

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO**

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche cliniche e sperimentali

Dipartimento di Scienze Mediche

Dottorato in Gastroenterologia  
( Ciclo XXIII<sup>^</sup> )

Settore disciplinare MED/12

**DISPLASIA E CANCRO IN PAZIENTI CON RETTOCOLITE  
ULCEROSA DI LUNGA DURATA: COLONSCOPIA TRADIZIONALE  
VS PANCROMOENDOSCOPIA VS FUJINON INTELLIGENT COLOUR  
ENHANCEMENT (FICE). STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO.**

***TUTOR:*** Chiar.mo Prof. Giovanni **MACONI**

***COORDINATORE:*** Chiar.mo Prof. Dario **CONTE**

Tesi di Dottorato di:

Matteo Alberto **BOSANI**

Anno Accademico 2010/2011

## **INDICE**

### **- INTRODUZIONE**

### **- CAPITOLO 1**

Displasia e cancro colon-rettale nei pazienti affetti da rettocolite ulcerosa

Introduzione e definizione del problema

Epidemiologia e fattori di rischio

Displasia e meccanismi di cancerogenesi

Strategie di prevenzione e di sorveglianza : vantaggi e limiti

Chemioprevenzione

### **- CAPITOLO 2**

Evoluzione delle strategie di sorveglianza endoscopica : la cromoendoscopia tradizionale e le nuove tecniche di cromoendoscopia virtuale

### **- CAPITOLO 3**

Displasia e cancro in pazienti con rettocolite ulcerosa di lunga durata : colonscopia tradizionale vs pancromoendoscopia vs Fujinon Intelligent Colour Enhancement ((FICE). Studio prospettico randomizzato.

Introduzione, premesse e scopi dello studio

Materiali e metodi

Risultati

Discussione

### **- BIBLIOGRAFIA**

### **- FIGURE e TABELLE**

## **CAPITOLO 1**

### **DISPLASIA E CANCRO COLON-RETTALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA RETTOCOLITE ULCEROSA**

#### **INTRODUZIONE E DEFINIZIONE DEL PROBLEMA**

Gia' nel 1925 Crohn e Rosenberg<sup>1</sup> per primi diagnosticarono un cancro colon rettale in un paziente affetto da rettocolite ulcerosa e successivamente nel 1967 Morson e Pang<sup>2</sup> dimostrarono che la presenza di displasia su mucosa rettale piatta si associava ad un adenocarcinoma del colon nei portatori di colite ulcerosa.

Da allora una serie di studi epidemiologici e di popolazione hanno confermato che la displasia ed il cancro del colon rappresentano una delle piu' temibili complicanze della rettocolite ulcerosa di lunga durata, anche se sempre maggiori evidenze segnalano che il problema riguarda anche la malattia di Crohn<sup>3,4</sup>.

Il rischio di tale complicanza appare tuttavia meglio definito nella CU, sia per la prevalenza superiore, nel nostro paese, rispetto alla MC, che porta a studi dalle casistiche piu' numerose, sia per il piu' frequente ricorso alla terapia chirurgica delle complicanze ( stenosi, fistole, ascessi) nella MC, con rischio neoplastico quindi ridotto a causa della resezione di tratti colpiti dall'infiammazione.

La degenerazione neoplastica, la cui patogenesi non e' ancora del tutto chiarita, si correla probabilmente sia ad alterazioni genetiche che alla persistente stimolazione infiammatoria data dalla malattia. Sembra inoltre che il carcinoma insorto in CU ( CRC) non segua la classica

sequenza “adenoma-carcinoma”, valida per la neoplasia sporadica ( CRCs) nella popolazione generale<sup>5</sup>.

L'incidenza del problema e il fatto che esso coinvolga pazienti giovani impone un'attenta analisi dell' epidemiologia e dei fattori di rischio e una condivisa strategia di prevenzione primaria e secondaria , sia tramite un'adeguata sorveglianza endoscopica sia mediante l'utilizzo di eventuali presidi farmacologici ad azione chemiopreventiva.

## EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Sebbene il CRC rappresenti soltanto l' 1-2 % delle neoplasie del colon nella popolazione generale, esso e' considerato una temibile complicanza della CU di lunga durata , peraltro responsabile di 1/6 della mortalita' globale dei pazienti <sup>6</sup>.

In effetti la maggioranza dei casi di CRCs si presenta in forma sporadica (65-85%) o in forma familiare ( 10-30%). <sup>7</sup>

L'esatta definizione del rischio rimane tuttora oggetto di controversie, a causa dei numerosi bias di selezione e degli errori metodologici presenti negli studi pubblicati. Analisi epidemiologiche condotte in centri di riferimento terziari spesso includono pazienti portatori di CU gia' complicata da cancro del colon, sovrastimando in tal modo il rischio, oppure l'esclusione di pazienti in esiti di colectomia rende il reale rischio di CRC sottostimato. <sup>8</sup>

In ogni caso numerosi studi di popolazione hanno osservato che l'incidenza cumulativa di CRC nei pazienti affetti da CU varia dal 5.5% al 13.5%. <sup>9</sup>

Una recente metanalisi di Eaden et al. <sup>10</sup>, condotta su 116 studi, ha stimato la prevalenza di CRC nei pazienti affetti da CU a 3.7% (95% CI 3.2-4.2%). Il tasso di incidenza corrisponde ad una probabilita' cumulativa del 2% a 10 anni dalla diagnosi, dell'8% a 20 anni e del 18% dopo 30 anni di malattia, indipendentemente dall'estensione. Tuttavia, dati più recenti suggeriscono che questi tassi siano sovrastimati: lo studio più recente del St. Mark Hospital di Londra ha riportato, in 600 pazienti osservati per 30 anni, un'incidenza di displasia di solo 1.5% a 10 anni di malattia e del 7.7% a 20 anni, mentre l'incidenza di CRC era dello 0% a 10 anni e del 2.5% a 20 anni, 7.6% a 30 anni e 10.8% a 40 anni, con un tasso globale di CRC del 5%. E' possibile che il miglioramento delle metodologie di sorveglianza e del trattamento medico negli ultimi decenni possa aver attenuato il rischio di CRC nelle IBD.

I tassi di incidenza sono inoltre più elevati negli USA e nel Regno Unito rispetto alla Scandinavia : tale dato, confermato anche da una review di P. Munkholm <sup>11</sup> viene spiegato sia dall'alto tasso di colectomia per CU acuta nei paesi del Nord Europa , che rimuove il target del rischio di CRC, sia da un ampio e prolungato utilizzo della mesalazina, che potrebbe avere un ruolo chemiopreventivo.

Come per il CRCs, circa la metà dei pazienti con CU con una diagnosi di cancro muore a causa di una malattia metastatica, con un rischio aumentato per il sesso maschile, la localizzazione rettale e la concomitante presenza di colangite sclerosante primitiva <sup>12</sup>.

I numerosi studi presenti in letteratura hanno evidenziato alcune variabili cliniche che possono modificare il rischio di CRC, e che possono pertanto essere considerati come fattori di rischio:

***durata di malattia:*** il punto critico per l'utilizzo della durata di malattia quale criterio clinico per stratificare il rischio dei pazienti risulta nella definizione : infatti molto spesso la si considera a partire dalla data di diagnosi, ma le linee guida internazionali consigliano di verificare l'esordio *dei sintomi*, non sempre coincidente con la diagnosi e chiaramente desumibile dalla storia clinica del paziente.

Gli studi presenti in letteratura hanno dimostrato un incremento del tasso di incidenza di CRC con il tempo dalla diagnosi<sup>13</sup>, con un RR 5-19 <sup>14,15</sup>. Si consideri che tale rischio deve essere considerato basso per malattia di durata inferiore ai 7 anni.<sup>16</sup> Infatti è a partire dagli 8 anni di malattia che viene consigliato l'inizio della sorveglianza endoscopica , le cui modalità verranno discusse in seguito.

***estensione della malattia:*** i pazienti con malattia limitata al retto (proctite) non sono considerati ad aumentato rischio di CRC, mentre pazienti con colite sinistra o più estesa (colite subtotale o pancolite) hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale, e pertanto devono essere sottoposti a sorveglianza endoscopica. La pancolite, definita come presenza di

malattia prossimale alla flessura splenica, si correla ad un rischio aumentato di malattia tumorale, rispetto alla colite sinistra; RR (14,8 vs 2,8 rispettivamente)<sup>16</sup>

Per quanto riguarda i pazienti con colite di Crohn, si considera aumentato il rischio di CRC nei casi con interessamento di almeno un terzo del colon (definito endoscopicamente), senza precedente colectomia.

E' importante sottolineare come gli studi iniziali di valutazione del rischio di CRC in funzione dell'interessamento di malattia usassero lo studio radiologico con bario ( sottostimandone probabilmente la reale estensione), oggi sostituito dalla colonscopia con esame istologico. E' inoltre importante considerare l'estensione della malattia in base al dato istologico, in quanto cancro e displasia possono insorgere in aree del colon visivamente "normali", ma dove l'istologia potrebbe dimostrare alterazioni microscopiche. In funzione di tali considerazioni, quindi, le linee guida internazionali raccomandano di definire l'estensione di malattia secondo criteri sia endoscopici che istologici, valutati sia alla diagnosi sia durante la ristadiazione di screening e la successiva sorveglianza.

***età alla diagnosi:*** la giovane età dei pazienti alla diagnosi è ritenuta aumentare il rischio età-specifico di cancro o displasia, indipendentemente dalla durata della malattia intestinale. Se inferiore a 30 anni, il RR è di 20.<sup>16</sup>

***familiarità:*** uno studio di Nuako et al.<sup>17</sup>, ha dimostrato che esiste un'associazione familiare tra i CRC e i CRCs. Una storia familiare di cancro sporadico rappresenta un fattore di rischio indipendente ed aumenta di 2 volte il rischio di insorgenza di tale neoplasia nei pazienti con CU. D'altra parte, lo sviluppo di CRC in coloro che sono affetti da CU, rappresenta un fattore di rischio per la neoplasia colica sporadica nei parenti di primo grado.

**grado di infiammazione:** un recente lavoro di Rutter et al.<sup>18</sup> ha evidenziato che nella colite di lunga data, la severità dell'infiammazione, valutata mediante indagine endoscopica ed istologica, aumenta il rischio di sviluppo di carcinoma (Odds ratio 2,5 e 5,1 rispettivamente). Quindi, al fine di una migliore stratificazione dei pazienti per i programmi di sorveglianza, il grado di infiammazione endoscopica ed istologica deve essere considerato un valido strumento.

**colangite sclerosante primitiva (PSC):** la PSC è una patologia infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta che interessa le vie biliari intra ed extraepatiche. La quasi totalità dei pazienti affetti (75%-100%) ha anche una CU associata; tuttavia solo il 2-5 % dei pazienti con CU sviluppa una PSC<sup>19-22</sup>. La presenza di colangite sclerosante primitiva aumenta significativamente (RR 3.2-10.4), e in modo indipendente, il rischio di CRC, richiedendo un programma di sorveglianza intensivo, che includa una colonscopia di screening alla diagnosi di colangite e successivamente colonscopie annuali. Inoltre i pazienti con CSP, non noti per concomitante IBD, dovrebbero sottoporsi a colonscopia + biopsie per dimostrare la presenza macro- o microscopica di colite associata.

E' stato osservato in uno studio caso-controllo<sup>23</sup>, che il 45% dei pazienti con PSC e CU ha sviluppato una displasia rispetto ai controlli affetti solo dalla malattia intestinale. Tuttavia la progressione da displasia a cancro è stata simile nei due gruppi ed un pregresso trapianto di fegato non aumentava il rischio di displasia.

In un altro studio di coorte<sup>24</sup> il 76% dei CRC riscontrati nei portatori di PSC erano localizzati nel colon destro: tale dato ha suggerito che l'aumento degli acidi biliari secondari (es. a.desossicolico) nelle colestasi croniche e la loro peculiare localizzazione nel colon destro possa favorire l'insorgenza del cancro in tale sede



L'intervallo medio tra la diagnosi di PSC e lo sviluppo di displasia o CRC è di solo 2,9 anni. Il CRC associato a CSP è più spesso prossimale, diagnosticato in fase avanzata, e ad alta mortalità.

*stenosi*: la presenza di stenosi serrate del colon, soprattutto quelle prossimali alla flessura splenica e non valicabili endoscopicamente, deve essere considerata sospetta per cancro o displasia. Pertanto si dovrebbe valutare l'ipotesi di colectomia, per l'impossibilità di eseguire un'adeguata sorveglianza endoscopica.<sup>25</sup>

*alimentazione*: anche in mancanza di studi controllati, una dieta ricca di carne ma povera di vegetali, calcio ed acido folico viene ritenuta comunque fattore di rischio per lo sviluppo di CRC, come nella popolazione generale.

Anche la presenza di *pseudopolipi*, che può essere considerata marcatore di severità e/o cronicità dell'infiammazione, è stata associata ad un rischio, doppio, di CRC. Meno chiaro è il ruolo della presenza di *ileite da reflusso*, per la quale esistono studi con risultati tra loro contrastanti.

## DISPLASIA E MECCANISMI DI CANCEROGENESI

Sebbene la colite ulcerosa ed il cancro non condividano una comune eziologia, numerose evidenze mostrano la possibilità che i fattori ambientali che innescano primariamente il processo infiammatorio in individui suscettibili, possano contribuire alla patogenesi del carcinoma.<sup>26</sup>

Un importante esempio di interazione tra fattori genetici, risposta immunitaria dell'ospite e flora batterica intestinale, ci viene dal caso dell'H.P. e della sua relazione con la flogosi cronica ed il carcinoma gastrico. Questi dati suggeriscono la possibilità che una modificazione della flora intestinale o della sua attività, tramite pre o probiotici, possa offrire una strategia preventiva contro il CRC.

Diverse evidenze suggeriscono che le caratteristiche biologiche del CRC siano peculiari. Quella più rilevante è la comparsa del cancro spesso su mucosa piatta e non su polipo, secondo la ben nota sequenza displasia- adenoma-carcinoma.

Ulteriori differenze tra il CRC ed il CRCs includono:

- età di insorgenza minore nel CRC
- frequente progressione verso il carcinoma invasivo, partendo da una displasia piatta e non polipoide
- maggiore frequenza di displasia multi-focale nel CRC
- maggiore frequenza di cellule mucinose e ad anello con castone, all'istologia del CRC
- sequenza temporale differente dei meccanismi patogenetici molecolari.<sup>8</sup>

Da sempre la definizione, la diagnosi ed il grading della displasia epiteliale è stato oggetto di controversie tra patologi e clinici. L'Inflammatory Bowel Dysplasia Study Group ha stabilito dei criteri comuni; la displasia è stata definita come una inequivocabile alterazione neoplastica dell'epitelio, caratterizzata da modificazioni sia citologiche (alterazioni nucleari, mitosi,

deplezione di mucina), sia architetturali (ispessimento mucoso, allungamento delle cripte e stratificazione dei nuclei).<sup>27,28</sup> Utilizzando questi criteri una biopsia colica deve essere classificata come indefinita, negativa o positiva per displasia (ad alto o basso grado).

La displasia e' presente in piu' del 90% dei casi di rettocolite ulcerosa con carcinoma associato ed e' riscontrabile in qualsiasi tratto colico talvolta unifocale ma piu' spesso multifocale o, raramente, diffusa.

Endoscopicamente, la displasia può apparire in mucosa piatta o rilevata. La displasia piatta può essere ulteriormente classificata in unifocale o multifocale. Il termine "lesione o massa associata a displasia" (dysplasia-associated lesion or mass, DALM) è stato proposto per le lesioni displasiche rilevate della mucosa, visibili alla colonscopia.

Le DALM possono apparire endoscopicamente del tutto simili agli adenomi sporadici, e in tal caso vengono definite come DALM simil-adenoma (adenoma-like DALM). Queste lesioni sono tipicamente ben circoscritte, sessili o, soprattutto, peduncolate. Al contrario, le DALM che non assomigliano ai comuni adenomi sporadici (non-adenoma-like DALM) sono lesioni sessili ad ampia base di impianto, irregolari, ulcerate o stenosanti, spesso associate (80% di rischio) a foci sincroni o metacroni di adenocarcinoma e che quindi non risultano spesso suscettibili di resezione endoscopica (FIG 1).

Sin dalla sua prima descrizione la displasia associata a lesione o massa (DALM) è stata considerata un'importante fattore di rischio per lo sviluppo del CRC.

La DALM, compare solitamente in aree di colite attiva in pazienti con età inferiore a 50 anni.<sup>29</sup>

Gli adenomi sporadici, che possono evolvere in CRCs, sono spesso noduli singoli, sessili o peduncolati, tipici di pazienti anziani, con assenza di displasia nelle aree mucosali contigue.<sup>30</sup>

Sia il CRC che il CRCs sono caratterizzati da numerose alterazioni molecolari comuni durante la loro evoluzione da tessuto non neoplastico a tessuto displastico e quindi ad adenocarcinoma invasivo.<sup>8</sup>

Tali alterazioni sono il risultato di eventi cromosomici e genetici che includono aneuploidia del DNA dovuta ad anomala segregazione cromosomica o disregolazione dell'espressione di onco geni (K-ras) ed oncosoppressori (APC e p53), oppure l'instabilità dei microsatelliti.<sup>31</sup>

L'instabilità genomica dei subcloni cellulari disregolati permette una loro espansione monoclonale a discapito del normale epitelio adiacente; non è tuttora conosciuto se il processo di riepitelizzazione-espansione incontrollata sia la conseguenza del normale processo di riparazione di tessuto danneggiato o sia una capacità innata delle cellule epiteliali dei pazienti con CU.

Esistono alterazioni molecolari comuni (delezione genica di p53 e riduzione dell'attività di APC) ma che hanno una sequenza temporale differente tra il CRC ed il CRCs.

Un'altra teoria che lega l'infiammazione cronica del colon alle alterazioni molecolari che portano alla cancerogenesi è quella dello stress ossidativo<sup>31</sup>: la flogosi è responsabile della formazione di agenti reattivi dell'ossigeno ed agenti nitrogeni (RONS) .

Questi ultimi avrebbero un potenziale ruolo nell'alterazione di RNA, proteine e lipidi oltre che nella mutazione di p53, nella trascrizione di NFKb e dei COX2 (promotori questi della carcinogenesi e dell'angiogenesi).

Sulla base di questi dati, si intuisce il ruolo chemiopreventivo dei salicilati (es. mesalazina per la CU) ,data la loro capacità di diminuire la produzione di RONS a livello della mucosa colica.

## STRATEGIE DI PREVENZIONE E SORVEGLIANZA: VANTAGGI E LIMITI

Le strategie preventive per ridurre il rischio di insorgenza del CRC di cui disponiamo sono:

- *la colectomia profilattica*, ovvero l'asportazione chirurgica dell'organo bersaglio, soprattutto in seguito a riscontro di lesioni displastiche ad alto rischio di evoluzione in CRC
- *la sorveglianza endoscopica*, che mira ad identificare un sottogruppo di pazienti ad aumentato rischio di CRC in modo da indirizzarli verso la colectomia o ad una più stretta sorveglianza
- *chemioprevenzione*, ovvero assunzione di farmaci e modificazioni delle abitudini dietetiche, al fine di prevenire, inibire o far regredire la carcinogenesi e la sua progressione.<sup>32</sup>

I clinici, sebbene riluttanti nel considerare la colectomia profilattica come possibile fattore di eliminazione del rischio di CRC, ritengono che la rimozione del colon corrisponda alla rimozione del rischio di carcinoma. Tuttavia recenti studi hanno evidenziato che l'intervento di colectomia totale, con confezionamento di pouch ileo-anale (IPAA), non garantisca la certezza di non sviluppare la neoplasia; infatti è stata riscontrata la presenza di displasia anche dopo 20 anni dall'intervento chirurgico, a livello dell'anastomosi nonché della pouch ileale. Inoltre è necessario ricordare che l'IPAA è gravata da una serie di complicanze, tra cui una riduzione della fertilità femminile nell'80% dei casi, soiling, diarrea e possibile pouchite.<sup>33</sup> La sorveglianza endoscopica, definita come una periodica esecuzione di colonscopia totale con

biopsie multiple in tutti i segmenti colici, è divenuta il metodo comunemente utilizzato dai gastroenterologi per la prevenzione del CRC nella CU di vecchia data.

I programmi di sorveglianza endoscopica iniziano con la cosiddetta colonscopia di **screening**, che si propone di ristabilire l'estensione di malattia (anche microscopica) e nel cercare la presenza di displasia o cancro, come punto di partenza per l'avvio della successiva fase di **sorveglianza** endoscopica periodica.

Le linee guida della British Society<sup>34</sup> consigliano di iniziare la sorveglianza endoscopica a partire dagli 8 anni dall'esordio dei sintomi nei pazienti con pancolite, e dai 15 anni nelle colite sinistre. Se la prima colonscopia di sorveglianza risulta negativa per displasia o CRC l'intervallo di follow up è di 3 anni, fino ai 20 anni, di due anni tra i 20 e 30 anni di malattia ed infine annualmente dalla quarta decade.

Le più recenti linee guida ECCO confermano in parte tale strategia: la colonscopia di screening viene richiesta dopo 8-10 anni dall'esordio dei sintomi (che talvolta può precedere di molto la data delle diagnosi) in tutti i pazienti affetti da CU, comprese le proctiti, per riverificarne l'estensione. Le successive colonscopie di sorveglianza dipendono dall'estensione nota o rivalutata allo screening. Nella colite estesa, pertanto, dopo lo screening, la sorveglianza viene ripetuta ogni 2 anni fino ai 20 anni di malattia, poi annualmente. Nelle coliti sinistre (compresa la proctosigmoidite), la sorveglianza viene iniziata dopo 15 anni dall'esordio dei sintomi, mentre le proctiti non richiedono sorveglianza.

C'è piena concordanza sul fatto che i pazienti con PSC dovrebbero eseguire un programma di sorveglianza annuale, indipendentemente dalla durata della malattia intestinale. Durante l'esame dovrà essere segnalata ogni alterazione mucosale, soprattutto quelle rilevate, oltre all'esecuzione di biopsie sui 4 quadranti ogni 5 cm nel colon sigmoideo e retto, ogni 10 cm nei rimanenti tratti colici<sup>35</sup>.

Tuttavia è ancora molto dibattuto il fatto che questo tipo di prevenzione possa seriamente ridurre la mortalità per CRC.

A tutt'oggi infatti non esistono studi randomizzati che abbiano dimostrato direttamente una riduzione, da parte dei programmi di sorveglianza endoscopica, dello sviluppo di CRC o della mortalità ad esso correlata.

Alcuni studi non controllati hanno dato risultati contrastanti, sebbene la maggior parte riporti indirettamente risultati positivi in termini di prognosi e rapporto costi/benefici. In particolare sembrerebbe che un adeguato programma di sorveglianza abbia la capacità di identificare i pazienti con cancro in stadi più precoce.

In ogni caso, in attesa di studi controllati randomizzati (eticamente poco realizzabili), la colonscopia di sorveglianza è ancora oggi considerata il metodo migliore e più utilizzato per identificare la displasia e il cancro nei pazienti affetti da CU.

Infatti molti sono i limiti di un programma di sorveglianza basato sulla ricerca della displasia come indicatore di rischio; ad esempio sono discordanti i pareri riguardo all'adeguato numero di biopsie, con un range che varia dalle 33, secondo alcuni, sino alle 65 per altri,<sup>35</sup> al fine di avere una buona possibilità di riscontrare displasia o CRC. Un altro problema deriva dall'elevata percentuale di variabilità inter-observer tra i patologi per la diagnosi istologica di displasia: in uno studio del St. Mark's Hospital di Londra, il grado di "disagreement" tra patologi per la displasia di basso grado (LGD) è del 58%<sup>32</sup>. Inoltre è nota l'ardua differenziazione della LGD dalle alterazioni rigenerative della mucosa in una condizione di infiammazione attiva.<sup>32</sup>

La displasia spesso è multifocale, con possibilità di errori di campionamento e di falsi negativi: per ridurre il margine di errore sarebbe pertanto necessario aumentare il numero di biopsie in modo esponenziale, ma con ovviamente costi e tempi di analisi improponibili.

E' inoltre importante considerare che sino ad ¼ dei casi di CRC non si associano a lesioni displastiche a distanza<sup>32</sup> e sono quindi più difficilmente diagnosticabili.

Per quanto riguarda l'utilizzo di markers neoplastici esistono maggiori evidenze per l'aneuploidia, sia per la stretta associazione topografica con la displasia sia per la sua capacità predittiva sullo sviluppo della displasia.<sup>36</sup>

Alla luce dei vantaggi e dei limiti della sorveglianza endoscopica del CRC sopra esposti, la strategia da mettere in atto in caso di riscontro di displasia e' differente a seconda del tipo di lesione riscontrata( su mucosa piatta o DALM ) e del grado di displasia ( alto o basso grado). Numerosi autori sono concordi nell'indicare la colectomia come trattamento di scelta in caso di riscontro di **CRC** in ogni caso o **displasia ad alto grado (HGD) riscontrata su mucosa piatta** , se la diagnosi è confermata dal giudizio di almeno due patologi in cieco; infatti dal 42% al 67% dei pezzi operatori di colectomie eseguite dopo riscontro di HGD presentano già un CRC, non precedentemente evidenziato con le normali procedure endoscopiche<sup>32</sup>.

Pareri piu'contrastanti esistono invece nel caso di riscontro di **displasia di basso grado (LGD) su mucosa piatta**: il potenziale di progressione verso HGD o CRC è, secondo Bernstein, del 29%<sup>37</sup> ed il 54% dei pazienti con LGD ha sviluppato un HGD o CRC entro 5 anni, secondo Connel et al<sup>38</sup>. Quindi, sebbene alcuni autori suggeriscano una stretta sorveglianza endoscopica (ogni 6 mesi, sino ad assenza di LGD in 2 indagini consecutive), dai dati presenti in letteratura rimane comunque come indicazione principale la colectomia totale, soprattutto se la LGD su mucosa piatta viene riscontrata in piu' occasioni, e' multifocale o e' presente alla prima colonscopia di sorveglianza.

Discorso a parte e' da riservare a riscontro di **DALM**, soprattutto in presenza di lesioni polipoidi o simil- polipoidi

Il punto cruciale della gestione delle lesioni polipoidi associate a displasia nella CU è se esse possono essere rimosse completamente mediante polipectomia endoscopica, come e' uso fare in presenza di adenomi sporadici.

E' stato a lungo affermato che una DALM rappresenta una sentinella di alto rischio per CRC, richiedendo pertanto la colectomia. Questo concetto è stato recentemente messo in discussione



dalla descrizione di outcome più favorevoli in caso di lesioni polipoidi simil-adenoma (**DALM adenoma-like**), attentamente selezionate mediante criteri endoscopici secondo i quali può essere ragionevolmente praticabile una polipectomia endoscopica se non viene documentata displasia residua o circostante alla lesione mediante biopsie attorno alla sede della polipectomia. Nel caso di riscontro di DALM che non assomigliano ai comuni adenomi sporadici (**non-adenoma-like DALM**) spesso associati a foci sincroni o metacroni di adenocarcinoma, la colectomia dovrebbe essere comunque suggerita.

In pratica, la gestione dipende dalle dimensioni e dall'aspetto della lesione, e dalla radicalità dell'intervento endoscopico. Se le lesioni polipoidi possono essere rimosse completamente e il resto del colon (comprese 4 biopsie della mucosa immediatamente circostante il polipo, raccolte separatamente) risulta libero da displasia, appare corretto proseguire con la sorveglianza endoscopica, iniziando con una prima colonscopia a 3-6 mesi, e proseguendo una sorveglianza stratificata per durata di malattia in caso di negatività. Viceversa, se displasia viene riscontrata nella mucosa circostante il polipo, o se la lesione polipoide non è resecabile interamente, esiste un elevato rischio di CRC sincrone che giustifica la proctocolectomia totale. La maggior parte delle altre lesioni polipoidi incontrate durante la colonscopia di sorveglianza nei pazienti IBD consiste in polipi infiammatori (pseudopolipi). Questi polipi possono avere vari aspetti macroscopici, non hanno potenziale maligno significativo, e così non richiedono di essere asportati. Tuttavia, la presenza massiva di pseudopolipi consente di identificare il paziente come a maggior rischio di CRC e meritevole di una più attenta sorveglianza, magari supportata dall'utilizzo della cromoendoscopia, che può aiutare nell'identificazione di lesioni sospette per adenoma in base all'identificazione del pit pattern.

(FIG 2)

## CHEMIOPREVENZIONE

Numerose evidenze hanno permesso di dimostrare che la regolare assunzione di basse dosi di aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei ( FANS) riduce significativamente il rischio di sviluppo di polipi adenomatosi del colon e CRCs nella popolazione generale.

L'effetto di protezione di tali farmaci e' probabilmente dovuto a molteplici meccanismi tra cui l'inibizione diretta della proliferazione cellulare dovuta alla diminuzione della produzione di prostaglandine, la diminuzione dell'attivazione dei carcinogeni che inibiscono a loro volta l'apoptosi, la stimolazione diretta dell'apoptosi cellulare e l'attivazione della sorveglianza immunitaria<sup>40</sup>.

Nella rettocolite ulcerosa tali proprieta' anticarcinogeniche dei FANS si scontrano sia con l'effetto negativo che tali farmaci hanno sulla storia naturale della malattia, con rischio di recidiva clinica, sia con gli effetti collaterali sull'apparato gastroenterico dati dal loro utilizzo cronico<sup>41</sup>.

A tal proposito sono stati eseguiti studi sulla mesalazina, terapia gia' largamente utilizzata nel mantenimento e nel trattamento delle lievi recidive di CU, che e' per la sua composizione chimica simile ai FANS, valutandone un potenziale effetto chemiopreventivo sullo sviluppo di CRC.

Inoltre la concentrazione di mesalazina necessaria per attivare tali meccanismi protettivi e' nell'ordine di quella normalmente presente a livello luminale dei pazienti con CU in terapia di mantenimento<sup>42</sup>.

Uno studio caso controllo condotto da Eaden et al<sup>43</sup>, ha evidenziato una stretta associazione protettiva tra la regolare assunzione di 5-ASA e sviluppo di CRC, con una riduzione del rischio di circa 75% ( OR 0.25; 95% CI 0.13-0.48,  $p < 0.00001$ ). Dosi di farmaco superiori a 1.2 g/die si sono associate ad una riduzione del rischio del 91% rispetto al non trattamento. I benefici

della sulfasalazina si sono rivelati piu' modesti, e significativi soltanto a dosaggi superiori a 2 g/die.

Da una metanalisi di Velayos et al<sup>43</sup>, che ha considerato 9 studi con 1932 soggetti, viene ulteriormente confermato l'effetto protettivo del 5-ASA sullo sviluppo di lesioni maligne globalmente considerate (displasia /CRC).

Alla luce di tali risultati sembra che la regolare assunzione di mesalazina riduca significativamente il rischio di sviluppo di CRC ; pertanto, in considerazione del buon profilo di tollerabilita' del farmaco, il suo utilizzo prolungato dovrebbe essere incoraggiato anche nei casi in cui la sospensione non darebbe un eccessivo rischio di recidiva clinica.

Sebbene siano state studiate altre sostanze come chemiopreventive del CRC (calcio,acido folico, estrogeni e fattori di crescita), i risultati piu' convincenti sono quelli derivati dall'assunzione dell'acido ursodesossicolico (UDCA), particolarmente utile nei pazienti affetti da CU con PSC concomitante, che agirebbe tramite la modificazione della concentrazione di acidi biliari secondari procarcinogenetici.

Infatti in uno studio condotto su 59 pazienti portatori di CU e PSC sottoposti a sorveglianza endoscopica per CRC, l'assunzione di UDCA, seppure aggiustata in base all'uso di 5-ASA si e' dimostrata significativamente protettiva per lo sviluppo di displasia ( OR 0.18)<sup>44</sup>.

Risultati comunque definitivi sono attesi da ulteriori studi prospettici e controllati su tale argomento.

## CAPITOLO 2

### **EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE DI SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA: LA CROMOENDOSCOPIA TRADIZIONALE E LE NUOVE TECNICHE DI CROMOENDOSCOPIA VIRTUALE**

Le possibili strategie per superare i limiti della sorveglianza endoscopica esposti nel precedente capitolo hanno portato allo studio di nuove metodiche endoscopiche diagnostiche come la cromoendoscopia.

La cromoendoscopia da' infatti la possibilità di mettere in evidenza con migliore definizione le alterazioni strutturali della mucosa colica, difficilmente identificabili con le tradizionali procedure endoscopiche, indirizzando le biopsie sulle aree sospette (“targeted biopsies”).

Inoltre la cromoendoscopia permette di riconoscere meglio la natura dell' eventuale lesione riscontrata attraverso l' analisi del “pit pattern”, secondo la classificazione di Kudo che analizza le possibili immagini che le cripte ghiandolari della mucosa colica possono presentare (FIG 3), aumentando la specificita' dell' indagine endoscopica.

Dal punto di vista pratico i pattern di tipo I e II corrispondono a tessuto non neoplastico , mentre i pattern di tipo III/IV e V corrispondono a tessuto displastico o neoplastico.

Le raccomandazioni <sup>45</sup> consigliate dal gruppo di Kiesslich, che permettono un uso migliore della cromoendoscopia comprendono :

- stretta selezione dei pazienti
- eccellente pulizia intestinale
- riduzione delle onde peristaltiche
- colorazione di tutti i tratti colici
- assenza di infiammazione attiva

- analisi dell'architettura delle cripte ghiandolari
- esecuzione di biopsie mirate in caso di lesioni sospette per displasia

L'uso di un colonscopio a magnificazione puo' ulteriormente migliorare la sensibilita' e specificita' della cromoendoscopia.

La **cromoendoscopia tradizionale** si avvale dell' utilizzo di alcuni coloranti da applicare sulla mucosa colica mediante catetere spray da inserire nel canale operativo del colonscopio: i piu' comunemente usati sono l' indigo - carminio ( colorante di contrasto che non viene assorbito dalla mucosa, evidenziando quindi irregolarita' della superficie colica, anche se modicamente rilevate) e il blue di metilene ( colorante vitale che viene scarsamente assorbito da mucosa con alterazioni displastiche e/o infiammatorie).

Nel 2003, Kiesslich et al<sup>46</sup> hanno condotto il primo studio in cui l' utilizzo della cromo endoscopia e' stato applicato alla sorveglianza della RCU: 165 pazienti affetti da RCU da almeno 8 anni sono stati randomizzati ad eseguire una colonscopia tradizionale o una cromo endoscopia con blue di metilene 0,1%; tramite quest' ultima tecnica sono state riscontrate 32 lesioni, di cui 24 neoplasie intraepiteliali su mucosa piatta rispetto alle 4 lesioni intraepiteliali osservate con la colonscopia tradizionale (P=0.0007).

Tra i numerosi studi che hanno utilizzato la cromoendoscopia nella ricerca della displasia nella RCU di lunga durata ricordiamo inoltre quello di Rutter et al.<sup>47</sup>, che ha sottoposto 100 pazienti con RCU ad una normale colonscopia di sorveglianza con biopsie random seguita da una seconda indagine mediante pancromoendoscopia con indigo - carminio 0,4%, con biopsie solo su aree sospette: sono stati identificati cosi' 7 pazienti con displasia, non diagnosticata con l' endoscopia tradizionale.

Un successivo studio di Marion et al<sup>48</sup> ha anch'esso dimostrato che l'utilizzo di una cromo endoscopia di sorveglianza con biopsie mirate si e' rivelato utile nell'identificazione di lesioni displastiche in maniera maggiore rispetto alle biopsie random dell' esame tradizionale.

Una recente metanalisi pubblicata su APT<sup>49</sup> che ha considerato 6 studi per un totale di 1227 pazienti, ha evidenziato un guadagno diagnostico della cromoendoscopia per la ricerca di displasia rispetto alla colonscopia tradizionale del 7% (95% CI 3.2-11.3) su un'analisi per paziente e un NNT di 14.3. La differenza nella proporzione di lesioni riscontrate mediante biopsie mirate è stata del 44% (95% CI 28.6-59.1) e delle lesioni piatte è stata del 27% (95% CI 11.2-41.9) in favore della cromoendoscopia.

Sono tuttavia da considerare anche alcuni potenziali limiti della cromoendoscopia tradizionale, quali il costo addizionale dei presidi necessari per la metodica, del tempo aggiuntivo di esecuzione della procedura e della possibile parziale copertura della superficie mucosa colica da parte del colorante utilizzato, che non permette una dettagliata analisi del pattern ghiandolare.

Nonostante i limiti sopra esposti, risultati preliminari in centri di riferimento stanno sempre più fornendo risultati a favore del guadagno diagnostico offerto da questa nuova metodica, soprattutto per quanto riguarda la capacità di meglio indirizzare il campionamento biptico verso aree sospette per displasia. Attualmente la cromoendoscopia con biopsie mirate è considerata un' 'accettabile alternativa all' endoscopia in luce bianca per endoscopisti esperti in tale tecnica, essendo tuttavia necessari ulteriori studi al fine di validare la metodica e inserirla ufficialmente nelle linee guida internazionali.

Al fine di ovviare ai limiti della cromoendoscopia tradizionale, recentemente la tecnologia ha messo a disposizione del clinico anche colonscopi che possano essere utilizzati per una **cromoendoscopia "virtuale"**, mediante l'installazione di diversi filtri che modulano la lunghezza d'onda della luce visibile ed evitano quindi l'applicazione diretta del colorante sulla mucosa. Tra le tecnologie attualmente disponibili con evidenza di sufficienti dati presenti in letteratura ricordiamo il Narrow Band Imaging (NBI), il Fujinon Intelligent Colour Enhancement (FICE) e l'I-Scan.

La tecnologia **NBI** e' basata sulla presenza di filtri ottici che selezionano due specifiche lunghezze d'onda della sorgente di luce dell'endoscopio ( 415 nm e 540 nm) : e' cosi' possibile osservare sia alterazioni superficiali della mucosa sia il pattern vascolare degli strati profondi<sup>50</sup>.

Il primo studio pilota <sup>51</sup> sull'utilizzo dell' NBI nella sorveglianza della RCU e' stato condotto su 46 pazienti. Le lesioni sospette sono state osservate con un colonscopio NBI a magnificazione e successivamente classificate in base all'apparenza della superficie mucosa in "honeycomb-like, villous and tortuous pattern". Il "tortuous pattern" e' risultato essere strettamente associato alla successiva diagnosi istologica di displasia.

Altri studi randomizzati controllati , tra cui quello di Dekker <sup>52</sup>, non hanno tuttavia dimostrato una differenza significativa nel tasso di riscontro di adenomi con tecnica NBI rispetto alla colonscopia tradizionale o alla cromoendoscopia tradizionale. Pertanto, sebbene l' NBI possa aiutare a identificare meglio le alterazioni precoci della mucosa colica , sulla base dei dati attuali non puo' essere adottato come tecnica standard nella sorveglianza della RCU di lunga durata, ma puo' essere considerato un'alternativa alla cromoendoscopia tradizionale con il vantaggio del risparmio di tempo nell'esecuzione della procedura <sup>53</sup>.

A differenza dell' NBI , le altre due tecniche di cromoendoscopia virtuale, il **FICE** e l' **i-SCAN**, riprocessano digitalmente l'immagine in luce bianca selezionando determinate lunghezze d'onda attraverso le quali l'immagine e' ricostruita: in tal modo e' possibile evidenziare maggiormente il pattern vascolare e le eventuali irregolarita' della superficie mucosa.

Per quanto riguarda il FICE, non esistono attualmente studi di applicazione di tale metodica nella sorveglianza della RCU; sono unicamente riportate esperienze limitate nella valutazione e delimitazione delle erosioni e delle ulcere in pazienti affetti da malattia di Crohn , dove la metodica non sembra avere un reale guadagno diagnostico<sup>54</sup>. In questa direzione si pongono i dati che provengono dall'applicazione del FICE nella ricerca di adenomi nella popolazione

generale sottoposta a screening per tumore del colon: la metodica non ha significativamente migliorato il tasso di adenomi riscontrati quando e' stata confrontata sia con la colonscopia tradizionale<sup>55</sup> che con la cromoendoscopia tradizionale con indigo - carminio e biopsie mirate<sup>56</sup>.

Se consideriamo gli studi condotti con la tecnologia i-SCAN, non sono attualmente disponibili dati sulla sorveglianza di una popolazione ad alto rischio come quella affetta da RCU, ma come per il FICE, il lavoro e' stato condotto sulla popolazione generale : la tecnica i- SCAN e' sovrapponibile alla cromoendoscopia tradizionale con blue di metilene nel predire la presenza di lesioni neoplastiche , soprattutto nel colon sinistro<sup>57</sup>.

Dai dati sopra esposti e' possibile concludere che la cromoendoscopia virtuale possiede il potenziale per sostituirsi a quella tradizionale, sebbene la gestione di queste nuove tecniche necessiti di ulteriori studi per essere pienamente validata e costituire in futuro il nuovo gold standard nella sorveglianza dei pazienti affetti da RCU di lunga durata.



## **CAPITOLO 3**

### **DISPLASIA E CANCRO IN PAZIENTI CON RETTOCOLITE ULCEROSA DI LUNGA DURATA: COLONSCOPIA TRADIZIONALE VS PANCROMOENDOSCOPIA VS FUJINON INTELLIGENT COLOUR ENHANCEMENT (FICE). STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO.**

#### **INTRODUZIONE**

E' noto da numerosi studi presenti in letteratura che i pazienti affetti da rettocolite ulcerosa (RCU) di lunga durata hanno un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia del colon -retto. L'esecuzione di periodiche colonscopie di sorveglianza e' raccomandata al fine di una precoce diagnosi di lesioni displastiche associate a lesione o massa (DALM) o riscontrate su mucosa piatta, e viene effettuata secondo linee guida internazionali mediante biopsie seriate lungo tutti i tratti colici. Nell'ambito di questo studio ci proponiamo di valutare in modo prospettico l'applicazione di due nuovi metodi di indagine endoscopica ( pancromoendoscopia tradizionale e FICE) confrontandoli con quello tradizionale al fine di rendere il piu' possibile accurata la ricerca di displasia e neoplasia in questi pazienti.

## **PREMESSE DELLO STUDIO**

La sorveglianza endoscopica, definita come una periodica esecuzione di colonscopia totale con biopsie multiple in tutti i segmenti colici, è divenuta il metodo comunemente utilizzato dai gastroenterologi per la prevenzione del CRC nella RCU di lunga data.

La maggior parte delle linee guida internazionali concordano nell'iniziare la sorveglianza endoscopica a partire dagli 8 anni dall'esordio dei sintomi nei pazienti con pancolite, e dai 15 anni nelle coliti sinistre. Durante l'esame è necessario venga segnalata ogni alterazione mucosale, soprattutto quelle rilevate, oltre all'esecuzione di biopsie sui 4 quadranti ogni 5 cm nel colon sigmoideo e retto, ogni 10 cm nei rimanenti tratti colici. Tuttavia è ancora molto dibattuto il fatto che questo tipo di prevenzione possa seriamente ridurre la mortalità per CRC.

Infatti molti sono i limiti di un programma di sorveglianza basato sulla ricerca della displasia come indicatore di rischio; ad esempio sono discordanti i pareri riguardo all'adeguato numero di biopsie, con un range che varia dalle 33 alle 65, e con un tempo di esecuzione talvolta difficilmente compatibile con quello disponibile in un servizio di Endoscopia.

Sono state quindi applicate alla sorveglianza endoscopica nuove tecniche (cromoendoscopia tradizionale con coloranti vitali, magnificazione NBI - Narrow Band Imaging - , cromoendoscopia virtuale FICE – Fujinon Intelligent Colour Enhancement- o i- SCAN) improntate a migliorare la diagnosi precoce della displasia e del cancro nei pazienti affetti da RCU di lunga durata, ottimizzando in tal modo i tempi, i costi e la resa diagnostica della sorveglianza endoscopica.

La cromoendoscopia e le tecniche di colorazione digitale e magnificazione d'immagine permettono di mettere in evidenza con migliore definizione le alterazioni strutturali della mucosa colica, difficilmente identificabili con le tradizionali procedure endoscopiche, indirizzando eventualmente le biopsie unicamente sulle aree sospette.

Kiesslich<sup>46</sup> e Rutter<sup>47</sup> hanno dimostrato che la pancromoendoscopia, rispettivamente mediante utilizzo di blue di metilene e indigo - carminio, e' superiore alla colonscopia tradizionale in merito a diagnosi di displasia nella sorveglianza della RCU. Questi studi suggeriscono inoltre la possibilita' di eseguire biopsie mirate in caso di riscontro di lesioni sospette, con aumento della sensibilita' della diagnosi e risparmio di tempo e risorse economiche.

Per quanto riguarda l'utilizzo della cromoendoscopia virtuale, come gia' esposto nel precedente capitolo, gli studi di confronto tra la colonscopia in luce bianca tradizionale e l'utilizzo dell' NBI nella sorveglianza della RCU di lunga durata non hanno dato finora risultati soddisfacenti<sup>51-53</sup>.

Non e' presente tuttavia in letteratura alcuno studio che abbia analizzato l'utilizzo della cromoendoscopia virtuale FICE (cromoendoscopia virtuale computerizzata) nella sorveglianza endoscopica della RCU.

## **SCOPI DELLO STUDIO**

Attraverso il nostro studio ci proponiamo di confrontare l'utilizzo della pancromoendoscopia con indigo - carminio e della tecnica di cromoendoscopia virtuale mediante FICE con la colonscopia tradizionale nella sorveglianza per neoplasia del colon-retto in pazienti affetti da RCU di lunga durata.

In particolare, il confronto potrebbe permettere di considerare l'effettuazione di biopsie mirate su lesioni macroscopicamente sospette e meglio riscontrabili con l'utilizzo delle nuove tecniche endoscopiche, come una tecnica affidabile per la diagnosi precoce di displasia e cancro nella sorveglianza endoscopica della RCU. Ciò eviterebbe di eseguire numerose biopsie random spesso non realmente utili nella diagnosi precoce di lesioni precancerose nei pazienti affetti da RCU.

L'applicazione di tali tecniche nella pratica quotidiana permetterebbe inoltre di migliorare la sensibilità della diagnosi di displasia in minor tempo e con minor utilizzo di risorse.

## PAZIENTI E METODI

Nel nostro studio sono stati inclusi i pazienti seguiti regolarmente dall'Ambulatorio per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano, affetti da rettocolite ulcerosa, diagnosticata istologicamente da almeno 8 anni ed estesa almeno al rettosigma. L'inclusione nello studio prevedeva inoltre che il paziente avesse più di 18 anni e firmasse un adeguato consenso informato sia alla procedura endoscopica sia all'utilizzo di coloranti vitali durante la procedura che di un colonscopio dotato di tecnologia di cromoendoscopia virtuale. Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno eseguito la preparazione alla colonscopia di sorveglianza mediante una settimana di dieta priva di scorie e assunzione di SELG 4 l il giorno precedente la procedura. Durante la procedura i pazienti sono stati sottoposti a sedazione cosciente mediante uso di Midazolam e Meperidina ev.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati la presenza di esiti di colectomia totale, una malattia ad attività moderato-severa valutata mediante MAYO score di almeno 6 e gravi comorbidity che controindicassero in maniera relativa od assoluta l'esecuzione di una colonscopia con biopsie, oltre che uno stato di gravidanza in corso.

Sono stati inoltre esclusi dallo studio i pazienti che non presentassero una pulizia intestinale adeguata per una completa ed esaustiva visualizzazione dell'intera mucosa colica.

Tali pazienti sono stati randomizzati in modo prospettico in 3 gruppi (2:1:1), e quindi sottoposti a colonscopia di sorveglianza tradizionale (gruppo 1) con biopsie seriate random ogni 10 cm sui quattro quadranti dal cieco al retto, oppure a pancromoendoscopia con l'utilizzo di indigo - carminio 0,4% (gruppo 2) oppure a cromoendoscopia virtuale con FICE (gruppo 3), con esecuzione, nel gruppo 2 e 3, di biopsie mirate in corrispondenza di aree sospette per displasia.

In particolare, nel gruppo 1, durante la procedura l'endoscopio è stato introdotto sino al cieco mediante utilizzo di colonscopio Olympus serie Exera CFQ 145i e processore Olympus Exera II CV 180. Successivamente, durante la retrazione dello strumento, sono state eseguite biopsie random sui quattro quadranti ogni 10 cm dal cieco al retto e sono state biopsiate eventuali lesioni riscontrate (stenosi, lesioni rilevate, polipi, aree sospette).

I pazienti inclusi nel gruppo 2 sono stati sottoposti a colonscopia tradizionale con strumento Olympus e processore sopra citato sino al raggiungimento del cieco; a tal punto, durante la retrazione dello strumento, mediante l'utilizzo di sondino spray introdotto nel canale operativo, sono stati colorati in sequenza con indigo - carminio 0,4% i vari tratti colici dal cieco al retto. Sono state eseguite biopsie mirate nel caso di evidenza di aree discromiche, a pattern mucoso irregolare (secondo la classificazione del pit pattern di Kudo) o sospette per displasia, e di lesioni polipoidi, piatte o rilevate, sospette per adenomi.

Infine i pazienti inclusi nel gruppo 3 sono stati sottoposti a colonscopia tradizionale sino al cieco mediante utilizzo di colonscopio Fujinon 490 ZW ad alta risoluzione con processore EPX 4440 dotato di tecnologia FICE. Durante la retrazione dello strumento, è stato attivato FICE setting 4 (che corrisponde a lunghezze d'onda R 500 nm, G 480 nm e B 420 nm), rivelatosi essere dalla letteratura e dall'esperienza del Centro il più utile nello studio del colon tra i 10 disponibili. Anche in tale gruppo sono state eseguite biopsie mirate in corrispondenza di aree a pit pattern irregolare o di lesioni piatte o rilevate sospette per displasia.

In tutti i gruppi sono stati analizzati con particolare attenzione gli eventuali pseudopolipi presenti e biopsiati in caso di evidenza di pit pattern sospetto per lesione adenomatosa.

Tutti gli esami endoscopici sono stati eseguiti da uno stesso endoscopista esperto (> 3000 indagini endoscopiche) presso l'Endoscopia Digestiva dell'Ospedale "Luigi Sacco" di Milano.

I campioni biotici prelevati sono stati prontamente trasferiti presso il Servizio di Anatomia Patologica del medesimo ospedale, dove sono stati valutati da un patologo esperto ed eventualmente rivalutati da un secondo patologo per la conferma della diagnosi di displasia.

I dati sono stati poi inseriti in un database comprendente: informazioni sull'età, la durata di malattia, l'estensione, la residenza, l'eventuale familiarità nei parenti di primo grado per CRC, il fumo, le terapie pregresse e in corso (5-ASA, steroidi, immunosoppressori, biologici), il numero di recidive dalla diagnosi, oltre che la descrizione degli eventuali reperti endoscopici riscontrati e il corrispondente esito dell'esame istologico eseguito sulle biopsie random o mirate.

La presenza di pseudopolipi non è stata considerata come lesione sospetta per displasia e pertanto non meritevole di biopsia mirata.

Per quanto riguarda il tipo di lesioni riscontrate, esse sono state classificate come “ aree irregolari sospette” , “ polipi di aspetto adenomatoso/DALM” oppure “ neoplasia”.

In caso di riscontro durante lo studio di displasia ad alto grado, neoplasia o displasia di basso grado non associata a lesione con eradicabilità certa, i pazienti sono stati candidati a colectomia totale profilattica secondo le linee guida internazionali.

## **ANALISI STATISTICA**

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il programma SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, versione 18). I dati sono riportati come frequenze o medie  $\pm$  deviazione standard (DS).

Per il confronto delle diverse variabili sono stati utilizzati i test H di Kruskal-Wallis, ANOVA e  $\chi^2$ . L'analisi è stata condotta per paziente indipendentemente dal numero di lesioni riscontrate nel singolo paziente.

Sono stati considerati significativi i valori di  $p < 0.05$ .

## **RISULTATI**

Nel nostro studio sono stati arruolati 158 pazienti giunti consecutivamente per eseguire una colonscopia di sorveglianza per CRC in quanto affetti da RCU da almeno 8 anni.

### **Popolazione dello studio**

Sono stati arruolati 78 pazienti nel gruppo 1, 41 pazienti nel gruppo 2 e 39 pazienti nel gruppo 3. Non sono state riscontrate significative differenze tra i tre gruppi riguardo alla maggioranza delle variabili considerate, fatta eccezione per la differente età alla diagnosi ( $p= 0,02$ ), la diversa durata di malattia ( $p= 0,046$ ) e l'utilizzo di steroidi ( $p=0,04$ ).

Nella TABELLA 1 sono riportati i dati demografici e clinici della popolazione.

### **Lesioni riscontrate**

I pazienti sottoposti a colonscopia tradizionale (gruppo1) presentavano prevalenza di lesioni sospette nel 22% dei casi, significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) a quella rilevata con cromoendoscopia(73%) e FICE (54%), e sottoposte a biopsia mirata (TABELLA 2).

Dei tre tipi di lesioni principali considerate: “aree irregolari sospette”, “polipi/DALM” e “neoplasia”, non sono emerse significative differenze per quanto riguarda il riscontro di neoplasie (rilevate solo nel 1% dei pazienti sottoposti a colonscopia tradizionale) e di polipi o DALM, rilevati nel 17% dei pazienti del gruppo 1 e nel 22% e 26% dei pazienti sottoposti a cromoendoscopia e FICE. Al contrario, le aree irregolari sospette sono state riscontrate solo nel 4% dei pazienti sottoposti a colonscopia tradizionale, nel 51% dei pazienti valutati con cromoendoscopia e nel 28% dei pazienti analizzati con FICE ( $p<0.0001$ ) (TABELLA 3).



### **Conferma istologica delle lesioni**

Considerando l'analisi istologica delle sole biopsie effettuate su “ aree irregolari sospette” (TABELLA 4) e' stata osservata la presenza di displasia (su tali lesioni) in uno (33% ) dei 3 pazienti sottoposti a coloscopia tradizionale, in 5 pazienti (24%) valutati con cromoendoscopia tradizionale e in 3 pazienti ( 27% ) sottoposti a FICE (p = ns).

Nelle biopsie effettuate su polipo o DALM abbiamo riscontrato la presenza di displasia nel 62% dei pazienti del gruppo 1 (8 pazienti), nel 56% dei pazienti del gruppo 2 (5 pazienti) e nel 27% dei pazienti del gruppo 3 (4 pazienti) (p = ns).

E' stata confermata la presenza di neoplasia (adeno Ca G2 del retto) nell'unico caso riportato con coloscopia tradizionale, mentre è stata osservata la presenza di displasia nel 2% dei pazienti sulle biopsie random effettuate.

Nel complesso il totale dei pazienti con conferma diagnostica di displasia o neoplasia e' stato di 11 nel gruppo 1 (14%), 10 nel gruppo 2 (24,4%) e di 7 pazienti nel gruppo 3 (17,9%). (p = ns).

Nella categoria polipi/DALM sono stati osservati nella popolazione dello studio 2 casi di adenoma con displasia ad alto grado (HGD), 1 caso di riscontro di lesione tipo DALM non adenoma-like (presenza di displasia su biopsie della mucosa circostante), 1 caso di displasia su mucosa piatta in sedi multiple. In tutti gli altri casi riportati nella categoria “polipi/DALM” si sono osservate lesioni polipoidi di tipo adenomatoso con displasia a basso grado (LGD) o lesioni tipo DALM adenoma-like, per cui si e' proceduto a polipectomia radicale con riscontro di assenza di displasia alle biopsie eseguite sulla mucosa circostante. Tutti i pazienti sono stati candidati a colectomia totale profilattica con conferma istologica su pezzo operatorio della diagnosi, ad eccezione del paziente con riscontro di displasia su mucosa piatta (assenza di displasia su pezzo operatorio).

## DISCUSSIONE

I pazienti affetti da RCU da lunga data hanno un rischio significativamente più alto di sviluppare un CRC. Soltanto una diagnosi precoce delle iniziali alterazioni mucose in senso neoplastico può permettere di selezionare il gruppo di pazienti ad alto rischio per il successivo sviluppo di CRC e quindi candidarli ad eseguire una colectomia profilattica.

La colonscopia di sorveglianza tradizionale, eseguita da endoscopisti esperti, permette di diagnosticare solo il 20 - 50% delle neoplasie intraepiteliali<sup>39</sup>.

A tal proposito le linee guida internazionali consigliano l'esecuzione di multiple biopsie random ogni 10 cm dal cieco al retto durante la colonscopia di sorveglianza dei pazienti affetti da RCU di lunga durata.

La cromoendoscopia tradizionale e le tecniche di colorazione digitale e magnificazione d'immagine permettono di mettere in evidenza con migliore definizione le alterazioni strutturali della mucosa colica, difficilmente identificabili con le tradizionali procedure endoscopiche, indirizzando eventualmente le biopsie unicamente sulle aree sospette.

Nel nostro studio abbiamo confrontato l'utilizzo della pancromoendoscopia con indigo – carminio e della tecnica di cromoendoscopia virtuale mediante FICE con la colonscopia tradizionale nella sorveglianza per neoplasia del colon-retto in pazienti affetti da RCU di lunga durata.

Il nostro studio ha confermato che cromoendoscopia e FICE sono in grado di rilevare un maggior numero di lesioni meritevoli di biopsia rispetto alla colonscopia tradizionale.

Attualmente non esiste in letteratura alcuno studio che abbia confrontato tali tecniche nella sorveglianza endoscopica della RCU.

Inoltre gli studi effettuati non sono confrontabili con quello da noi eseguito per il differente disegno dello studio, in quanto la maggioranza degli studi hanno previsto disegno di studio

back-to-back, confrontando due sole metodiche nello stesso paziente; l'unico studio su gruppi paralleli è stato effettuato utilizzando un differente colorante (blu di metilene)<sup>46</sup>.

In particolare la maggior efficacia delle nuove metodiche endoscopiche si evidenzia essenzialmente nel riscontro di "aree irregolari sospette", riscontrate solo nel 4% dei pazienti sottoposti a coloscopia tradizionale, nel 51% e 28% dei pazienti valutati con cromoendoscopia e FICE rispettivamente, mentre non è rilevabile significativa differenza per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica nel riscontro di neoplasie, polipi o DALM tra le varie metodiche.

Sebbene il dato confermi nel complesso quanto rilevato in letteratura, non è possibile un puntuale confronto tra i nostri risultati e quelli di altri studi in quanto in nessun lavoro è stata riportata una classificazione delle lesioni simile a quella da noi adottata. Nel nostro studio la distinzione tra polipi/DALM e lesioni sospette è stata introdotta con lo scopo di differenziare lesioni rilevate di certa gravità e più probabile gravità rispetto a lesioni di dubbia natura patologica ("aree irregolari sospette").

Dall'analisi istologica delle lesioni biopsiate la presenza di displasia in generale è stata rilevata nel 14 % dei pazienti del gruppo 1, nel 24% dei pazienti del gruppo 2 e nel 18% dei pazienti del gruppo 3. La diversa distribuzione della prevalenza delle lesioni displastiche osservate con le tre metodiche non raggiunge la significatività statistica, anche a causa dell'esiguità della popolazione dello studio. Tale dato non contrasta, anzi in parte conferma alcuni dati della letteratura dove è stata osservata la superiorità della sola cromoendoscopia tradizionale con biopsie mirate rispetto alla coloscopia tradizionale con biopsie random per quanto riguarda il riscontro delle lesioni preneoplastiche. Una recente metanalisi<sup>49</sup> ha considerato 6 studi per un totale di 1227 pazienti evidenziando un guadagno diagnostico della cromoendoscopia per la ricerca di displasia rispetto alla coloscopia tradizionale del 7% (95% CI 3.2-11.3) su un'analisi per paziente e un NNT di 14.3. La differenza nella proporzione di lesioni riscontrate mediante biopsie mirate è stata del 44% (95% CI 28.6-59.1) e delle lesioni piatte è stata del 27% (95% CI 11.2-41.9) in favore della cromoendoscopia.

Per quanto riguarda gli studi di confronto tra cromoendoscopia virtuale e tradizionale, la tecnica piu' studiata e' stata sicuramente l' NBI: alcuni studi randomizzati controllati, tra cui quello di Dekker <sup>52</sup>, non hanno tuttavia dimostrato una differenza significativa nel tasso di riscontro di adenomi con tecnica NBI rispetto alla colonscopia tradizionale o alla cromoendoscopia.

Non si hanno invece dati di utilizzo del FICE nella sorveglianza dell' RCU, anche se i dati che provengono dall'applicazione del FICE nella ricerca di adenomi nella popolazione generale sottoposta a screening per tumore del colon hanno evidenziato che la metodica non ha significativamente migliorato il tasso di adenomi riscontrati, quando e' stata confrontata sia con la colonscopia tradizionale <sup>55</sup> sia con la cromoendoscopia con indigo - carminio e biopsie mirate<sup>56</sup>.

I dati di conferma istologica suddivisi per tipo di lesioni riscontrate per paziente non hanno evidenziato differenze significative tra le tre metodiche ne' per quanto riguarda i polipi/DALM (62% nel gruppo 1, 56% e 40% rispettivamente nel gruppo 2 e 3) ne' per quanto riguarda le aree irregolari sospette ( 33% nel gruppo 1 , 24 % nel gruppo 2 e 27 % nel gruppo 3).

In particolare a fronte di un numero maggiore di "aree irregolari sospette" riscontrate con le tecniche di cromoendoscopia rispetto alla colonscopia tradizionale si e' osservata spesso una diagnosi di lesione di natura non patologica (flogosi cronica o iperplasia epiteliale).

Tale dato assimilabile ad un " falso positivo " e' da mettere in relazione alla maggiore capacita' delle tecniche di cromoendoscopia di osservare minime alterazioni, seppur non patologiche, della mucosa.

Tuttavia, il nostro studio ha permesso di evidenziare un significativo guadagno diagnostico delle tecniche di cromoendoscopia nella sorveglianza della RCU rispetto alla colonscopia tradizionale riguardo al numero di lesioni riscontrate per paziente, con il vantaggio dell'esecuzione di un numero minore di biopsie. Nonostante la significativita' statistica non sia

stata raggiunta, lo studio ha mostrato inoltre un relativo vantaggio di tali tecniche anche nel riscontro di lesioni displastiche rispetto alla colonscopia tradizionale.

I limiti del nostro studio sono rappresentati essenzialmente dall'assenza di un gruppo di controllo e dal basso numero di pazienti esaminati mediante le tecniche di cromoendoscopia, dovuto soprattutto ai tempi di esecuzione della metodica, che spesso ne rendono difficile una completa integrazione nella pratica quotidiana di un servizio di Endoscopia.

Sono necessari ulteriori studi su campioni di popolazione maggiori al fine di considerare la cromoendoscopia, tradizionale o virtuale, con biopsie mirate come nuovo gold standard nella sorveglianza per CRC nei pazienti affetti da rettocolite ulcerosa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Crohn B., Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non specific). *Am J Med Sci* 1925; 170:220-8.
2. Morson B.C, Pang L.S. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967;8: 423-34.
3. Weedon D.D., Shorter R.G., Ilstrup D.M., Huizenga KA, Taylor WF. Crohn's disease and cancer. *NEJM* 1973; 289: 1099-102.
4. Lightdale C.J., Sternberg S.S., Posner G. Sherlock P. Carcinoma complicating Crohn's disease: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med* 1975; 59: 262-8.
5. D'Haens G. Dysplasia and cancer in ulcerative colitis: too many questions, too few answers. *Digestion* 2006; 73: 9-10.
6. Gyde S., Prior P., Dew N.J. Saunders V, Waterhouse JA, Allan RN. Mortality in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 36-43.
7. Choi P.M., Zelig M.P. Similarity of colorectal cancer in CD and UC. Implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-4.
8. Ullmann T.A. Cancer in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Opt in Gastroenterol* 2002; 5: 163-71.
9. Lashner B.A. Colorectal cancer surveillance for patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin of North Am* 2002; 12 (1): 135-43.
10. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
11. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 ( S 2): 1-5.
12. Ekobom A., Helmick C., Zack M. Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population- based study. *NEJM* 1990; 323: 1228-33.

13. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 103: 1444-51.
14. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1716-23.
15. Lashner B.A., Silverstein M.D., Hanauer S. B. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis: results from a surveillance program. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1536.
16. Ekbohm A., Helmick C., Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357-9.
17. Nuako K.W., Ahlquist A.D., Mahoney W.D., Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis : a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1079-83
18. Rutter M., Saunders B., Wilkinson K. Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-9.
19. Wiesner R.H., LaRusso N.F. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-6.
20. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G., Lindström E, Lööf L, Rolny P, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319-23.
21. Schrumpf E., Elgjo K., Fausa O., Elgjo K, Ritland S, Gjone E. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 689-97.
22. Fausa O., Schrumpf E., Elgjo K. Inflammatory bowel disease occurs in almost all patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24( S 159): 53-9.
23. Brentnall A.T., Haggitt C.R., Rabinovitch S.P, Kimmey MB, Bronner MP, Levine DS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 331-8.

- 24.** Shetty K., Rybicki L., Brzezinski A., Carey WD, Lashner BA. The risk of cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 94: 1643.
- 25.** Lashner B.A., Turner B.C., Bostwick D.G, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35:349.
- 26.** Shanahan F. Review article: colitis-associated cancer – Time for new strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18( S2): 6-9.
- 27.** Riddell R.H., Goldman H., Ransohoff D.F., Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-68.
- 28.** Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-11.
- 29.** Blackstone M.O., Riddell R.H., Rogers B.H.G., Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass ( DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366.
- 30.** Rubin P.H., Friedman S., Harpaz N. Goldstein E, Weiser J, Schiller J. et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1295.
- 31.** Itzkowitz H.S., Xianyang Y. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver* 2004; 287: G7-17.
- 32.** Bagnoli S., Gai E., Milla M., Trallori G., Vannozzi G., D'Albasio G. Strategie preventive per il carcinoma coloretale nella colite ulcerosa: sorveglianza endoscopica o chemioprevenzione? In IBD Year Book 2006, Bianchi Porro G., Ardizzone S., Penati C. ( eds), Nomos edizioni.



- 33.** Thompson-Fawcett M.W., Marcus V., Redston M. Cohen Z, McLeod RS. Risk of dysplasia in long term ileal pouches with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2001;121; 275-81.
- 34.** Eaden J.A., Mayberry J.F. British Society for Gastroenterology: guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 ( S 5): 10-2.
- 35.** Ullman T. Assessment of biopsy practices in colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: A446.
- 36.** Lofberg R., Brostrom O., Karlen P. Ost A, Tribukait B. DNA aneuploidy in ulcerative colitis: reproducibility, topographic distribution and relation to dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 102: 1149-54.
- 37.** Bernstein C.N., Shanahan F., Weinstein W.M. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-4.
- 38.** Connell W.R., Lennard-Jones J.E., Williams C.b Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934-44.
- 39.** Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746–50.
- 40.** Martinez M.E., Mc Pherson R.S., Levin B., Annegers JF. Aspirin and others nsaids and risk of colorectal adenomatous polyps among endoscoped individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 703-7.
- 41.** Kaufmann H.J., Taubin H.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activated quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 513.
- 42.** Allgayer H. Review article: mechanism of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 ( S 2); 10-4.

- 43.**Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M. Effect of 5-asa on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
- 44.**Bernstein N.C., Eaden J., Steinhart H, Munkholm P, Gordon PH. Cancer prevention in IBD and the chemoprophylactic potential of 5-ASA. *IBD* 2002; 8 (S5): 356-61.
- 45.**Kiesslich R., Neurath F. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: magnifying chromoendoscopy in the spotlight. *Gut* 2004;53:165-7.
- 46.**Kiesslich R., Fritsch J., Holtmann M., Koehler HH., Stolte M., Kanzler S. et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
- 47.**Rutter M.D., Saunders B.P., Schofield G. Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-60.
- 48.**Marion JF., Waye JD, Present DH. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel diseases patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2342-9.
- 49.**Subramanian V., Mannath J., Rangunath C., Hawkey C.J. Meta-analys: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304-12.
- 50.**Gono K.,Obi T., Yamaguchi M. Appearance of enhanced tissue features in narrow band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9 ( 3):568-77.
- 51.**Matsumoto T., Kudo T.,Jo Y., Esaki M., Yao T., Iida M. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis : a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 957-65.
- 52.**Dekker E., van den Broeck FJ., Reitsma JB. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007; 39(3):216-21.

- 53.**Pellise' M., Lopez- Ceron M., Rodriguez de Miguel C., Jimeno M., Zabalza M., Ricart E. et al. Narrow band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in longstanding inflammatory bowel disease : a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011;74 ( 4): 840-8.
- 54.**Neumann H., Fry L.C., Bellutti M., Malfertheiner P., Monkemuller K. Double-balloon enteroscopy-assisted virtual chromoendoscopy for small bowel disorders: a case series. *Endoscopy* 2009; 41 ( 5): 468-71.
- 55.**Chung Jin S., Donghee K., Hyun Song J., Jung Park M., Sun Kim y., Sun Kim J. Et al. Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of FICE vs conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:136-42
- 56.**Pohl J., Lotterer E., Balzer C., Sackmann M., Schmidt KD. Gossner L. Et al. Computed virtual chromoendoscopy vs standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomised multicentre trial. *Gut* 2009; 58: 73-8.
- 57.**Hoffman A., Kagel C., Goetz M., Tresch A., Mudter J., Biesterfeld S. Et al. Recognition and characterization of small colonic neoplasia with high-definition colonoscopy using i- Scan is as precise as chromoendoscopy. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 45-50.

## FIGURE E TABELLE

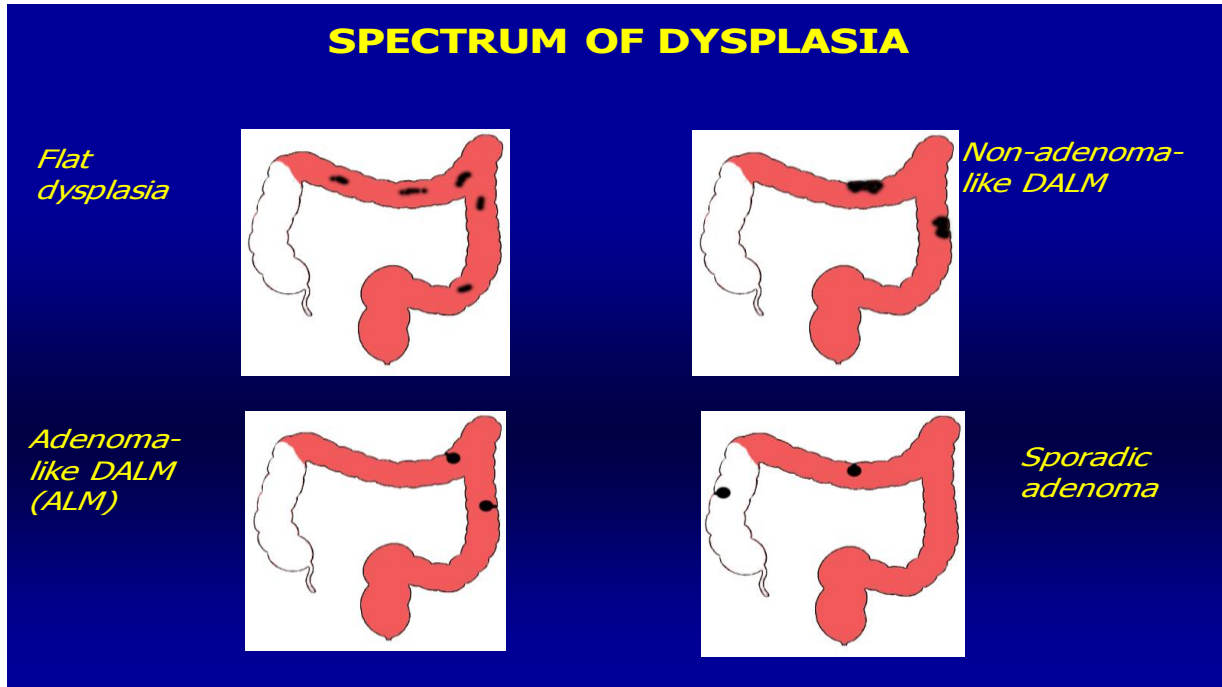
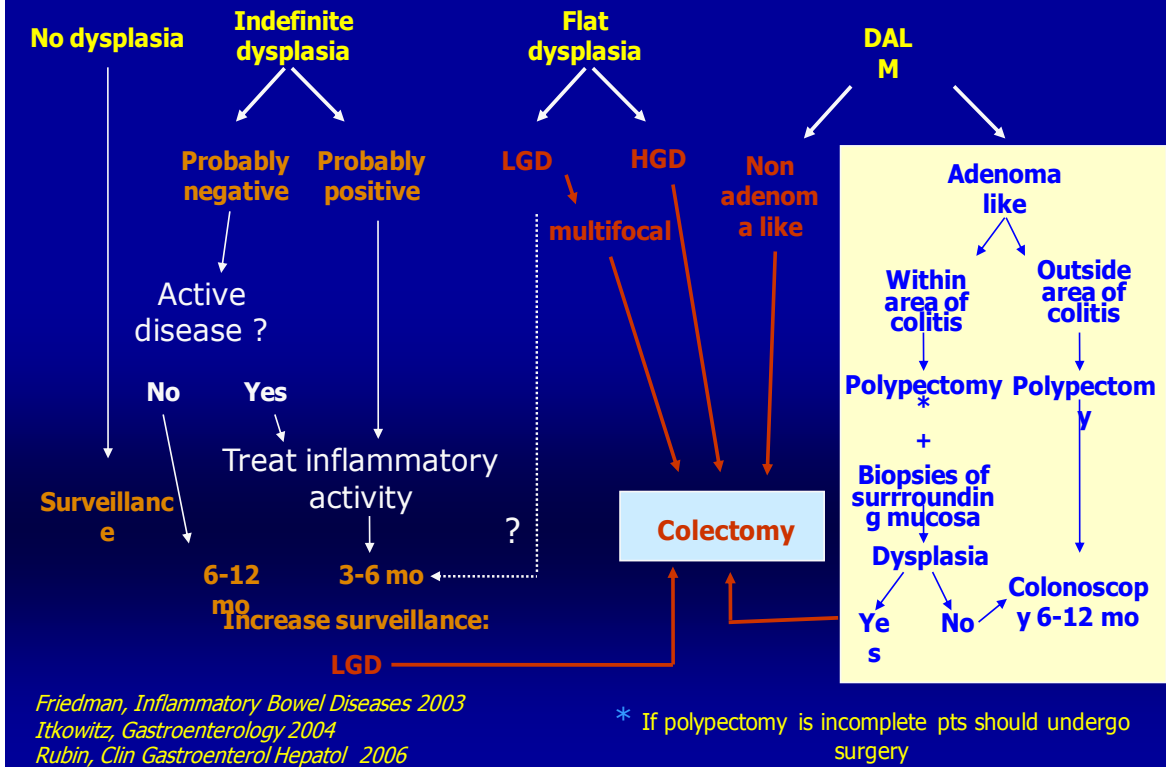


FIG 1. Diverse presentazioni della displasia nella sorveglianza della UC

## RECOMMENDED ALGORITHM FOR MANAGEMENT OF DALM, FLAT DYSPLASIA, INDEFINITE DYSPLASIA OR NO DYSPLASIA



Friedman, *Inflammatory Bowel Diseases* 2003  
 Itkowitz, *Gastroenterology* 2004  
 Rubin, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006

\* If polypectomy is incomplete pts should undergo surgery

FIG 2. Algoritmo di gestione della displasia nella sorveglianza in UC.

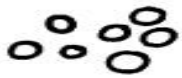





Pit type	Characteristics	Appearance using HMCC	Pit size (mm)
I	Normal round pits		0.07+/- 0.02 mm
II	Stella or papillary		0.09+/- 0.02 mm
III <sub>s</sub>	Tubular/round pits smaller than pit type I		0.03+/- 0.01 mm
III <sub>L</sub>	Tubular/large		0.22+/- 0.09 mm
IV	Sulcus/gyrus		0.93+/- 0.32 mm
V(a)	Irregular arrangement and sizes of III <sub>L</sub> , III <sub>s</sub> , IV type pit		N/A

FIG 3. Classificazione di Kudo per la definizione del pit pattern

TABELLA 1 Caratteristiche della popolazione

Variabile	Gruppo 1 ( n 78)	Gruppo 2 ( n 41)	Gruppo 3 (n 39)	p
Sesso ( M/F) %	65 / 35	71/29	82/18	NS
Eta' alla diagnosi	34 ± 14	43±17	36±14	0,02
Durata malattia	19±8	16±10	19±8	0,046
Estensione ( pancolite/colite sx)	42/58	46/54	49/51	NS
Residenza ( mi e prov/fuori provincia)	60/40	44/56	67/33	NS
Familiarita' per K	8	7	13	NS
Fumo ( no /ex /current)	60/23/17	56/37/8	69/23/8	NS
Terapia 5-asa	99	100	97	NS
Terapia steroidi	69	73	90	0.04
Terapia immunosoppressori	32	29	26	NS
Terapia biologica	6	5	3	NS
Numero recidive (1-3/ 4-5 / >= 6 )	69/22/9	80/17/3	72/25/3	NS

TABELLA 2: Confronto tra metodiche per presenza o meno di lesioni per paziente

	Gruppo 1 ( n 78)	Gruppo 2 (n 41)	Gruppo 3 (n 39)	P < 0.0001
Nessuna lesione	61 (78 %)	11 ( 27%)	18 ( 46%)	
Lesioni sospette	17 ( 22%)	30 ( 73%)	21 ( 54 %)	

TABELLA 3 : Confronto tra metodiche per tipo di lesioni riscontrate per paziente

Lesioni riscontrate	Gruppo 1 ( n 78)	Gruppo 2 ( n 41)	Gruppo 3 ( n 39)	P < 0.0001
Nessuna	61 (78 %)	11 ( 27%)	18 ( 46%)	
Aree irregolari sospette	3 ( 4%)	21 ( 51%)	11 ( 28%)	
Polipi/DALM	13 ( 17%)	9 (22%)	10 ( 26%)	
Neoplasia	1 ( 1%)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	

TABELLA 4: Conferma istologica di displasia nelle lesioni riscontrate per paziente

	Gruppo 1 ( n 78)	Gruppo 2 (n 41)	Gruppo 3 ( n 39)	P
Nessuna	1 ( 2% )	0%	0%	NS
Aree irregolari sospette	1 (33%)	5 (24%)	3 (27%)	NS
Polipi/DALM	8 ( 62%)	5 (56% )	4 (40%)	NS
Neoplasia	1 (100%)	--	--	NS
Totale displasia e neoplasia	11( 14%)	10 (24%)	7 ( 18%)	NS