dei tumori sono presenti almeno 2 alterazioni cromosomiche. La FAP è una sindrome ereditaria autosomica dominante la cui caratteristica principale è la presenza di numerosissimi polipi che, in caso di assenza di trattamento, portano nel 100% dei casi allo sviluppo del carcinoma. Altre sindromi o condizioni associate a rischio di neoplasia colo-rettale sono: la sindrome di Peutz-Jeghers, la poliposi giovanile, la sindrome di Lynch, la sindrome di Gardner, la sindrome di Turcot e la sindrome di Muir-Torre (variante della sindrome di Lynch).

Fattori ambientali

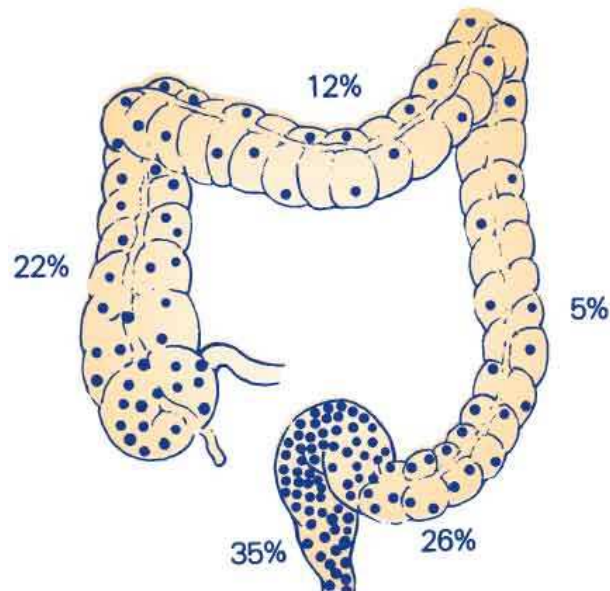
Molti studi a livello sperimentale hanno dimostrato che una dieta povera di fibre e ricca di grassi saturi ha un ruolo importante nel favorire lo sviluppo del cancro del colon-retto. Diverse sono le ipotesi riguardo al meccanismo carcinogenetico influenzato dal regime alimentare. Le fibre, così come l'assunzione di vegetali, cereali e frutta, svolgerebbero un ruolo protettivo grazie alla loro capacità di legare e amalgamare i grassi e gli acidi biliari. Si ritiene invece che l'aumento degli acidi biliari dovuto al metabolismo dei grassi saturi sia una delle cause promotrici della cancerogenesi.

L'attività fisica è importante e determina riduzione del rischio di cancro. Per quanto riguarda il consumo di alcool, solo nei grandi bevitori vi è incidenza di cancro aumentata di 1,41 per assunzione > di 30 g/die. Il fumo di sigaretta si associa a rischio di cancro aumentato di almeno 2 volte. Per quanto concerne il sesso e gli ormoni, sembrerebbe che le donne abbiano una minore

incidenza di tumore, d'altro canto, però non sembra che terapie ormonali nella donna in menopausa possano giocare un ruolo in questo senso.

Un ruolo importante, invece nella prevenzione del cancro colo-rettale è dato dalla terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei, come ad esempio l'aspirina. Secondo uno studio dell'American Cancer Society si ha una riduzione del 40% del rischio.

Infine, alcune categorie lavorative, come i metalmeccanici, operai di fibre tessili sintetiche, lavoratori del settore del legno e del cuoio, causa l'esposizione a determinati agenti, sembrano essere più a rischio.



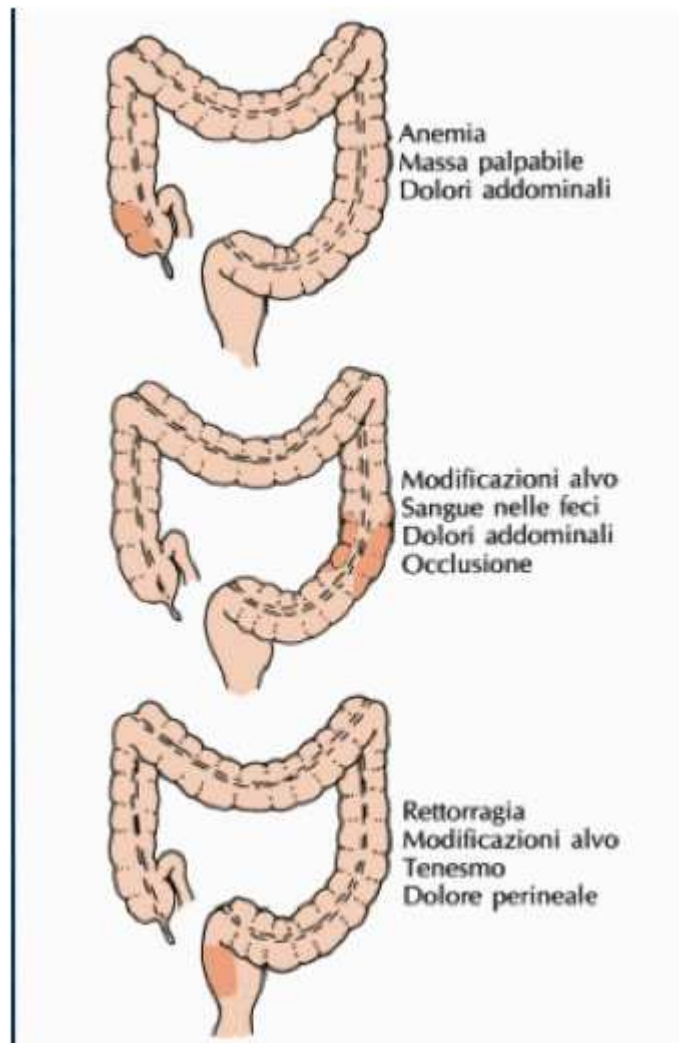
“Insorgenza relativa di cancro colorettale nei vari tratti del colon (Fig. 1)”

Altre patologie associate a rischio aumentato di sviluppo del cancro del colon-retto sono le malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa), la colangite sclerosante primitiva, l'acromegalia e l'infezione da papilloma virus anale. In particolare, per quanto riguarda i processi infiammatori cronici dell'intestino, è stato dimostrato che circa l'1% dei pazienti con cancro colorettale ha una storia clinica di rettocolite ulcerosa. Il rischio di sviluppare tumore è direttamente connesso con la gravità del danno della mucosa intestinale e con l'estensione del processo infiammatorio ed è minore nei soggetti con il morbo di Crohn rispetto ai soggetti con rettocolite ulcerosa.

Clinica

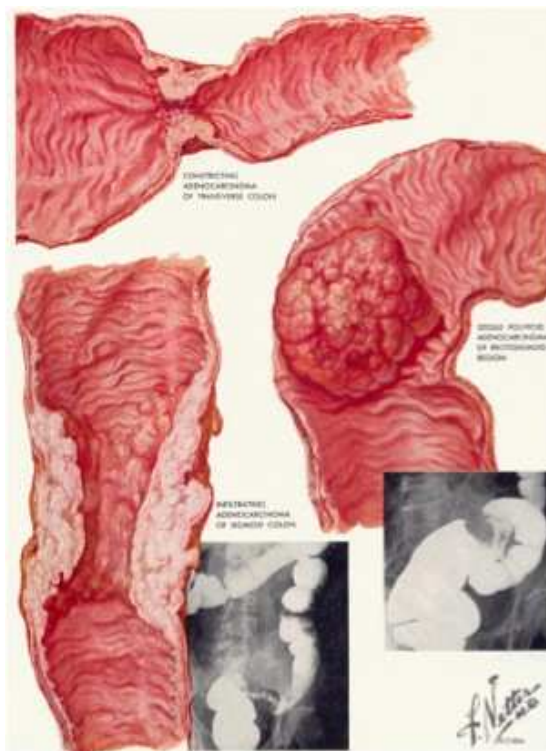
I siti maggiormente colpiti da cancro colorretale sono rispettivamente il retto e il colonsigma. Inizialmente, i sintomi possono essere sfumati e vaghi; può invece comparire precocemente un'anemia sideropenica, dovuta al sanguinamento cronico.

Le localizzazioni a destra, portano alla perdita occulta di sangue a stillo, con astenia e calo ponderale; le localizzazioni a sinistra possono invece manifestarsi con sanguinamento visibile che raramente porta verso anemia. In questo caso, il cilindro fecale può presentarsi verniciato di sangue, elemento che pone problematiche in diagnosi differenziale con il sanguinamento da emorroidi.

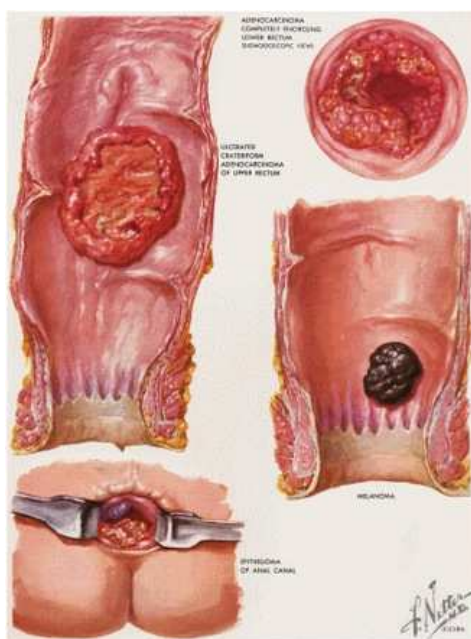


“Sintomatologia clinica in base alla sede (Fig. 2)”

Analogamente, le alterazioni dell'alvo sono relative alla localizzazione del tumore; infatti, mentre per le localizzazioni a destra l'alvo tende ad essere tendenzialmente diarroico (deficit di assorbimento), nelle localizzazioni a sinistra si ha spesso stipsi. La stipsi può essere conseguenza sia di una ostruzione meccanica, sia del danno alle strutture nervose dovuto all'infiltrazione del tumore. Nelle forme localizzate al retto può esserci tenesmo e restringimento del calibro delle feci. Va sempre tenuto in considerazione che il dolore è un sintomo tardivo che testimonia l'invasione dei plessi nervosi da parte del tumore.



“Aspetti del cancro a livello del colon destro e del retto (Fig. 3)”



“Aspetti del cancro a livello del colon destro e del retto (Fig. 4)”

La prevenzione secondaria del tumore implica l'identificazione dei polipi adenomatosi e la loro rimozione endoscopica che è possibile nella maggior parte dei casi senza difficoltà. In tal modo viene interrotta la progressione verso uno stadio istologicamente avanzato (displasia severa – modificazione villosa) che può evolvere fino al carcinoma invasivo. Tutti i polipi adenomatosi sono, per definizione, displastici: il 30-50% degli adulti è destinata nell'arco della sua vita a sviluppare un polipo adenomatoso; la maggior parte di essi ha una dimensione pochi millimetri e non vi è progressione tumorale. La sua attuazione varia a seconda del grado di rischio, a sua volta legato all'ereditarietà, al tipo di familiarità, alla natura della forma morbosa.

- Poliposi familiare adenomatosa (FAP): Colonscopia a partire dai 10-12 anni di età ogni 1-2 anni, riducendo la frequenza al passare di ogni decade; dopo i 50 anni, si consiglia di seguire le raccomandazioni valide per rischio generico (colonscopia ogni 5-10 anni) e risulta utile una gastroscopia ogni 6 mesi-4 anni, a seconda del diametro delle lesioni polipose. È disponibile un test per lo screening genetico.
- Cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC – sindrome di Lynch): Colonscopia ogni 1-2 anni a partire dai 20-30 anni di età e annualmente dopo i 40 anni oppure ogni 1-2 anni a partire dai 25 anni di età o 5 anni prima dell'età del parente più giovane alla diagnosi.
- Familiarità complessa: Colonscopia a partire dai 40 anni o ad una età inferiore di 10 anni rispetto all'età, al momento della diagnosi, del caso indice più giovane.
- Familiarità semplice: Colonscopia a partire dai 50 anni ogni 10 anni.
- Rettocolite ulcerosa: il rischio di trasformazione carcinomatosa inizia dopo 8-10 anni dalla diagnosi di Pancolite ulcerosa e dopo 15 anni da quella di Proctite ulcerosa.
- Malattia di Crohn: non esistono, allo stato attuale, chiare indicazioni affetti da questo tipo di malattia infiammatoria cronica intestinale.
- Pazienti a rischio medio (età > 50aa): dopo i 50 anni è consigliata la prevenzione secondaria e la diagnosi pre-sintomatica del cancro coloretale, attraverso la ricerca del sangue occulto fecale e l'esecuzione di una colonscopia.

La ricerca del sangue occulto fecale è un metodo semplice, poco costoso, ha una sensibilità elevata su sanguinamenti intestinali anche minimi, da parte di un polipo anche di piccole dimensioni. È consigliato a partire dai 50 anni di età in tutti i soggetti senza altri fattori di rischio; se negativo viene ripetuto ogni cinque anni. La colonscopia viene consigliata a tutti i positivi.

La colonscopia rappresenta l'esame di riferimento (Gold Standard) per la prevenzione e la diagnosi precoce del cancro coloretale, essendo in grado di diagnosticare la presenza di polipi con una accuratezza diagnostica prossima al 100%. La colonscopia eseguita in un paziente asintomatico esclusivamente a scopo preventivo deve avere particolari caratteristiche di qualità (raggiungimento del cieco, esecuzione in sedazione, minimo rischio di complicanze). Se negativa può essere ripetuta dopo 10-15 anni. In assenza di altri fattori di rischio familiare per cancro del colon-retto si può considerare la possibilità di eseguire una sola colonscopia, se negativa, una volta nella vita dopo i 50 anni.

Gli altri metodi di esplorazione del colon, colonscopia virtuale e la video capsula, non hanno uguale capacità diagnostica della colonscopia tradizionale. Sono da considerare, quindi, come esami alternativi ma non sostitutivi della classica colonscopia.

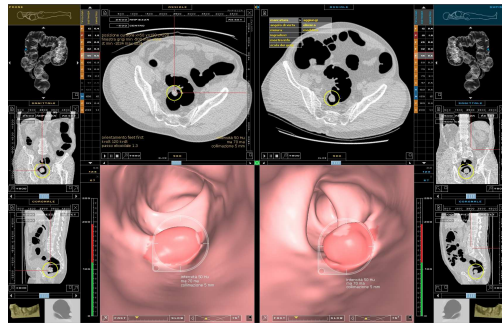


“Videocapsula (Fig. 5)”

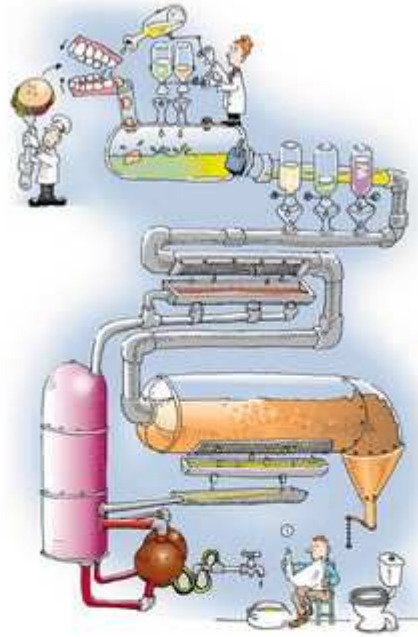


[Fig. 6]

“Registrazione da videocapsula (Fig. 6 e 7)”



Cenni di anatomia e fisiologia del colon



*" Il corpo umano è il magazzino delle invenzioni,
l'ufficio brevetti, dove ci sono i modelli da cui è
preso ogni suggerimento. Tutti gli attrezzi e i motori
sulla terra sono soltanto estensioni delle membra e
dei sensi dell'uomo "*

R.W. Emerson

L'intestino crasso o colon è la porzione terminale dell'intestino, fa seguito al tenue a livello della fossa iliaca destra, dove inizia con una parte a fondo cieco e termina aprendosi all'esterno con l'orifizio anale. La sua lunghezza è stata stimata a 142 cm in media, con ampie variazioni da 99 a 198 cm e viene diviso nelle seguenti porzioni:

- cieco
- colon ascendente
- colon trasverso
- colon discendente
- sigma
- retto

La lunghezza del colon ascendente e di quello discendente è pressoché costante, in media 20 cm e 22 cm rispettivamente, mentre le variazioni sono a carico del colon trasverso e del sigma.

Il cieco è posto nella fossa iliaca dx e prosegue in alto con il colon ascendente, che raggiunge la faccia inferiore del fegato a livello dell'ipocondrio destro, ove descrive una curva verso sinistra formando la flessura epatica. Il colon trasverso si estende dalla flessura destra (flessura epatica) a quella sinistra o flessura splenica, ossia dall'ipocondrio destro all'ipocondrio sinistro, e continua nel colon discendente. Quest'ultimo, con decorso verticale, si estende sino la fossa iliaca sinistra, ove ha origine il sigma, che all'altezza della terza vertebra sacrale prosegue nel retto.



Nel tratto iniziale (tratto prossimale – colon destro) presenta una circonferenza di 28 cm che poi si riduce gradualmente a 14 cm nel colon discendente, per aumentare a 17-19 cm a livello della porzione pelvica del sigma e della prima porzione del retto (ampolla). L'ultima porzione del retto, il canale anale, è molto ristretta, e si apre nel perineo posteriore tramite l'orifizio anale. Il colon incornicia da tre lati il tenue, lasciando libera la comunicazione con il piccolo bacino sul lato inferiore ed è molto distensibile in tutte le sue porzioni. Le principali differenze rispetto al tenue possono essere schematizzate come segue:

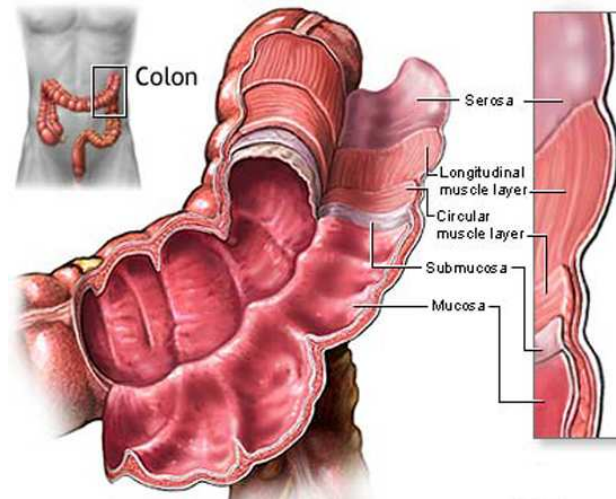
1. il colon è relativamente statico, poiché solo il colon trasverso ed il sigma sono provvisti di meso.
2. il diametro del colon è maggiore di quello del tenue; esso diminuisce dal cieco al sigma passando da circa 6 cm a circa 2,5 cm.
3. la muscolatura longitudinale esterna è, per la maggior parte, riunita in tre nastri longitudinali (tenie) a 120 gradi circa della larghezza di 0,8 cm.
4. fra le tenie il colon è tipicamente saccolato, con formazione delle haustra (Haustrum=secchio per attingere l'acqua)
5. la superficie sierosa presenta le appendici epiploiche, piccole masse allungate di grasso, coperte da peritoneo.

Struttura del colon

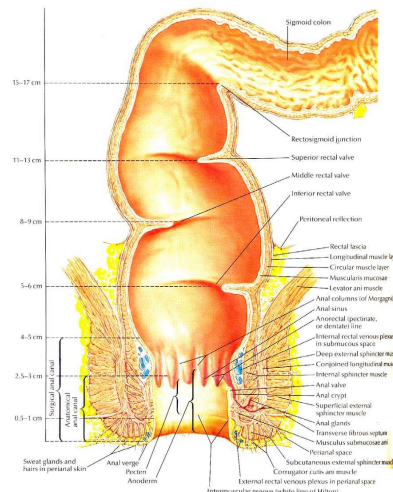
Il grosso intestino presenta quattro tonache concentriche, salvo che nelle aree di fissazione alla parete addominale posteriore, ove manca il rivestimento del peritoneo viscerale. Queste sono le seguenti:

1. La tonaca sierosa contiene le appendici epiploiche e presenta una ben sviluppata lamina elastica subito al di sotto della superficie peritoneale.
2. Sia le tenie che la muscolatura circolare sono sottili nel colon prossimale e si ispessiscono gradualmente verso il giunto sigma-retto. Le tenie sono assai resistenti, le loro fibre muscolari sono in continuità con la rimanente muscolatura longitudinale e presentano interconnessioni con la muscolatura circolare. Quest'ultima è divisa in anelli circolari separati da tessuto connettivo ed interconnessi a rete. La tonaca muscolare è attraversata ad intervalli regolari dai vasi arteriosi e venosi.
3. La sottomucosa è composta di collagene, fibre reticolari, fibre elastiche e contiene una fitta rete di vasi sanguinei e linfatici.
4. Nella mucosa, come per il tenue, si possono individuare tre strati: la muscolaris mucosae, la lamina propria e l'epitelio di superficie. La mancanza di villi intestinali conferisce alla mucosa del colon un aspetto di piattezza.

Motilità dell'intestino crasso



Nel colon si possono distinguere vari tipi di movimenti. Il rilassamento di ricezione della muscolatura ciecale, quando la parte terminale dell'ileo evacua il suo contenuto, permette l'accoglimento di quantità adeguate di chimo intestinale prima dell'attivazione dei recettori di tensione. Il rilassamento di adattamento di parti del colon consente la sistemazione del contenuto fecale anche se la defecazione per una qualsiasi ragione venga rinviata. Una contrazione dei fasci muscolari longitudinali (tenie) accorcia l'intestino crasso e crea estroflessioni o tasche emisferiche, nelle quali i residui del chimo vengono trattenuti per rendere possibile l'assorbimento dell'acqua e di una quantità di prodotti della digestione. Questa funzione viene favorita dalle contrazioni della muscolatura circolare, che può creare piccole dentellature nelle tasche emisferiche. Tali contrazioni della muscolatura longitudinale e di quella circolare possono considerarsi come processi analoghi alle segmentazioni ritmiche dell'intestino tenue.



I movimenti pendolari, che sono moti lenti di oscillazione del colon trasverso, derivano forse da cambiamenti nel tono della muscolatura longitudinale. Nel tratto ascendente si verificano movimenti retrogradi, noti anche con il termine di antiperistalsi. Ai moti non propulsivi devono essere aggiunte la peristalsi propulsiva, che consiste in lente contrazioni irregolari che iniziano in un segmento prossimale e procedono in direzione distale per un breve tratto, e la peristalsi massiva la quale si verifica solo due o tre volte in 24 ore e spinge i contenuti del colon verso il sigma ed il retto con contrazioni che coinvolgono un lungo segmento del colon stesso. In conclusione la maggior

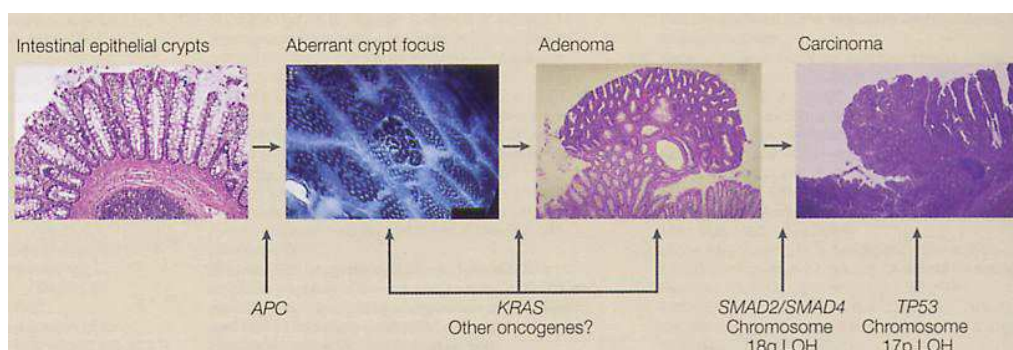
parte dell'attività contrattile del colon è finalizzata a trattenere, anziché a propellere, il contenuto fecale.

Il retto, generalmente quasi vuoto, ha un'attività contrattile segmentaria superiore a quella del colon sigmoideo, e di conseguenza il contenuto rettale tende a essere trasportato all'indietro, verso il sigma. Il canale anale è saldamente chiuso per l'azione degli sfinteri anali. Prima della defecazione il retto viene riempito per l'azione di un movimento di massa del colon sigmoideo. La sua conseguente distensione induce il rilasciamento riflesso dello sfintere anale interno e la contrazione, sempre per via riflessi dello sfintere anale esterno, che provoca la sensazione d'urgenza di defecare.

Quando un individuo rilascia volontariamente lo sfintere anale esterno, consentendo il procedere della defecazione. La defecazione è un'azione complessa che dipende da meccanismi riflessi e volontari. Il centro d'integrazione per le azioni riflesse si trova nel midollo spinale sacrale ed è modulato dai centri superiori. Prima della defecazione gli strati muscolari lisci del colon discendente e del sigma si contraggono in un movimento di massa che spinge le verso l'ano. Le vie efferenti sono costituite dalle fibre parasimpatiche colinergiche che decorrono nei nervi pelvici. Anche le azioni volontarie sono importanti nella defecazione. Infatti lo sfintere anale esterno viene volontariamente mantenuto in uno stato di rilasciamento e la pressione intraddominale viene aumentata per facilitare l'espulsione delle feci.

Il polipo serrato

Fino a qualche tempo fa, i polipi epiteliali del colon e del retto venivano classificati come lesioni non neoplastiche (polipi iperplastici e metaplastici) e adenomi neoplastici (tubulari, tubulovillosi e villosi). La caratteristica distintiva era la presenza di displasia citologica detta anche neoplasia intraepiteliale, considerata conditio sine qua non per la diagnosi di un adenoma. La teoria della così detta "sequenza adenoma-carcinoma" codifica come la carcinogenesi del colon origini dalla trasformazione di un focolaio displastico contenuto in un polipo adenomatoso e come i polipi di dimensioni inferiori ad 1 cm, presentando raramente displasia grave, abbiano una limitata potenzialità maligna. Tuttavia negli ultimi anni è stato dimostrato che alcuni tipi di polipi iperplastici, in assenza quindi di neoplasia intraepiteliale siano, di fatto, precursori di lesioni cosiddette di tipo serrato che possono sfociare in trasformazione carcinomatosa.



La teoria della così detta "sequenza adenoma-carcinoma" codifica come la carcinogenesi del colon origini dalla trasformazione di un focolaio displastico contenuto in un polipo adenomatoso e come i polipi di dimensioni inferiori ad 1 cm, presentando raramente displasia grave, abbiano una limitata potenzialità maligna. Tuttavia negli ultimi anni è stato dimostrato che alcuni tipi di polipi iperplastici, in assenza quindi di neoplasia intraepiteliale siano, di fatto, precursori di lesioni cosiddette di tipo serrato che possono sfociare in trasformazione carcinomatosa.

La via di trasformazione di tipo "serrato" verso l'adenocarcinoma rappresenta una grande sfida negli sforzi di prevenzione del cancro del colon-retto (CRC). Sebbene la colonscopia di screening e di sorveglianza ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza e della mortalità del CRC,

questo effetto sembra essere limitato principalmente ai tumori del colon distale e del retto, la maggioranza dei quali emergere attraverso la convenzionale sequenza di trasformazione adenoma-carcinoma (Brenner H et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 89 – 95). La prevenzione dei carcinomi del colon prossimale è dimostrata essere più difficile, e la diagnosi di carcinomi dopo colonscopie negative contribuisce notevolmente al peso complessivo del CRC. Vi è un crescente numero di evidenze che alcuni di questi tumori nascono attraverso la via di trasformazione del polipo serrato, e ci sono molte caratteristiche che contraddistinguono questi gruppi di tumori e dei loro precursori dai CRC convenzionali.

A differenza della sequenza adenoma – carcinoma, il pathway serrato coinvolge i polipi iperplastici come potenziali precursori di CRC, che contraddice quello che generazioni di endoscopisti e patologi sono stati addestrati a credere (Jass JR. Gastroenterology 2002; 123: 862 – 76). Studi di genetica molecolare affiancata a studi istologici e clinici hanno tuttavia fornito ampie dimostrazioni che alcune varianti di polipi iperplastici sono portatrici di “firme” genetiche di alcuni tipi di CRC, in particolare tumori con alti livelli di instabilità dei microsatteliti (O’Brien MJ et al. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1491 – 501).

Oltre alle loro differenze morfologiche e molecolari questi tipi di tumore sono caratterizzati anche da diverse caratteristiche cliniche e demografiche:

- il loro riscontro è più frequente nel sesso femminile
- la loro localizzazione è maggiore a livello del colon destro
- predilige i soggetti più anziani, tra 75 e 80 anni (un decennio più tardi rispetto al CRC convenzionale)

Queste caratteristiche possono essere collegate alle sottostanti basi molecolari proposte per questi tumori.

Dal punto di vista macroscopico, i polipi serrati sono in genere lesioni piatte o sessili e possono essere facilmente trascurate a meno che non vengano specificamente ricercate da parte dell’endoscopista.



"Aspetto endoscopico (endoscopia convenzionale “a luce bianca”) del polipo iperplastico (Fig. 13) e dell’adenoma serrato sessile (Fig. 14 e 15)."

Classificazione dei polipi serrati

I polipi serrati vengono definiti come lesioni epiteliali, con un aspetto istologico “a dente di sega” o serrato dato da un ripiegamento epiteliale della cripta ghiandolare. Essi comprendono:

- polipo iperplastico
 - microvescicolare
 - con prevalenza di cellule caliciformi
 - con scarsa produzione di muco
- adenoma serrato sessile
- adenoma serrato tradizionale
- polipo serrato misto

Polipi iperplastici

I polipi iperplastici sono tipicamente sessili e si trovano più comunemente nel colon distale e nel retto. Endoscopicamente sono di solito facilmente identificabili per il loro aspetto simmetrico, a superficie liscia e uniforme, di colorito pallido. (Tedesco FJ et al. *Gastrointest Endosc* 1982; 28: 1 – 5). Le tecniche avanzate di imaging endoscopico (endoscopia ad alta risoluzione, endoscopia a magnificazione d'immagine e cromoendoscopia virtuale) evidenziano due pattern di superficie distinti per queste lesioni (Torlakovic E et al. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 65 – 81):

- pit pattern regolare, ampio e stellariforme che corrisponde istologicamente al polipo serrato microvescicolare
- pit pattern regolare, ampio e ovalare con relativa espansione dello spazio pericriptico che corrisponde istologicamente al polipo iperplastico a cellule caliciformi.

Non a caso, questi due fenotipi distinti differiscono anche nel loro profilo molecolare. Quelli microvescicolari spesso hanno lo stesso corredo genetico di anomalie presente nelle lesioni serrate avanzate (mutazione BRAF) e un aumento del livello di suscettibilità alla metilazione aberrante delle regioni promotrici (CpG island methylation phenotype). Sembrerebbe quindi che questo tipo di polipo possa evolvere in adenoma serrato sessile, particolarmente quando situato nel colon destro. Al contrario, la variante di polipo iperplastico con prevalenza di cellule caliciformi presenta una mutazione del gene KRAS raramente riscontrabile negli adenomi sessili serrati (O'Brien MJ. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 947 – 68; Boparai KS et al. *Gastroenterology* 2008; 135: 2014 – 8). Allo stato attuale la distinzione dei polipi iperplastici in questi sottogruppi non ha nessun significato clinico, tranne forse nel contesto della valutazione dei pazienti con polipi serrati multipli.

Adenoma serrato sessile

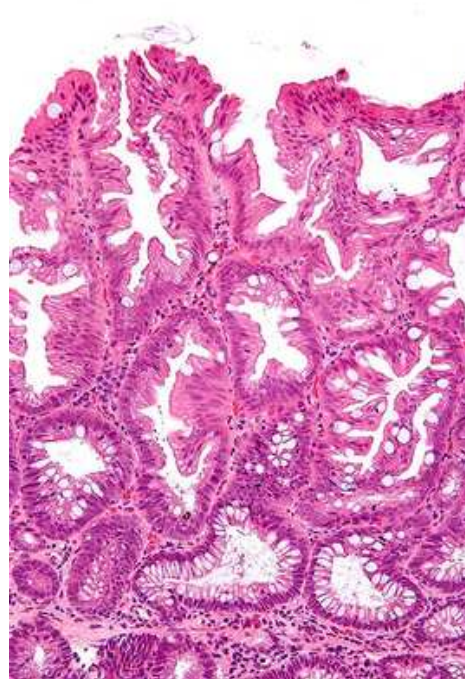
La prevalenza, le caratteristiche e il significato degli adenomi sessili serrati intese come lesioni sporadiche non erano state ampiamente accettate fino al 2003, quando sono state formalmente codificate le loro caratteristiche istologiche, e sono stati specificamente identificati come i probabili precursori della variante tumorale ad alti livelli di instabilità dei microsatelliti (Goldstein NS et al. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 778 – 96). Attualmente nel mondo scientifico è universalmente accettato che questo tipo di lesione è il precursore la cui rilevazione è alla base della prevenzione dei tumori che seguono il percorso di sviluppo di tipo serrato. L'adenoma serrato è presente nel 1-4% della popolazione generale e rappresenta approssimativamente l'1-9% di tutti i polipi (Carr NJ et al. *J Clin Pathol* 2009; 62: 516 – 8). Istologicamente, queste lesioni si distinguono dai tipici polipi iperplastici dalla presenza di alterazioni architettoniche della cripta ghiandolare le quali riflettono una crescita disordinata, o un'alterata maturazione. Le alterazioni più caratteristiche includono

- forma della base della cripta a T rovesciata o ad L
- cripte dilatate
- forma dentellata estesa a livello del terzo inferiore della base della cripta ghiandolare

Possono inoltre essere riscontrate una focale stratificazione nucleare, una lieve atipia nucleare, o cellule caliciformi distrofiche alla base criptica.



“Adenoma serrato sessile (Fig. 16)”



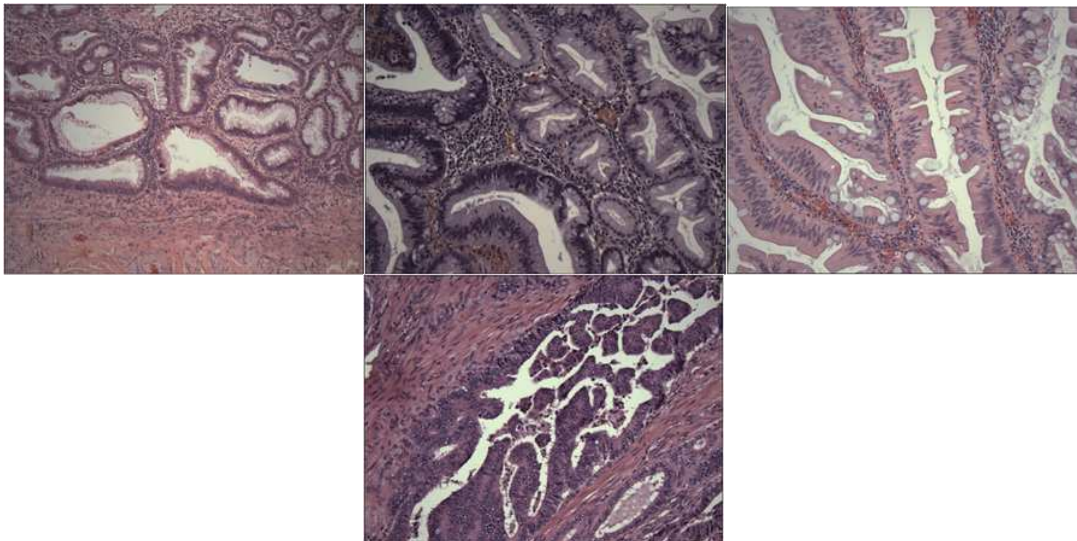
Endoscopicamante, gli adenomi sessili serrati sono di tipo piatto, rilevato o sessile, hanno di solito dimensioni maggiori di 5 mm, e sono spesso coperti da un sottile strato di muco giallastro. Tendenzialmente sono di dimensioni maggiori dei tipici polipi iperplastici e sono più frequentemente riscontrabili a livello del colon destro. La loro superficie è generalmente liscia o granulare, e spesso sono mal definiti, con bordi modicamente irregolari, a volte simili a una plica mucosa ridondante. Queste caratteristiche possono rendere difficile la loro individuazione mediante l'endoscopica standard e dubbiosa la loro completa resecabilità. L'uso di imaging tecnologicamente avanzato come l'endoscopia ad alta risoluzione, la magnificazione endoscopica e la cromoendoscopia virtuale, ha rivelato che la maggior parte degli adenomi sessili serrati hanno un pit pattern di tipo II (stellato) e bassa o normale intensità del pattern vascolare.



"Variazioni delle caratteristiche del pit pattern negli adenomi sessili serrati utilizzando NBI: Kudo I (A), Kudo II (B), Kudo III (C). Boparai KS et al. Gastrointest Endosc. 2009 Nov;70(5):947-55."

Significato clinico

L'importanza clinica degli adenomi serrati sta nella loro potenziale malignità. Sono stati per la prima volta specificamente identificati come potenziale precursore del CRC, in un'analisi istologica di una serie di pazienti con poliposi iperplastica (Torlakovic E. Gastroenterology 1996; 110: 748 – 55). Studi successivi hanno individuato i legami tra polipi serrati del colon destro (inizialmente diagnosticati come polipi iperplastici) e lo sviluppo del CRC con alti livelli di instabilità dei microsatteliti (Hawkins NJ, Ward RL. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1307 – 13). Anche se gli adenomi serrati nascono come lesioni non displastiche, la displasia può nascere all'interno di esse, dando origine a polipi serrati displastici. Numerosi studi istologici hanno dimostrato l'esistenza di una zona di transizione di displasia, spesso mostrando un aspetto convenzionale tubulare o tubulovilloso, la quale interviene tra il caratteristico adenoma serrato sessile e il carcinoma invasivo nelle lesioni carcinomatose di tipo serrato (Snover DC et al. Am J Clin Pathol 2005; 124: 380 – 91). Lo sviluppo di displasia in queste lesioni può essere a volte apprezzato endoscopicamente, con l'emergere di una miscela di pit pattern di tipo III o di tipo IV.



"Istopatologia di lesioni neoplastiche serrate. Adenoma serrato sessile con anormale architettura delle cripte ghiandolari (Fig. 21). Polipo misto con adenoma serrato e adenoma non serrato (Fig. 22). Adenoma serrato tradizionale con abbondante citoplasma eosinofilo delle cellule epiteliali (Fig.23). Adenocarcinoma colorettole con aspetto serrato (Fig. 24). Kawasaki et al. BMC Cancer 2008 8:33."

Polipi serrati displastici

I polipi serrati displastici, si definiscono come polipi che hanno in comune due caratteristiche istologiche:

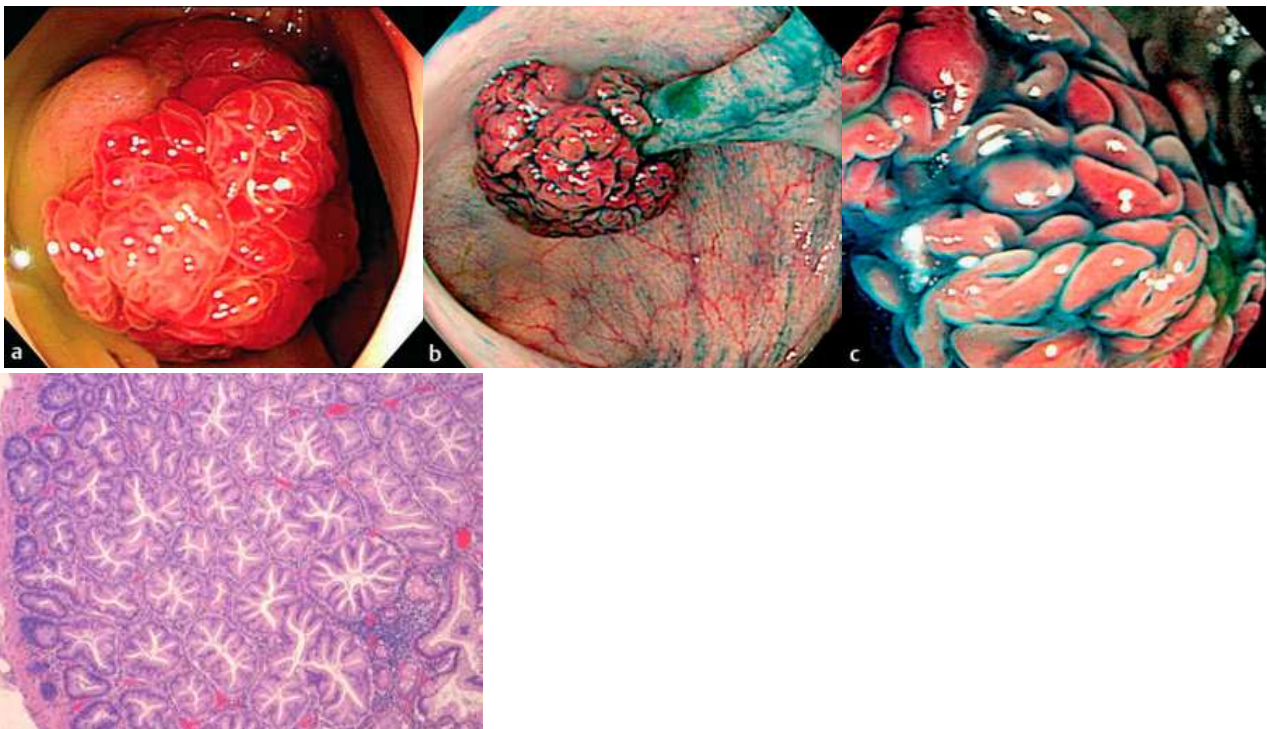
- una componente ghiandolare serrata
- la presenza di displasia citologica

Attualmente per convenzione questo tipo di lesione viene suddiviso in due categorie principali:

1. adenoma serrato sessile con displasia, il quale presenta le caratteristiche morfologiche tipiche dell'adenoma serrato (ad esempio, forma della base della cripta a T rovesciata o a L, cripte ramificate e dilatate e presenza di cellule caliciformi mature nella base delle cripte) oppure adenoma serrato contiguo ad un'area di displasia convenzionale.
2. adenoma serrato tradizionale, privo di caratteristiche morfologiche dell'adenoma serrato sessile, somiglia più all'adenoma convenzionale (Li SC , Burgart L. Pathol Lab Med 2007; 131: 440 – 5).

Le caratteristiche più frequentemente associate agli adenomi serrati tradizionali e non agli adenomi serrati sessili con displasia includono

- ♣ la sede colica distale
- ♣ la crescita polipoide rispetto a quella sessile
- ♣ un'architettura di tipo tubulovilloso
- ♣ la marcata eosinofilia citoplasmatica



"Adenoma serrato tradizionale peduncolato del colon sx; aspetto endoscopico a luce bianca (Fig. 25), dopo colorazione con indaco carminio (Fig. 26), magnificazione endoscopica (Fig. 27) ed aspetto istologico (Fig. 28)(Jaramillo E et al. Endoscopy 2005; 37: 254-260)"

I polipi serrati displasici sono molto meno comuni degli adenomi convenzionali o dei polipi iperplastici. Dati recenti dimostrano che gli adenomi serrati tradizionali TSA e gli adenomi serrati semplici con displasia rappresentano il 1-2% di tutti i polipi (Carr NJ et al. J Clin Pathol 2009; 62: 516 – 8).

Alcuni autori hanno espresso l'opinione che gli adenomi serrati con displasia sono a maggior rischio di progressione verso il cancro rispetto agli adenomi serrati convenzionali, suggerendo una sorveglianza più attenta. Tuttavia, un recente studio coreano ha riportato una frequenza di displasia di alto grado/carcinoma in situ negli adenomi serrati tradizionali portatori di mutazione KRAS (Kim KM et al. Am J Surg Pathol 2010; 34: 667 – 75). L'approccio più prudente per i polipi serrati con displasia, di ambedue i tipi, potrebbe essere quello di implementare un programma di sorveglianza

simile a quello per gli adenomi avanzati convenzionali, una volta che esso sia stato giudicato completamente rimosso.

Sindrome della poliposi iperplastica: una condizione precancerosa

La sindrome della poliposi iperplastica è una rara ed eterogenea condizione caratterizzata dalla presenza di polipi serrati multipli e/o di grandi dimensioni. Anche se il vero rischio di trasformazione maligna della poliposi iperplastica non è noto, sulla base dei dati disponibili, l'incidenza di CRC in questi pazienti sembra variare da 40 al 50% (Buchanan DD et al. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 703 – 12). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stilato i seguenti criteri per la diagnosi di questa sindrome (Burt R, Jass J. *Hyperplastic polyposis*. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *WHO International Classification of Tumors*. 3rd edn. IARC Press: Lyon, 2000, pp. 135 – 6):

1. presenza di almeno cinque polipi iperplastici situati prossimale al sigma, due dei quali con diametro maggiore di 10 mm
2. un numero qualsiasi di polipi iperplastici situati prossimalmente al sigma in un individuo che ha una familiarità di primo grado per poliposi iperplastica
3. un numero maggiore di 30 polipi iperplastici di qualsiasi dimensione, distribuiti in tutto il colon.

Considerando il fatto che si ritenga essere una condizione geneticamente e fenotipicamente eterogenea, sono stati proposti due tipi distinti di poliposi iperplastiche (Ferrandez A et al. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2012 – 8):

1. poliposi iperplastica di tipo I (poliposi serrata adenomatosa), caratterizzata da molteplici (cinque o più) adenomi sessili serrati, di grandi dimensioni, situati a livello del colon prossimale (coesistenti con adenomi serrati tradizionali, polipi misti, e adenomi convenzionali) associata ad un rischio significativo di trasformazione carcinomatosa
2. poliposi iperplastica di tipo II, condizione più eterogenea, caratterizzata dalla presenza di numerosi (≥ 30) piccoli polipi iperplastici distribuiti in tutto il colon, e con un'associazione significativamente più debole con il CRC.

Solo il 50% dei pazienti con poliposi iperplastica presenta una storia familiare di cancro al colon e non è stato dimostrato che la sindrome abbia una base ereditaria, ma vi sono prove concrete a sostegno della sua eziologia genetica (Young J, Jass JR. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1778 – 84)

Sorveglianza endoscopica post resezione di lesioni serrate

Gli adenomi serrati devono essere sottoposti a programmi di sorveglianza analoghi a qualsiasi altro adenoma; non esistono evidenze che suggeriscano intervalli differenti (VI – C).