

Diagnostica endoscopica delle lesioni displastiche del canale anale

Alessio MANARESI¹, Donatella SANTINI², Valeria VILLANI¹, Lucio PETRUZZIELLO³, Leonardo FRAZZONI⁴, Lorenzo FUCCIO⁴, Giuseppe GIZZI¹

¹ U.O. Endoscopia Digestiva e Colon Proctologia, Casa di Cura Madre Fortunata Toniolo, Bologna

² U.O. Anatomia ed Istologia Patologica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi

³ U.O. Endoscopia Digestiva Chirurgica, Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁴ U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi

Anal intraepithelial neoplasia (AIN) is the precursor lesion to squamous cell cancer of the anus. Although it is accepted that AIN progresses to SCC (squamous cell carcinoma) in a subset of patients, the actual risk of progression remains unclear. It has been shown, however, that the progression risk is elevated in certain high-risk groups, including those with persistent infection with high-risk HPV strains; HIV-positive individuals, especially those with low CD4 counts; men who have sex with men (MSM); and individuals with a history of HPV-mediated genital cancers (particularly cervical cancer). AIN can be challenging to diagnose and manage, thus referral to expert centers that are capable of interpreting cytology and pathology, performing High Resolution Anoscopy (HRA) and treating AIN is essential. At present, the optimal treatment modalities and intervals have not been conclusively determined and recommendations are primarily based on expert consensus and driven by local expertise. Novel imaging technologies may identify high risk lesions without the need for tissue biopsy. The diagnostic accuracy of Narrow-band Imaging (NBI), which has been shown to be at least as effective as tissue biopsy for detection of superficial esophageal squamous cell cancer, might be effective for the detection and grading of AIN. In this manuscript, we present our experience in a cohort of patients affected by anal dysplastic lesions, in whom we correlated the NBI morphology of superficial vascular pattern to the histologic diagnosis.

Le displasie del canale anale, generalmente identificate dall'acronimo AIN (Anal Intraepithelial Neoplasia), rappresentano i precursori del cancro canale anale squamocellulare. Ciononostante, esse sono entità molto spesso misconosciute ai gastroenterologi ed agli endoscopisti, sia per la scarsa conoscenza ana-

tomica che essi hanno della regione anale, sia per la peculiare procedura necessaria alla esplorazione del canale anale in corso di colonscopia. Le forme squamose di tumore dell'ano (SCC) costituiscono circa il 95% dei tumori della regione anale, con un'incidenza in Italia di circa 300 nuovi casi/anno in costante aumento ed una sopravvivenza media

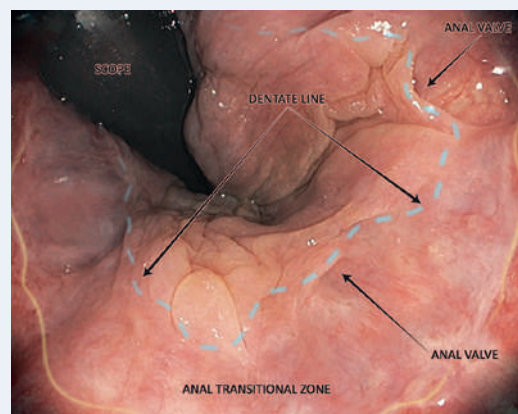
a 5 anni del 66% (1). Il principale agente causale della neoplasia anale intraepiteliale, nonché del carcinoma anale che ne deriva, è il Papillomavirus Umano (HPV) che è associato all'88% delle forme invasive (2). Gli uomini HIV positivi MSM (men who have sex with men) costituiscono la categoria più a rischio sia di HPV (90%) che di neoplasia anale (75-135/100000) (3). Altri fattori di rischio sono costituiti da storia di pregresse neoplasie HPV-relate vulvari o cervicali, pregresse o attuali neoplasie intraepiteliale ad alto grado cervicali o vulvari, terapie immunosoppressive, fumo di sigaretta, storia clinica di secrezioni retali, trascorsi clinici di verruche genitali, utilizzo di droghe iniettabili e scadenti condizioni socio-economiche (4-9).

● ANATOMIA ENDOSCOPICA DELLA REGIONE ANALE

In corso di colonscopia è possibile esplorare l'epitelio a rischio di infezione da HPV e di insorgenza di lesioni displastiche che è rappresentato dall'epitelio di transizione; esso si estende per circa 1-3 cm al di sopra della linea dentata.

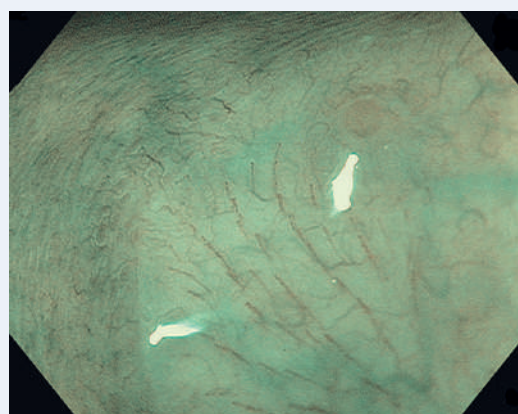
La valutazione di questo segmento è facilitato dall'uso di un cap trasparente e dalla insufflazione di aria per indurre il rilasciamento dello sfintere anale interno. In alternativa, una visualizzazione più accurata è resa possibile dalla retrovisione nell'ampolla rettale, anche se, in questa modalità, non è visualizzabile la porzione di epitelio transizionale del versante posteriore del canale anale (**figura 1**). In alcune condizioni, durante l'avanzamento del colonscopio, è possibile esaminare anche la porzione di canale anale al di sotto della linea dentata, segmento rivestito da epitelio squamoso e suscettibile di sviluppare lesioni displastiche e neoplastiche analoghe a quelle dell'epitelio di transizione. Un aspetto peculiare dell'epitelio di transizione è rappresentato dal suo pattern vascolare, per alcuni versi simile a quello esofageo. In particolare, in condizioni normali, utilizzando la visione narrow-band imaging (NBI) e la funzione di messa a fuoco ravvicinata, è possibile apprezzare la uniforme distribuzione di anse capillari (Intraepithelial Papillary Capillary Loops – IPCL) che appaiono di calibro sottile e di colorito brunoastri (**figura 2**). Questi elementi anatomici rappresentano un importante marker di valutazione delle alterazioni indotte dallo sviluppo di displasia.

Figura 1



L'epitelio di transizione (Anal Transitional Zone - ATZ) si estende per alcuni centimetri al di sopra della linea dentata (dentate line - linea azzurra tratteggiata) e confina con la cosiddetta linea anorettale (linea gialla continua)

Figura 2



Aspetto endoscopico, in visione ravvicinata con funzione NBI, delle anse capillari (Intraepithelial Papillary Capillary Loops – IPCL) distribuite nell'epitelio di transizione

● CLASSIFICAZIONI E DIAGNOSTICA CONVENZIONALE

Il carcinoma anale squamocellulare si sviluppa a partire da forme di neoplasie intraepiteliale che sono state classificate in vari sottogruppi in correlazione con la evoluzione delle conoscenze anatomo-patologiche. Inizialmente suddivise in lesioni con displasia lieve, moderata o severa, sono state successivamente classificate dal Sistema Terminologico di Bethesda in AIN I, II, e III. Nel 2012 per semplificare la classificazione e la stratificazio-

Tabella 1**Terminologie correlate alla classificazione delle neoplasie intraepiteliali della regione anale**

Classificazione LAST	Terminologia di Bethesda	Grado di displasia
LSIL (comprende AIN I e II)	AIN I	displasia lieve
	AIN II	displasia moderata
HSIL (AIN II con p16+ e AIN III)	AIN III	displasia severa
	ASCUS	
SISCCA	ASC-H	carcinoma in situ
SCC	SCC	

LSIL Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion;

HSIL High-grade Squamous Intraepithelial Lesion;

SISCCA Superficially Invasive Squamous Cell Carcinoma;

SCC Squamous Cell Carcinoma;

AIN Anal Intraepithelial Neoplasia;

ASCUS Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance;

ASC-H Atypical Squamous Cells High Risk for high grade dysplastic lesion.

ne del rischio, il College of American Pathologist e la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology hanno proposto il sistema denominato “Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST)” (10). La **tabella 1** riporta le correlazioni fra le varie classificazioni e la loro corrispondenza in rapporto alle lesioni displastiche della regione anale (11).

Lo studio del canale anale, nel sospetto di lesioni displastiche, viene effettuato abitualmente mediante anosopia ad alta risoluzione (HRA), previa applicazione di garza imbevuta di acido acetico al 3-5% nel canale anale. L'acido acetico provoca la colorazione biancastra della superficie dell'epitelio di transizione anomalo ed evidenzia la presenza di eventuali alterazioni.

Dopo una prima osservazione, viene poi applicata Soluzione di Lugol. Nell'interpretazione delle immagini anosopiche, sono stati validati e vengono applicati i criteri normalmente utilizzati in corso di colposcopia (12).

Le caratteristiche considerate nella valutazione delle lesioni sono: la morfologia piatta o rilevata; la superficie liscia, granulata, papillare o micropapillare; la vascolarizzazione puntiforme, a mosaico o con vasi allungati (tipici delle lesioni papillari); i margini distinti, regolari o indistinti e la reazione al liquido di Lugol negativa, parziale o completa. Sinteticamente le lesioni LSIL sono prevalentemente rilevate e con aspetto papillare, con anse capillari arciformi. Quelle HSIL appaiono piatte e con pattern microvascolare puntiforme o a mosaico.

● DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA CON NARROW-BAND IMAGING

L'endoscopia ad alta definizione permette una visione accurata del pattern di superficie delle lesioni neoplastiche del tratto digestivo inferiore, soprattutto se combinato con l'uso di coloranti di superficie (Indaco di Carminio) e di assorbimento (Crystal Violetto). D'altronde l'utilizzo della tecnologia NBI permette di visualizzare in modo accurato il pattern vascolare della superficie mucosa ed in particolare la tipologia e l'entità delle alterazioni che occorrono in rapporto allo stadio delle lesioni neoplastiche del colon. Tali alterazioni sono state accuratamente valutate da numerosi studi della letteratura che hanno dimostrato la correlazione tra alterazione della vascolarizzazione di superficie e potenziale maligno della lesione (Classificazione NICE: NBI International Colorectal Endoscopic). Recentemente la tecnologia NBI è stata applicata nello studio del canale anale in corso di colonscopia per la caratterizzazione delle alterazioni displastiche. Nel 2009 Chou ha descritto un nuovo metodo per la diagnosi precoce ed il trattamento del carcinoma squamocellulare anale superficiale mediante colonscopia con retrovisione ed NBI effettuato su un singolo paziente (13). Nel 2010 Oono ha riportato un singolo caso di diagnosi endoscopica di carcinoma squamocellulare anale in situ utilizzando la tecnologia NBI (14). Nel 2012 Morisaki e Horimatsu hanno descritto 2 casi di diagnosi endoscopica precoce di carcinomi squamocellulari anali superficiali mediante NBI (15,16). Nel

2015 Inkster ha pubblicato uno studio prospettico non randomizzato su 60 pazienti selezionati, con fattori di rischio specifici (soprattutto infetti da HPV ed HIV) in cui veniva effettuata diagnosi endoscopica con validazione istologica di lesioni displastiche anali mediante luce bianca, NBI ed NBI con applicazione di acido acetico. Lo studio ha dimostrato la maggiore accuratezza diagnostica della visualizzazione NBI (con o senza acido acetico) rispetto alla sola luce bianca (17).

● UNA PROPOSTA DI CLASSIFICAZIONE NBI DELLE LESIONI PRECANCEROSE CANALARI ANALI

Nel febbraio 2021 abbiamo eseguito una valutazione retrospettiva di 65 pazienti affetti da lesioni displastiche del canale anale, osservati tra il 1 marzo 2009 ed il 31 dicembre 2020: 36 donne e 29 uomini con età media di 52.7 anni (range 21-80). Tra i pazienti individuati per la casistica, abbiamo escluso quelli, con lesioni canalari, in cui non è stato eseguito esame istologico, poiché si è proceduto direttamente al trattamento ablativo. L'indagine endoscopica era stata effettuata utilizzando colonscopi o, se necessario, gastroscopi ad alta definizione (Olympus 180 Exera, Olympus 190 HQ Exera), previa preparazione intestinale standard. La zona di transizione anale (ATZ) ed il canale anale sono stati sistematicamente ed accuratamente visualizzati sia a luce bianca che NBI, sia in visione diretta che retrovisione quando possibile.

Pattern vascolare delle displasie anali

Le caratteristiche del pattern vascolare sono state suddivise in base al tipo di alterazione rilevato nelle anse capillari, che apparivano allungate, puntiformi (o tortuose ed ispessite), ovvero distribuite a mosaico. Inoltre, attraverso una campionatura biptica, ed in base al referto istologico espresso utilizzando la terminologia LAST, abbiamo valutato la correlazione fra tipo istologico ed entità di alterazione delle anse capillari. Questo ci ha consentito di identificare tre categorie di quadri endoscopici rilevati in modalità NBI: pattern NBI di tipo 1, caratterizzato da allungamento delle anse capillari (**figura 3**); pattern NBI di tipo 2, caratterizzato dalla presenza di capillari con aspetto 'puntiforme' ovvero tortuosi ed ispessiti (**figura 4**); pattern di tipo 3, in cui la distribuzione

Figure 3 e 4

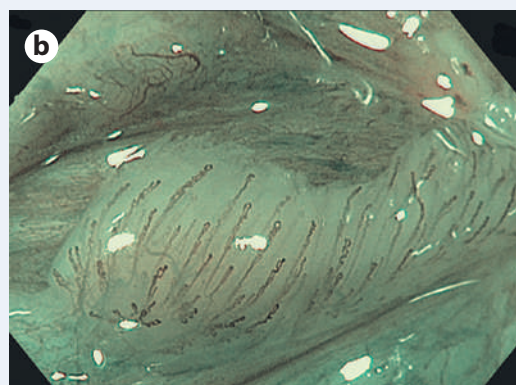
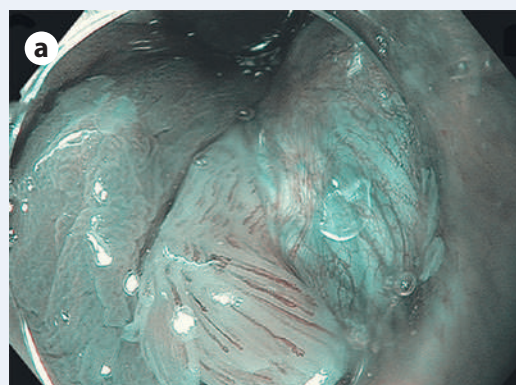


Figura 3 a - b: Pattern NBI 1: vasi allungati in lesione con morfologia a 'Lingula'

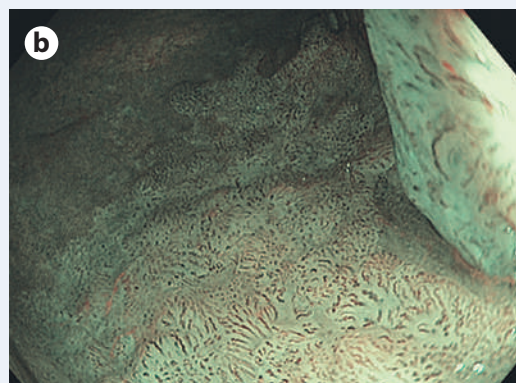
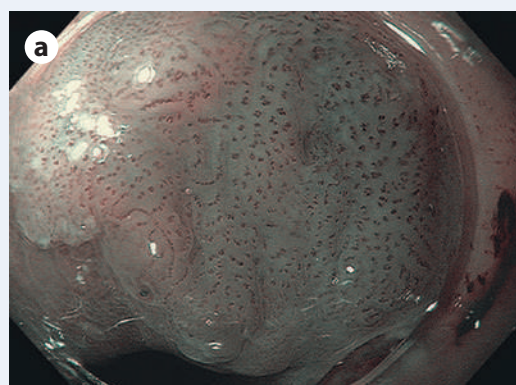
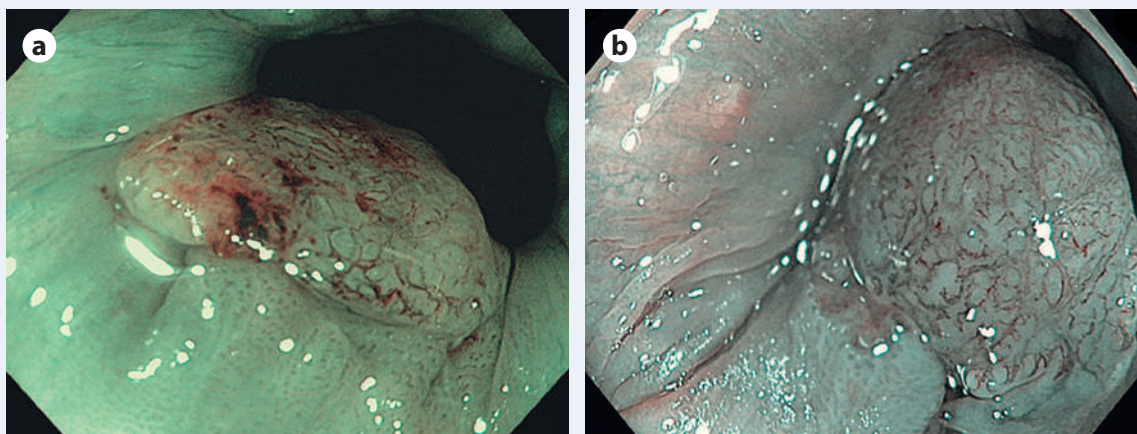


Figura 4 a - b: Pattern NBI 2: vasi con aspetto 'puntiforme' (a) o ispessiti e tortuosi (b) in lesioni con aspetto a 'Isola'

Figura 5



a - b. Pattern NBI 3: vasi a mosaico in lesioni con morfologia Polipoida

dei capillari configurava un aspetto a mosaico (**figura 5**). Complessivamente il pattern NBI di tipo 1 è stato riscontrato in 49 pazienti su 65 (75.44%) e ha mostrato una concordanza con lesioni LSIL in 47 su 49 casi (95.91%). Il pattern NBI di tipo 2 è stato riscontrato in 11 pazienti su 65 (16.92%) e ha mostrato una concordanza del 100% con lesioni HSIL in 10 su 11 pazienti (90.90%). Il pattern NBI di tipo 3 è stato rilevato in 5 casi su 65 (7.69%) ed ha mostrato una concordanza del 100% con il riscontro istologico di carcinoma squamoso superficiale (SISCCA).

Profilo morfologico delle displasie anali

La morfologia delle lesioni displastiche rilevate in corso di colonscopia comprendeva sostanzialmente tre aspetti: lesioni con aspetto di lingua, lesioni con aspetto di placca o isola, con estensione variabile, lesioni con profilo polipode.

La morfologia più frequentemente rilevata è stata la lingua (46/65; 70.77%) seguita dall'isola (14/65; 21.54%), e da lesioni di aspetto polipoida (5/65; 7.69%). Le lesioni linguali hanno mostrato un pattern NBI di tipo 1 nell'93.48% dei casi (43/46) e di tipo 2 nel 6.52% dei casi (3/46). Nell'ambito delle lesioni con morfologia ad isola abbiamo osservato una presenza di pattern NBI di tipo 1 nel 42.85% dei casi (6/14), e di tipo 2 nel 57.15% dei casi (8/14). Le lesioni polipoidi hanno evidenziato un pattern NBI di tipo 3 nel 100% dei casi.

Il grading NBI endoscopico delle lesioni osservate in corso di colonscopia, ed il risultato istologico, hanno dimostrato una buona correlazione (test di Spearman: $Q = 0.898$; $p < 0.001$). L'accuratezza

diagnostica della funzione NBI, nel selezionare le lesioni di alto rischio (HISL e SISCCA) è stata del 95,38% (95% CI 87.10% - 99.04%).

La metodica NBI ha dimostrato complessivamente una sensibilità dell'88.24% con una specificità del 97.92%, ed un potere predittivo positivo del 93.75%.

● CONCLUSIONI

La diagnosi di lesioni precancerose del canale anale in corso di colonscopia è assai poco frequente per molteplici ragioni. Innanzitutto poiché si tratta di lesioni la cui frequenza è sottostimata e la cui morfologia è poco familiare agli endoscopisti. In secondo luogo perché l'esplorazione del canale anale viene eseguita raramente nel corso della procedura ed il colonscopio viene generalmente inserito direttamente nell'ampolla rettale. Infine per la difficoltà di evidenziare tali lesioni, in particolare nelle forme iniziali, se non si dispone di strumenti ad alta definizione abilitati alla funzione della cro-moendoscopia virtuale. Abitualmente lo studio delle patologie HPV relate del canale anale viene eseguito in pochi centri specializzati ad indirizzo proctologico, generalmente su pazienti a rischio selezionati, prevalentemente MSM ed HIV positivi. Non vi sono ad esempio campagne di prevenzione relative alle donne con precedenti PAP test positivi o portatrici di lesioni displastiche cervicali che costituiscono importanti fattori di rischio. L'anoscopia ad alta risoluzione è una procedura dedicata, indagativa, che non permette tecniche di exeresi contestuali e che non prevede l'utilizzo di sedazione. La colonscopia è un'indagine che,

avendo uno spettro di indicazioni più ampio, coinvolge un numero maggiore di pazienti e che prevede l'utilizzo routinario di sedo-analgesia. La classificazione che proponiamo è sostanzialmente un'estensione dei criteri diagnostici che ogni endoscopista dovrebbe padroneggiare, acquisibile con un training adeguato, con importanti implicazioni terapeutiche. Essa ha evidenziato una significativa correlazione fra pattern vascolare esibito dalle lesioni displastiche del canale anale, valutato con la tecnica NBI, e grado di displasia rilevato all'esame istopatologico. Questa classificazione consente, in modo analogo al metodo utilizzato per le lesioni adenomatose colo-rettali, di distinguere le lesioni displastiche anali di basso grado (LSIL) da quelle di alto grado (HSIL) o di grado più avanzato (SISCCA) in tempo reale e, conseguentemente, di ottenere un'indicazione al tipo di trattamento più adeguato: cauterizzazione per le lesioni NBI-1, exeresi endoscopica per le lesioni NBI-2, exeresi endoscopica o chirurgica per le lesioni NBI-3. La nostra casistica, pur limitata in ragione della bassa prevalenza di queste lesioni, mette in particolare l'accento sulla opportunità di visualizzare sempre il canale anale in corso di colonscopia e, in presenza di anomalie, di utilizzare la visualizzazione con tecnica NBI per analizzare accuratamente la morfologia del pattern dei capillari superficiali.

Take home message

- *Le lesioni displastiche del canale anale rappresentano i precursori del carcinoma squamocellulare e possono essere identificate in corso di colonscopia.*
- *L'esplorazione del canale anale superiore può essere effettuata prima dell'intubazione del colon ovvero alla fine della colonscopia. Essa è facilitata dall'insufflazione di aria o gas per ottenere il rilasciamento dello sfintere interno. Quando è possibile l'esplorazione va completata con la retrovisione.*
- *In caso di riscontro di lesioni sospette, l'utilizzo della funzione NBI rappresenta un passaggio cruciale per evidenziare la presenza di alterazioni della morfologia delle anse capillari.*
- *L'inquadramento della entità delle alterazioni, mediante la funzione NBI, analogamente a quanto occorre con la classificazione NICE, costituisce il presupposto per il trattamento endoscopico o chirurgico delle lesioni riscontrate.*

CORRISPONDENZA

ALESSIO MANARESI

Endoscopia Digestiva e Colon-Proctologia
 Casa di Cura M.F. Toniolo
 Via Toscana, 34 – 40141 Bologna (BO)
 Tel. +39 05.16222410
 E-mail: alessio.manaresi.chirurgia@gmail.com

Bibliografia

1. CARLO ASCHELE, ANTONIO GALVANO, ALESSANDRO PASTORINO, ET AL. Tumori HPV-correlati: Ano. I numeri del cancro in Italia 2019; 252-60.
2. DE VUYST H, ET AL. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J cancer* 2009; 124[7]:1626-36.
3. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML, ET AL. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:320.
4. NYITRAY AG, ET AL. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *J Infect Dis* 2010;201 [10] 1498-508.
5. NYITRAY AG, ET AL. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus [HPV] among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men [HIM] study. *J Infect Dis* 2011; 203 [1]: 49-57.
6. HERNANDEZ BY, ET AL. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 [11]: 2550-6.
7. GOODMAN MT, ET AL. Sequential acquisition of human papillomavirus [HPV] infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010; 201 [9]: 1331-9.
8. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML, ET AL. Anal Citological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin Med* 1997; 73:174.
9. LAMMÉ J, PATTARATORNKOSOHN T, MERCADO-ABADIE J, ET AL. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervix dysplasia. *ObstetGynecol* 2014; 124:242.
10. DARRAGH TM, COLGAN TJ, THOMAS COX J, ET AL. The Lower Anogenital Squamous, Terminology Standardization project for HPV-associated lesion: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J GynecolPathol* 2013; 32:76.
11. J.F. FLEJOU. An update on anal neoplasia. *Histopathology* 2015; 66:147-160.
12. JAY N, BERRY JM, HOGEBOOM CJ, ET AL. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:919.
13. CHOU YP, SAITO Y, MATSUDA T, NAKAJIMA T, MASHIMO Y, MORIYA Y, SHIMODA T. Novel diagnostic methods for early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal successfully resected by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009; 41E:283-5.
14. OONO Y, FU K, NAKAMURA H, IRIGUCHI Y, YAMAMURA A, ET AL. Anal canal carcinoma visualized by narrowband imaging. *Endoscopy* 2010; 42E: 183-4.
15. MORISAKI T, ISOMOTO H, AKAZAWA Y, ET AL. Beneficial use of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for diagnosing a patient with squamous cell carcinoma of the anal canal. *Dig. Endosc* 2012; 24: 42-5.
16. HORIMATSU T, MIYAMOTO S, EZOE Y, ET AL. Case of early-stage squamous cell carcinoma of the anal canal diagnosed using narrow-band imaging system with magnification. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:1406.
17. INKSTER MD, WILAN HO, WU JS. Detection of anal dysplasia is enhanced by narrow band imaging and acetic acid. *Colorectal Dis* 2016; 18(1):17-21.