

Anatomia patologica del carcinoma coloretale

Polipi

Il termine *polipo* definisce l'aspetto macroscopico di tutte le lesioni che appaiono sollevate rispetto al piano (mucoso) adiacente.

Lesioni polipoidi possono dipendere da:

- proliferazione delle strutture ghiandolari della mucosa (adenomi e polipi iperplastici),
- proliferazioni nodulariformi dei componenti non epiteliali della sottomucosa (tessuti connettivo, adiposo, muscolare, nervoso, ecc.)

Un'altra classificazione distingue:

- polipi derivanti da una sregolata proliferazione delle cellule epiteliali, conseguente a displasia → polipi adenomatosi o adenomi;
- polipi derivanti da un alterato processo di maturazione della mucosa, di un processo infiammatorio o di alterazioni dell'architettura → polipi non neoplastici, privi di potenzialità maligne (es., polipi iperplastici).

La definizione di polipo prescinde dalla istogenesi della lesione, dalla sua natura biologica e dal comportamento clinico della stessa.

Dal punto di vista macroscopico, i polipi si distinguono in

- sessili → larga base di impianto, aspetto di rilevatezze mucose cupoliformi,
- peduncolati → sollevandosi dal piano mucoso, costituiscono neoformazioni la cui testa ha un diametro maggiore di quello dell'asse vascolo-stromale che ne costituisce il peduncolo.

Dal punto di vista biologico, i polipi possono essere distinti in:

- **neoplastici**
- **non neoplastici** (iperplastici, giovanili e da ritenzione)

Polipi non neoplastici iperplastici

Sono rilevabili nel 30-50% degli adulti e sono prevalentemente localizzati nel colon e nell'appendice. Si tratta di escrescenze mucose, spesso multiple, di tipo prevalentemente sessile. I polipi infiammatori (pseudopolipi), che rappresentano estroflessioni di mucosa infiammata rigenerante, circondate da una zona di ulcerazione, insorgono nei pazienti affetti da lungo tempo da malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn, colite ulcerosa). I polipi linfoidi sono essenzialmente delle varianti delle normali rilevatezze della mucosa contenenti tessuto linfoide intramucoso.

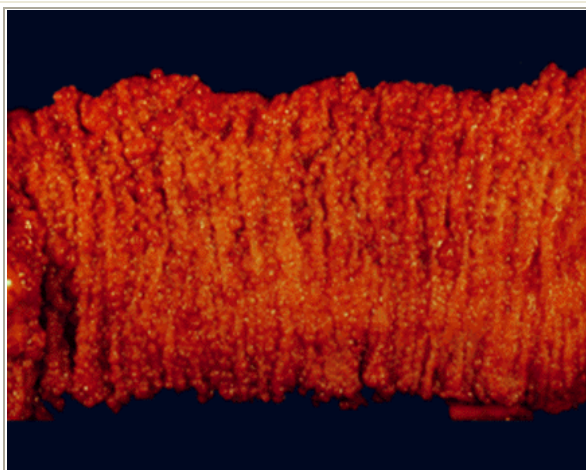
Aspetto microscopico → I polipi iperplastici derivano da una proliferazione non neoplastica (= iperplasia) delle cripte intestinali. Sono piccoli polipi epiteliali (con diametro < 5 mm), che hanno il tipico aspetto di lesioni sessili, lisce, molli, rotondeggianti o digitiformi, brunastre, situate alla sommità di una plica mucosa. Possono essere singoli, ma più spesso sono multipli. Sezionata perpendicolarmente al suo asse, la lesione polipoide mostra un caratteristico aspetto a "denti di sega", dovuto al susseguirsi delle cripte iperplastiche, conseguente al ritardato ricambio cellulare. Il numero delle cripte non è generalmente aumentato; il fondo della cripte è dilatato e rivestito da cellule colonnari e muco-secernenti iperplastiche. È spesso presente metaplasia a cellule di Paneth. L'assenza di displasia esclude queste lesioni dallo spettro

delle precancerosi: in altre parole, i tipici piccoli polipi iperplastici non hanno praticamente nessuna potenzialità maligna.

Polipi non neoplastici giovanili e da ritenzione

I polipi giovanili rappresentano delle malformazioni amartomatose focali della mucosa soprattutto a livello del retto. Sono la lesione polipoide più frequente dell'età infantile: i 2/3 insorgono in età pediatrica e la sintomatologia più frequente è il sanguinamento rettale. Possono essere lesioni sporadiche, oppure presentarsi nell'ambito di una rara sindrome poliposa giovanile, trasmessa con un meccanismo di tipo autosomico dominante. La necrosi del peduncolo della lesione polipoide può condurre all'autoamputazione del polipo, che viene espulso con le feci.

Nella poliposi multipla giovanile, numerosi polipi da ritenzione sono rilevabili in tutto il grosso intestino e tale condizione si associa a un aumentato rischio di adenocarcinomi intestinali e/o pancreatici. La stragrande maggioranza si presenta in bambini al di sotto dei 5 anni d'età. I polipi giovanili sono grandi (con diametro da 1 a 3 cm), rotondeggianti, a superficie liscia o lievemente lobulata, con un lungo peduncolo, che può raggiungere i 2 cm.



Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

Centinaia di piccoli e lisci polipi ricoprono l'intera superficie del colon.

I polipi da ritenzione sono generalmente singoli e più piccoli (< 1 cm), e vengono riconosciuti nel colon di soggetti adulti. Polipi multipli da ritenzione sono associati alla sindrome di Cronkhite-Canada; in tale condizione è segnalata la coesistenza di polipi adenomatosi con incrementato rischio di adenocarcinoma.

Polipi amartomatosi sono presenti sia nella sindrome di Peutz-Jeghers, che in quella di Cowden. Quest'ultima si trasmette con eredità autosomica dominante ed è caratterizzata dall'associazione di polipi amartomatosi colorettali, lesioni tumorali e simil-tumorali della cute e delle mucose, aumentata incidenza di neoplasie maligne in varie sedi. La sindrome di Peutz-Jeghers è anch'essa a trasmissione autosomica dominante, ed è caratterizzata dalla presenza di polipi sparsi per tutto il tratto gastro-intestinale, associata ad iperpigmentazioni cutanee e mucose intorno alle labbra, nella mucosa orale, nel viso, nei genitali e sulla superficie palmare delle mani. I polipi di Peutz-Jeghers tendono a essere grandi, pedunculati, a superficie lobulata. Sebbene i polipi amartomatosi non abbiano potenzialità maligna, i pazienti affetti da questa sindrome hanno un rischio aumentato di sviluppare carcinoma del pancreas, della mammella, del polmone, dell'ovaio e dell'utero.

Aspetto macroscopico → I polipi da ritenzione sono più spesso singoli; lesioni multiple sono più frequenti nel sigma. La presenza di cisti ripiene di muco è apprezzabile a occhio nudo sulla superficie di taglio.

Aspetto microscopico → I polipi da ritenzione sono di natura amartomatosa e non tendono alla trasformazione maligna. Lesioni morfologicamente simili possono essere osservate in pazienti sottoposti a ureterosigmoidoscopia. L'esame istologico dimostra la presenza di cavità cistiche derivanti dalla dilatazione delle cripte; la lamina propria è sede di infiltrato infiammatorio. È frequente l'infiammazione e la superficie può essere congesta o ulcerata.

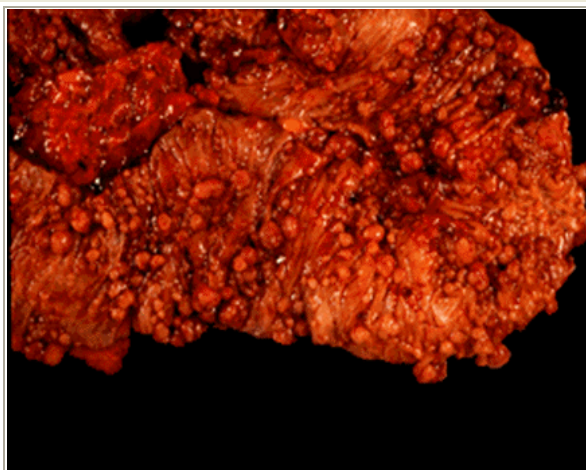
Polipi neoplastici (adenomi)

I polipi epiteliali che derivano da una displasia proliferativa sono denominati polipi adenomatosi o adenomi: essi rappresentano delle lesioni preneoplastiche, potendo evolvere in adenocarcinoma. Gli adenomi variano da lesioni piccole, spesso peduncolate, a neoplasie grandi, di solito sessili. La crescita di questi polipi è molto lenta (impiegano circa 10 anni per raddoppiare il loro volume).

La prevalenza degli adenomi colici è di circa il 20-30% nei soggetti di età inferiore ai 40 anni e sale al 40-50% dopo i 60 anni. Maschi e femmine sono colpiti in ugual misura.

L'adenoma del grosso intestino è una neoplasia non invasiva (= displasia delle ghiandole intestinali, neoplasia intraepiteliale) che deriva da una proliferazione monoclonale delle cellule delle cripte intestinali. La lesione adenomatosa può essere piana o, più frequentemente, pedunculata.

Gli adenomi possono essere singoli o multipli. Approssimativamente, gli adenomi insorgono per il 40% nel colon destro, per il 40% nel colon sinistro e per il 20% nel retto. La frequenza nei soggetti sottoposti ad autopsia è del 30%; la prevalenza cresce con l'età.



Poliposi del colon

Si rilevano numerosi polipi medio-piccoli.
L'assenza di una grande massa non garantisce che il carcinoma non sia presente.

La maggioranza degli adenomi non complicati è asintomatica. L'ulcerazione delle lesioni polipoidi si associa a presenza di sangue (occulto o rosso vivo) nelle feci.

Il rischio di malignità dei polipi adenomatosi è correlato a tre caratteristiche indipendenti:

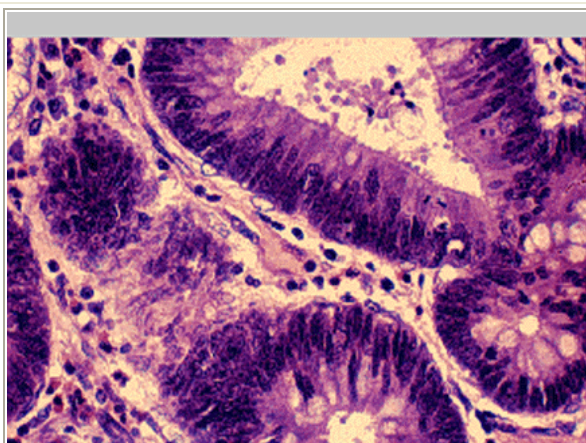
1. dimensioni del polipo
2. architettura istologica
3. severità della displasia

Da ciò segue che:

- la trasformazione carcinomatosa è rara negli adenomi tubulari che presentano un diametro < 1 cm;
- il rischio di neoplasia maligna è elevato (fino al 40%) negli adenomi villosi sessili del diametro > 4 cm;
- la displasia severa, quando presente, si riscontra prevalentemente nelle zone villose.

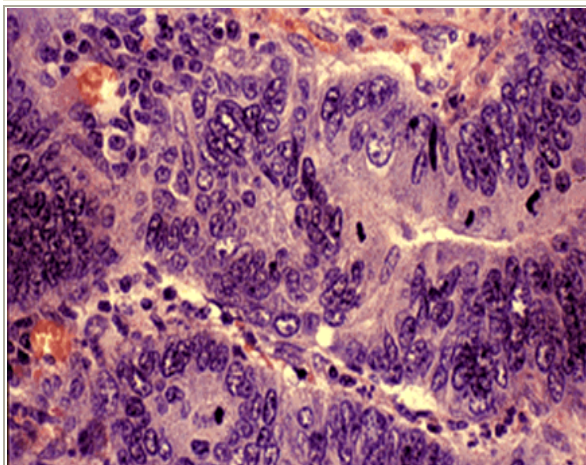
Aspetto macroscopico → Gli adenomi nascono come lesioni sessili. Il vantaggio di crescita delle cellule displastiche produce un progressivo ingrandimento della lesione, che tende ad assumere una strutturazione peduncolare. Alcuni adenomi, di dimensioni anche superiori al centimetro, mantengono una strutturazione sessile; in questi casi la lesione è formata da pliche digitiformi complesse (adenoma villosi).

Aspetto microscopico → Gli adenomi sono, per definizione, caratterizzati dalla presenza di displasia. Nella graduazione istologica della displasia possono essere adottate scale a tre livelli (displasia lieve, moderata e grave) o a due livelli (displasia di basso e alto grado). Le scale a due livelli sono più usate.



Displasia di basso grado in MICI

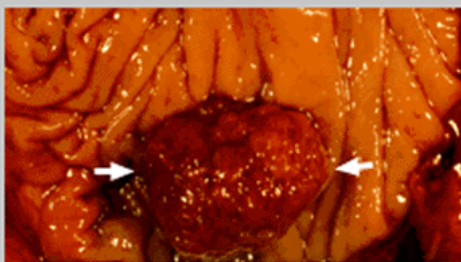
Alterazioni nucleari: ipercromaticità, nuclei a forma di sigaro;
alterazioni funzionali: diminuzione della produzione di mucina;
alterazioni architetturali: precoce perdita di polarità.



Displasia di alto grado in MICI

Caratteristici sono il pleomorfismo nucleare di alto grado e il marcato scompaginamento architetturale. Da notare la totale assenza di produzione di mucina.

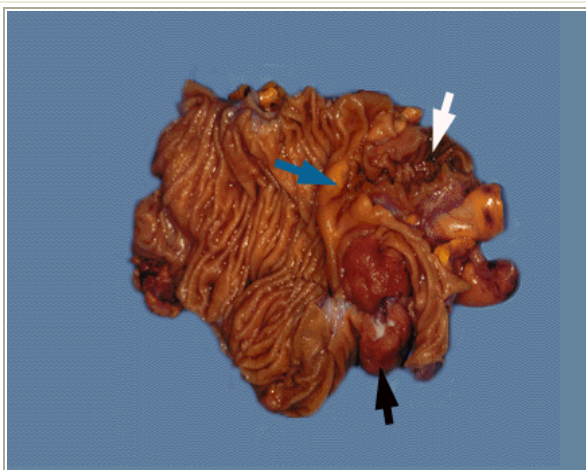
Nella maggioranza dei casi, la proliferazione ghiandolare displastica realizza una struttura tubulare. La maggior parte di queste lesioni (90%) è localizzata nel colon, di cui circa la metà nel retto-sigma, ma esse possono insorgere anche nello stomaco e nel tenue. In circa la metà dei casi si tratta di lesioni singole, nell'altra metà si rilevano due o più polipi disposti a casaccio. Raramente questi polipi superano i 2,5 cm di diametro.



Adenoma tubulare del colon

Il polipo ha una superficie rosa simile a quella di un cavolfiore. I margini sono molto ben delimitati, attestando un'assenza di invasione delle strutture circostanti.

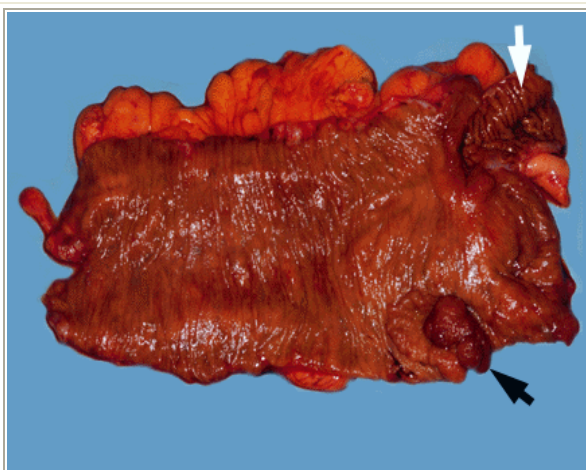
In circa il 30% dei casi, l'architettura delle lesioni è di tipo papillare (struttura villosa). Tale pattern istologico è più comune negli adenomi di diametro > 1 cm (possono raggiungere anche i 10 cm). Essi sono per la maggior parte localizzati nel retto e nel retto-sigma. Sporgono di 1-3 cm al di sopra della mucosa circostante.



Adenoma villosa del colon

È stato trovato un polipo sessile nel cieco (freccia nera). La natura sessile del polipo correla con la sua istologia villosa. La determinazione sull'eventuale malignità di questa neoformazione non può essere fatta basandosi sull'apparenza macroscopica.

Nell'adenoma tubulo-villosa, le componenti tubulare e papillare sono ugualmente rappresentate. Esso può essere peduncolato o sessile e avere dimensioni e displasia variabili.



Adenoma tubulo-villosa del colon

Un polipo parzialmente sessile è presente nel cieco, in posizione adiacente alla valvola ileocecale. La natura parzialmente sessile del polipo suggerisce un adenoma tubulo-villosa. La determinazione sull'eventuale malignità di questa neoformazione non può essere fatta basandosi sull'apparenza macroscopica.

Carcinoma coloretale

Circa il 50% dei carcinomi del grosso intestino insorge nel retto-sigma; il colon trasverso e discendente costituiscono la seconda sede preferenziale (35%); la rimanente percentuale di adenocarcinomi insorge nel cieco e nel primo segmento del colon ascendente (15%) (Woolf).

Secondo un'altra casistica (Robbins), il 38% dei carcinomi è localizzato nel cieco e nel colon ascendente, il 35% nel sigma, l'8% nel colon discendente, il 18% nel colon trasverso e il rimanente 1% in sede multipla.

L'aspetto macroscopico, la sintomatologia di esordio e la prognosi degli adenocarcinomi coloretali sono significativamente correlati ad alcuni aspetti morfologici della neoplasia:

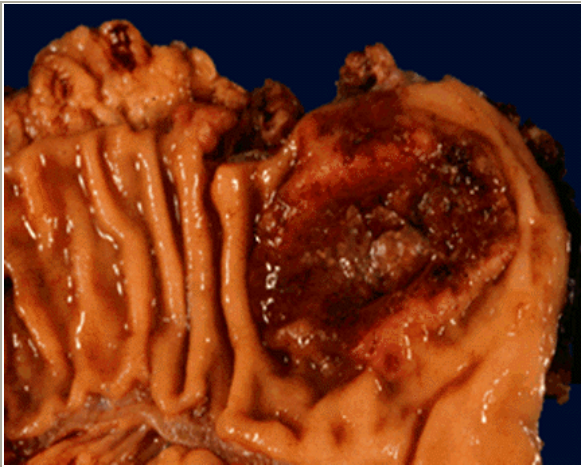
1. modalità di crescita → prevalentemente esofitica (protrudente all'interno del lume intestinale) o endofitica (infiltrante in profondità la parete intestinale);
2. tendenza all'infiltrazione circonferenziale della parete → con effetto stenosante;
3. reazione fibroplastica → deposizione di tessuto fibroso;
4. precoce comparsa di ulcerazione;
5. attitudine alla mucosecrezione.

I carcinomi del colon prossimale tendono a crescere in masse polipoidi che si estendono lungo la parete del colon ascendente e del cieco (in questi casi l'ostruzione è rara). I carcinomi del colon distale, invece, tendono a crescere in modo circolare attorno al viscere e danno luogo a una stenosi intestinale, detta ad "anello di tovagliolo". Col passare del tempo, entrambi i tipi di carcinoma infiltrano in modo diretto la parete intestinale e possono apparire a livello della sottosierosa o della sierosa come masse solide, biancastre, che causano frequentemente corrugamenti della superficie esterna.

Aspetto macroscopico → L'aspetto macroscopico degli adenocarcinomi coloretali è polimorfo, ma la maggioranza dei casi è riconducibile a una delle seguenti varianti:

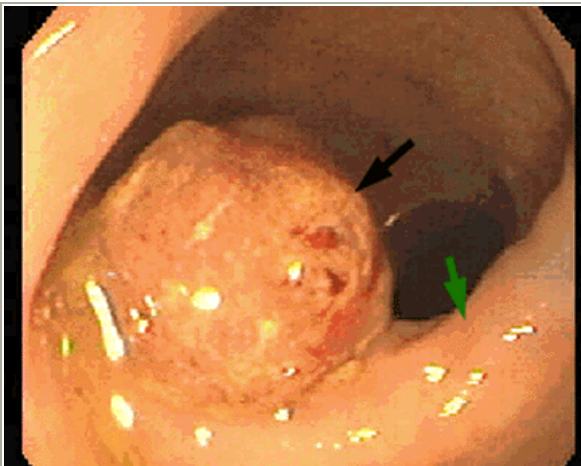
1. **Massa polipoide protrudente nel lume con base d'impianto di diametro inferiore a quella della neoplasia (tipo polipo peduncolato).** Questo aspetto è quello di più frequente riscontro nei tumori che insorgono nel cieco e nel colon ascendente. Poiché il primo tratto di grosso intestino ha lume ampio e contiene feci poco consistenti, i sintomi occlusivi sono tardivi e le lesioni rimangono clinicamente silenti per un lungo periodo. L'anemia sideropenica (conseguente a stitlicidio cronico di sangue) è frequente e si associa a debolezza e affaticabilità. È razionale la ricerca del sangue occulto nelle feci in tutti i pazienti (specie di età avanzata) che presentano tale sintomatologia. In soggetti di età medio-avanzata, il test del sangue occulto è stato proposto come metodo di screening delle neoplasie coloretali (i risultati - misurati in termini di anticipo diagnostico - non sono sempre stati incoraggianti).
2. **Lesioni ulcerate a placca.** Prediligono le regioni rettali e retto-sigmoidee. Sono spesso associate a presenza di sangue rosso-vivo nelle feci.
3. **Lesioni infiltranti in profondità e coinvolgenti l'intera circonferenza della parete intestinale.** Quando l'accrescimento della neoplasia si accompagna a spiccata fibroplasia, si realizza una stenosi a manicotto del segmento interessato.
4. **Lesioni caratterizzate da spiccata mucosecrezione con accumulo di mucina extracellulare (carcinoma colloide).** L'aspetto macroscopico di queste neoplasie

è caratteristicamente gelatinoso. Istologicamente il carcinoma colloide è caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche immerse in laghi di mucina.



Adenocarcinoma del colon

Questo carcinoma è piatto e solo parzialmente circonferenziale. I margini della lesione sono rialzati e biancastri. Il centro della neoplasia ha un aspetto necrotico, marrone, granulare. La mucosa circostante il tumore appare fragile.

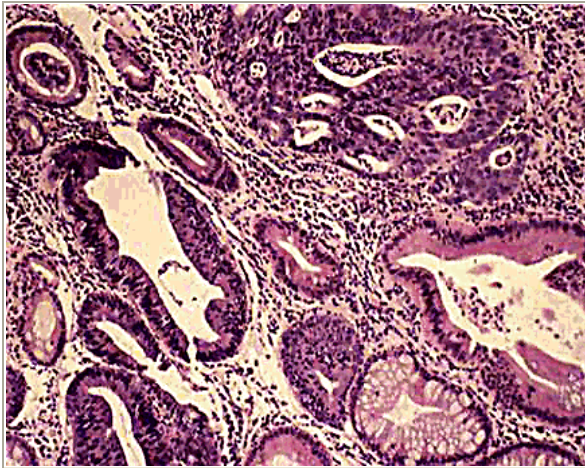


Adenocarcinoma del colon

In questa immagine di endoscopia, è evidente una massa tumorale esofitica (freccia nera), che risalta sulla adiacente mucosa normale, che appare liscia e rosa (freccia verde). Picchiettature emorragiche sulla superficie del tumore ne rappresentano l'ulcerazione.

Aspetto microscopico → La maggioranza dei carcinomi coloretali sono adenocarcinomi tubulari con variabile grado di differenziazione e variabile attitudine alla mucosecrezione. Gli aspetti variano da cellule cilindriche alte, simili a quelle delle lesioni adenomatose (ma che in questo caso invadono la sottomucosa e la muscolare propria), a cellule indifferenziate che formano masse francamente anaplastiche. Il tumore invasivo evoca un'intensa reazione stromale desmoplastica che è responsabile della tipica consistenza dura della maggior parte dei tumori colici.

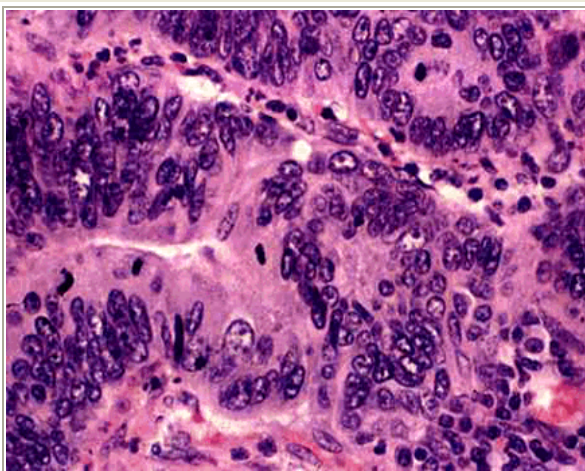
La secrezione di mucine costituisce la caratteristica morfologica dominante nel 10-15% delle neoplasie (carcinomi colloidali, vedi sopra). Il carcinoma colloide è caratterizzato da cellule isolate (prive di strutturazione ghiandolare) il cui citoplasma è pieno di muco. L'accumulo citoplasmatico di muco coarta e polarizza il nucleo presso la membrana citoplasmatica (cellule ad "anello con castone"). Gli adenocarcinomi costituiti unicamente da cellule ad anello con castone hanno una prognosi significativamente peggiore delle altre varianti istologiche.



Adenocarcinoma del colon

In questo preparato sono visibili quasi tutte le alterazioni caratteristiche di questa neoplasia.

Si passa da aree di tessuto ghiandolare normale (in basso a dx) a ghiandole displastiche (a sx), all'adenocarcinoma invasivo (in alto). Da notare, nel tessuto maligno, l'architettura ghiandolare altamente alterata, con nuclei ipercromici e irregolari.



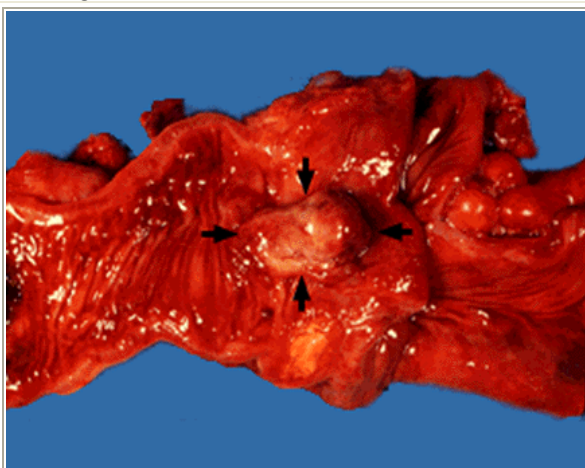
Adenocarcinoma del colon

Da notare l'architettura ghiandolare sovvertita.

Le cellule sono alte e cilindriche, con nuclei pleomorfici e ipercromatici.

Le cellule epiteliali dimostrano una completa perdita di polarità.

Nel 10% dei carcinomi coloretali si possono riscontrare focolai di differenziazione neuroendocrina. Il carcinoma indifferenziato a piccole cellule sembra che origini dalle cellule neuroendocrine presenti nell'intestino e può elaborare una varietà di prodotti biologicamente attivi.



Carcinoide del colon

Questo carcinoide è di grandi dimensioni.

Notare che la mucosa è rimasta intatta, nonostante le dimensioni del tumore.

Grading del carcinoma coloretale: stadiazione e prognosi

Il grado di differenziazione istologica del carcinoma coloretale è significativamente associato alla prognosi.

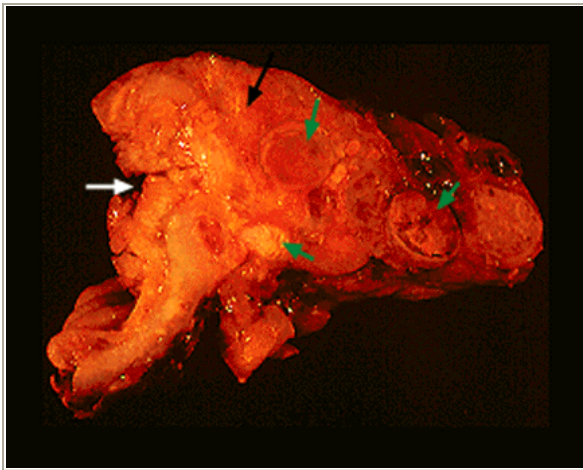
Grading e sopravvivenza del carcinoma coloretale

| <u>Grado di differenziazione</u> | | <u>Frequenza (%)</u> | <u>Sopravvivenza</u> (% a 5 anni dalla terapia) |
|----------------------------------|--|----------------------|--|
| Elevato (G1) | Evidente strutturazione tubulare o papillare; epiteli cilindrici uniformi. I nuclei hanno aspetto a sigaro e sono polarizzati alla base della cellula. | 20 | 80 |
| Moderato (G2) | Ghiandole (spesso abortive) irregolari per dimensioni e forma. Le cellule e i nuclei hanno forma variabile. | 60 | 60 |
| Basso (G3) | La strutturazione ghiandolare è assente. Le cellule sono spiccatamente irregolari con nuclei grandi e fortemente atipici. | 20 | 25 |

Diffusione del carcinoma coloretale: stadiazione e prognosi

L'adenocarcinoma coloretale si diffonde per infiltrazione diretta della parete del viscere, per via linfatica, per via ematica e per diffusione peritoneale:

- **Infiltrazione diretta della parete dell'intestino** → La lassità della trama della sottomucosa non costituisce una barriera alla diffusione della neoplasia; la muscolatura propria rappresenta un ostacolo meccanico all'accrescimento del tumore (l'invasione della muscularis propria avviene di solito con un'infiltrazione che si insinua tra i fasci muscolari piuttosto che dissociando le singole miocellule). L'estensione nella parete intestinale ha significative implicazioni prognostiche. Le neoplasie limitate alla mucosa sono raramente associate a metastasi linfonodali. Solo il 15% circa dei carcinomi operabili del grosso intestino è limitato alla sottomucosa e privo di metastasi linfonodali (stadio A secondo Dukes); in questi casi la terapia chirurgica può essere considerata risolutiva. Circa il 35% dei carcinomi operabili è esteso fino al tessuto fibroadiposo pericolico o perirettale e non è associato a metastasi linfonodali (stadio B secondo Dukes). I carcinomi in stadio B hanno una percentuale di sopravvivenza a 5 anni pari al 70%.
- **Via linfatica** → Al momento dell'intervento chirurgico, circa il 50% dei carcinomi coloretali è associato a metastasi linfonodali (stadio C secondo Dukes). La presenza di metastasi linfonodali riduce la percentuale di sopravvivenza a 5 anni al 30-35%. Più è elevato il numero di linfonodi metastatici, peggiore è la prognosi (è verosimile che un elevato numero di linfonodi metastatici correli con la probabilità di metastasi epatiche occulte, già in atto al momento dell'intervento chirurgico).



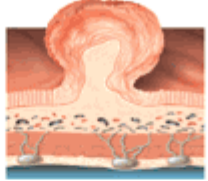
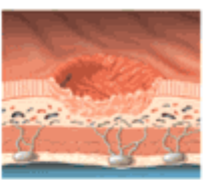
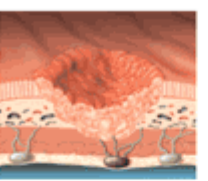

Adenocarcinoma del colon con metastasi linfonodali

Questo è un preparato della parete del colon a tutto spessore e del mesentere. Da notare il tumore (freccia bianca), che coinvolge a tutto spessore la muscolare propria, avanzando nel tessuto adiposo pericolic (freccia nera). Alcuni linfonodi sono ingranditi e contengono metastasi del carcinoma, che appaiono biancastre (frecce verdi).

- **Via ematica** → La presenza di trombosi neoplastica dei vasi venosi al di fuori della parete intestinale costituisce un indice prognostico fortemente sfavorevole.
- **Diffusione peritoneale** → Nelle zone di grosso intestino rivestite da sierosa, il superamento del rivestimento mesoteliale da parte delle cellule neoplastiche apre la strada alla diffusione della neoplasia nella cavità peritoneale.

Stadiazione del carcinoma coloretale secondo Dukes

| <u>Stadio</u> | <u>Caratteristiche</u> |
|---------------|--|
| A | Neoplasia limitata alla sottomucosa, no metastasi linfonodali |
| B | Neoplasia estesa al tessuto fibroadiposo pericolic o perirettale, no metastasi linfonodali |
| C | Neoplasia infiltrante la muscularis propria, metastasi linfonodali |

| Classification | Dukes' A | Dukes' B | Dukes' C | Dukes' D |
|--|---|---|---|---|
| Development of Disease |  |  |  |  |
| Explanation of Cancer Progression | Cancer confined to most superficial cell layers of colon or rectum. (e.g. the top of this polyp). | Cancer may extend completely through wall of colon or rectum, but there is no lymph node involvement. | Cancer may extend completely through wall of colon or rectum and has spread to lymph nodes. | Metastatic disease. The cancer has spread to distant organs, such as the liver. |
| Usual Treatment* | Surgery | Surgery | Surgery and Chemotherapy (possibly radiation for rectal cancer). | Surgery and Chemotherapy (possibly radiation for rectal cancer). |
| Estimated 5-Year Survival Rate | 95% | 80% | 50% | 5% |
| Percent Diagnosed at Stage | 37% | | 63% | |

Two-thirds of patients present with advanced stage disease (Dukes C and D). According to the American Cancer Society, only 37% of colorectal cancers are currently detected at an early stage.

* Patient care is individualized based on overall medical circumstances.

Classificazione prognostica di St. Mark

Si tratta di un sistema di valutazione prognostica post-chirurgica fondato su 4 parametri istologici. A ciascun parametro viene attribuito un punteggio e la somma dei punteggi correla con la prognosi del tumore:

1. Numero dei linfonodi metastatici → no metastasi: 0, 1-4 linfonodi metastatici: 1; >4 linfonodi metastatici: 2.
2. Modalità secondo le quali la neoplasia infiltra il tessuto ad essa circostante → si distinguono due pattern principali: un pattern espansivo, in cui le strutture perineoplastiche vengono "comprese" dalla neoplasia che mostra un fronte di avanzamento uniforme (punteggio: 0); e un pattern infiltrativo, in cui le strutture anatomiche circostanti vengono infiltrate e dissociate da una neoplasia che non presenta un fronte di avanzamento unico e tende a diffondersi anche in forma di singole cellule (punteggio: 1).
3. Infiltrazione linfocitaria peri-/intra-neoplastica → no elementi infiammatori: 1, evidente infiltrato infiammatorio: 0.
4. Estensione locale della neoplasia → tumore confinato all'interno della parete intestinale: 0, tumore esteso attraverso la parete intestinale fino ai tessuti pericolici o perirettali: 1.

Secondo questo sistema di valutazione, a ogni neoplasia può essere assegnato un punteggio compreso tra 0 e 5. Rispetto alla classificazione di Dukes, il sistema di grading proposto al St. Mark Hospital consente una più accurata individuazione dei soggetti ad alto rischio e può essere utilizzato nell'identificazione dei pazienti (gruppo IV) che potrebbero beneficiare di trattamenti adiuvanti volti all'eradicazione delle metastasi occulte.

La classificazione prognostica di St. Mark

| <u>Gruppo</u> | <u>Punteggio</u> | <u>Sopravvivenza</u> (% a 5 anni dall'intervento) |
|---------------|------------------|---|
| I | 0-1 | 91 |
| II | 2 | 67 |
| III | 3 | 42 |
| IV | 4-5 | 24 |

Bibliografia:

- Robbins, Le basi patologiche delle malattie
- Woolf, Anatomia patologica
- University of Connecticut Health Center – Department of Radiology Website (<http://radiology.uchc.edu/>)