

Michele Golia

- Chirurgia generale, invasiva e mininvasiva: 1982-2018
- Endoscopia digestiva e respiratoria, diagnostica e operativa: dal 1985 a oggi
- attualmente: consulente di endoscopia digestiva chirurgica al Policlinico di Monza

TERAPIA DELLA DISPLASIA IBD-RELATA

BIBLIOGRAFIA

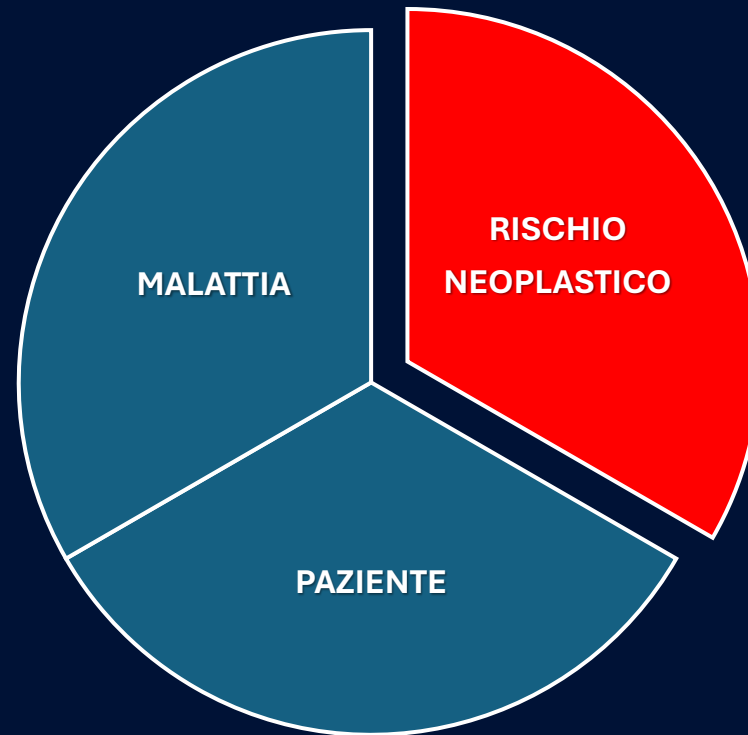
1. Shah SC et al. Management of IBD-associated dysplasia in the modern era. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019; 29: 531–548
2. Ullman TA et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 922–7
3. Laine L et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 489–501.e26
4. Murthy SK et al. AGA Clinical practice update on endoscopic surveillance and management of colorectal dysplasia in inflammatory bowel diseases: expert review. *Gastroenterology* 2021;161:1043–1051
5. Ullman TA et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125: 1311–1319
6. Iacopini F et al. Curative endoscopic submucosal dissection of large nonpolypoid superficial neoplasms in ulcerative colitis (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 82, Issue 4, October 2015, Pages 734-738
7. Kasuga K et al. Treatment outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for colorectal neoplasms in patients with ulcerative colitis. *UEGJ* 2021; 1-9
8. Soetikno R et al. Endoscopic submucosal dissection for nonpolypoid colorectal dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2018; 87:1085–94
9. Kinoshita S et al. The role of colorectal endoscopic submucosal dissection in patients with ulcerative colitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018, Volume 87, Issue 4, April 2018, pages 1079-1084
10. Shailja C et al. Reviews in basic and clinical Gastroenterology and Hepatology. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology* 2022;162:715–730

11. Kawachi H. Histopathological diagnosis of ulcerative colitis associated neoplasia. *Dig Endosc.* 2019; 31:31–5
12. Shanahan F et al. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-4
13. Adamina M et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn’s disease: surgical treatment. *J Crohn’s Colitis* 2020; 14: 155-68
14. Cremer A et al. Risk of development of more-advanced lesions in patients with inflammatory bowel diseases and dysplasia for the Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development (BIRD) Group. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:1528–1536
14. Hannah G et al. Ecco Guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn’s Colitis* 2022, 17(6): 827-854
15. Iacucci M et al. A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia. *Endoscopy* 2019, vol. 51, no.2, pp. 133-141
16. Mohan BP et al. Endoscopic resection of colon dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021; 93:59-67
17. Mohapatra S et al. Advanced endoscopic resection for colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022; 10: E593–E601
18. Johnson DA. Top 10 tips for performing surveillance endoscopy for patients with IBD. *Medscape* March 2022
19. Shen B et al. Role of interventional inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: a position statement from the Global Interventional IBD Group. *Gastrointest Endosc* 2019;89:215-37
20. Mahmoud R et al. Association between indefinite dysplasia and advanced neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases undergoing surveillanceinflammatory bowel diseases undergoing surveillance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18:1518–1527
21. Wan J et al. Systematic review with meta-analysis: incidence and factors for progression to advanced neoplasia in inflammatory bowel disease patients with indefinite and low-grade dysplasia. *Aiment Pharmacol Ther.* 2022 Mar;55(6):632-644
22. Shailja C. Shah SC et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:1106–1113
23. Choi CR et al. Low-Grade Dysplasia in Ulcerative Colitis: Risk Factors for Developing High-Grade Dysplasia or Colorectal Cancer *Am J Gastroenterol.* 2015 Oct; 110(10): 1461–1471.

EVIDENZA SCIENTIFICA INSUFFICIENTE

- solo consensus di esperti
- pochi studi, non controllati (confronto con la colectomia), retrospettivi, piccole dimensioni, solo centri esperti, follow up brevi

LA DECISIONE TERAPEUTICA



FATTORI DI RISCHIO NEOPLASTICO

PAZIENTE	MALATTIA
PSC	CARICO INFIAMMATORIO ACCUMULATO (estensione, severità, durata)
ANAMNESI PERSONALE DI CRC	→ DISPLASIA
CRC IN FAMILIARE 1° GRADO (specie se < 50 aa)	
FUMO	
MASCHI (+/-)	
GIOVANE ETA'	

DISPLASIA

**il rischio neoplastico delle variabili
(cumulativo)**

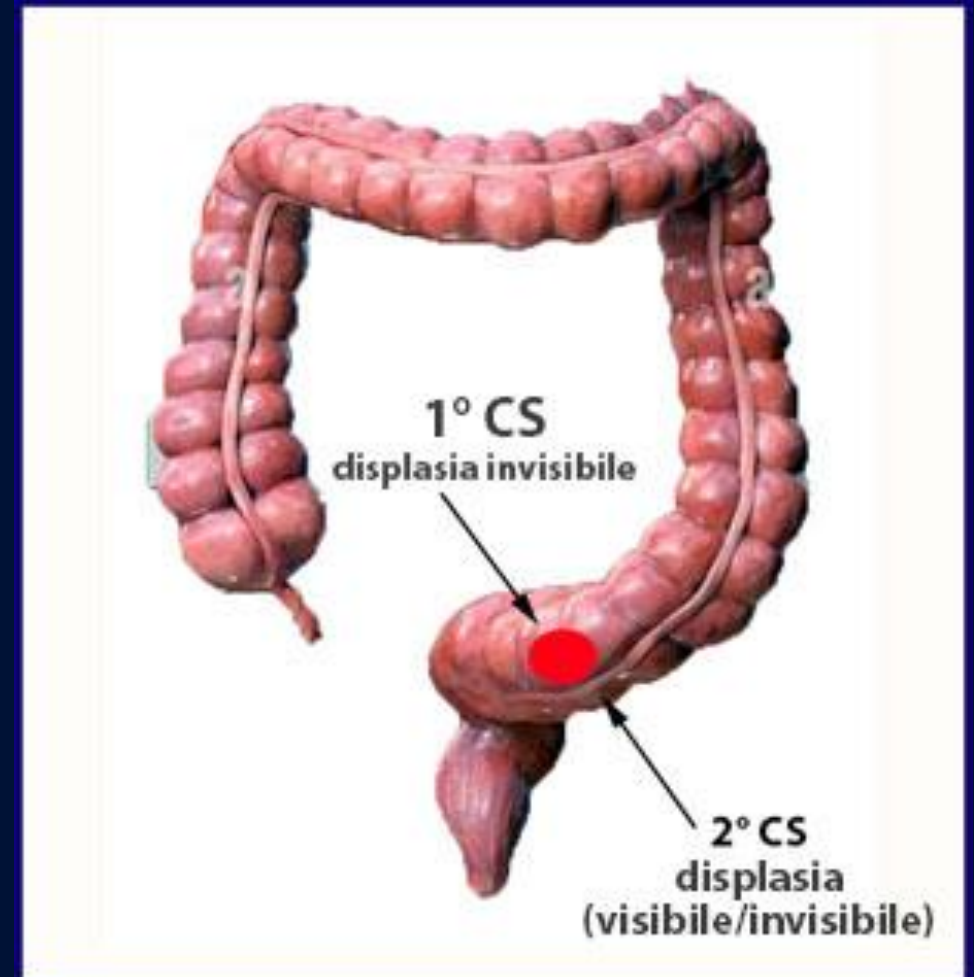
HGD > LGD

MULTIFOCALE > MONOFOCALE

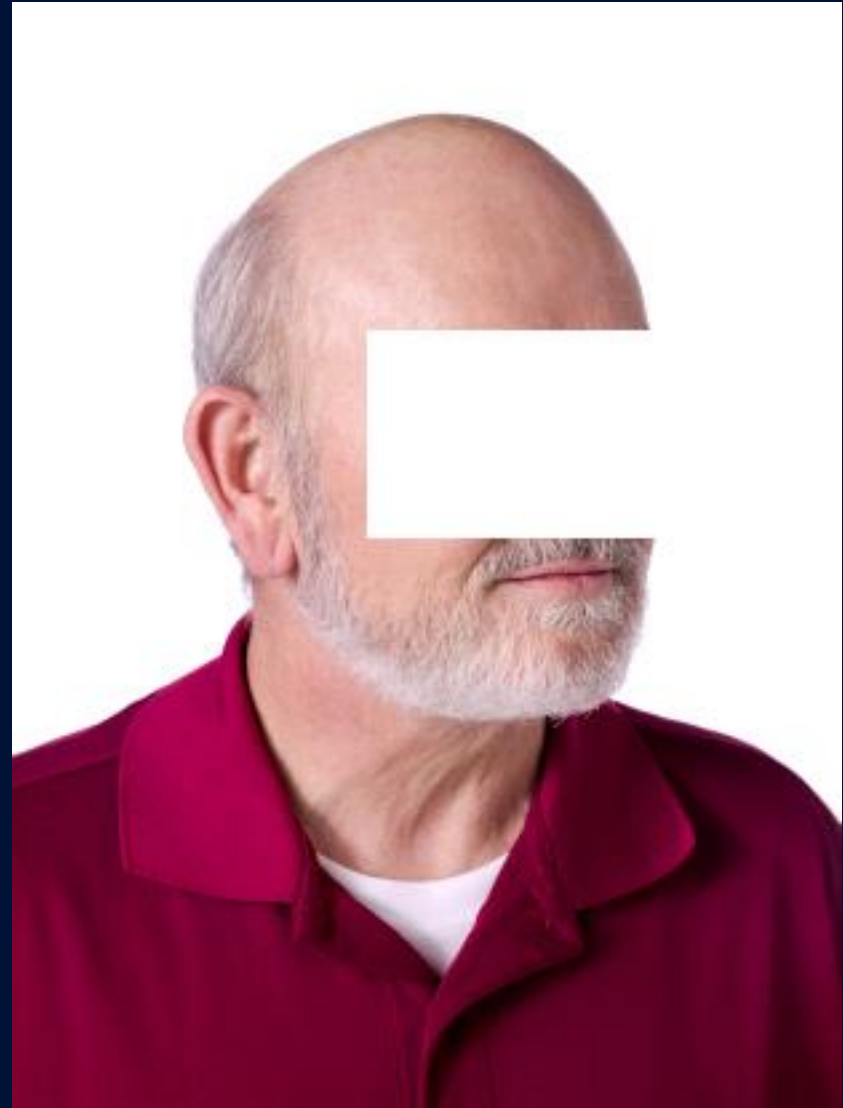
INVISIBILE > RESECABILE

MONOFOCALITA'

comprende anche la displasia (visibile/invisibile) riscontrata nella stessa sede dove era stata descritta in precedenza una displasia invisibile



- **uomo di 55 aa**
- **RCU da 20 aa**
- **altri fattori di rischio npl assenti**
- **NO comorbilità**
- **malattia controllata con la terapia medica**



TUTTE LE DISPLASIE DEVONO ESSERE CONFERMATE DA UN 2° PATOLOGO ESPERTO

a causa di una significativa variabilità tra patologi nella diagnosi di displasia e del suo grado (specie LGD e indefinita)



DISPLASIA CONFERMATA → «COLONSCOPIA DI QUALITA'»

ENDOSCOPISTA ESPERTO + HD + CROMOENDOSCOPIA

Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis?

C N Bernstein ¹, F Shanahan, W M Weinstein

Affiliations + expand

PMID: 7903776 DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90813-3

Abstract

The recommended approach to the increased risk of colorectal carcinoma in ulcerative colitis has been colonoscopic surveillance rather than prophylactic colectomy. This strategy is based on the assumption that dysplastic lesions can be detected before invasive cancer has developed. We have analysed published reports on dysplasia surveillance to find out whether this assumption is valid. Ten prospective studies (1225 patients) satisfied our criteria. Of 40 patients with dysplasia-associated mass or lesion (DALM) detected, 17 (43%) already had cancer at immediate colectomy. The risks of cancer at immediate colectomy were 42% (10 of 24 patients) for high-grade and 19% (3 of 16) for low-grade dysplasia. Of 47 patients found to have high-grade dysplasia after the initial colonoscopy, 15 (32%) had cancer. 16-29% of patients with untreated low-grade dysplasia progressed to DALM, high-grade dysplasia, or cancer. Of patients with indefinite results, 28% progressed to high-grade dysplasia and 9% to cancer, so continued surveillance is essential. The risk of progression to dysplasia was only 2.4% for patients whose initial result was negative, so surveillance could perhaps be less frequent for these patients. **Immediate colectomy is essential for all patients diagnosed with high-grade or low-grade dysplasia.** A diagnosis of dysplasia does not preclude the presence of invasive cancer. We believe that patients should be informed about the limitations of colonoscopic surveillance so that they can take part rationally in decision-making about their management.

PROGRESSI

- **TERAPIA MEDICA** più diffusa ed efficace
- **SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA** più diffusa ed efficace
- **MIGLIORAMENTO DELLE RESEZIONI ENDOSCOPICHE**



CONSEGUENZE

- diminuita l'incidenza di CRC
- **trattamento endoscopico della > lesioni**



STRATEGIA ENDOSCOPICA

SEGNI DI INVASIONE DELLA SOTTOMUCOSA

- **Ila + Ilc**
- nodularità **irregolare**, margini indistinti
- **eritema disomogeneo**
- consistenza **dura**
- **sanguinamento** spontaneo, friabilità focale (circoscritta in un'area limitata)
- **disegno** vascolare irregolare/assente, Kudo V

Nelle IBD, specie in fase attiva, un'area depressa, le ulcere, una lesione polipoide, i contorni irregolari, una forma irregolare, una stenosi, un NLS+ non sono sempre indice di malignità.



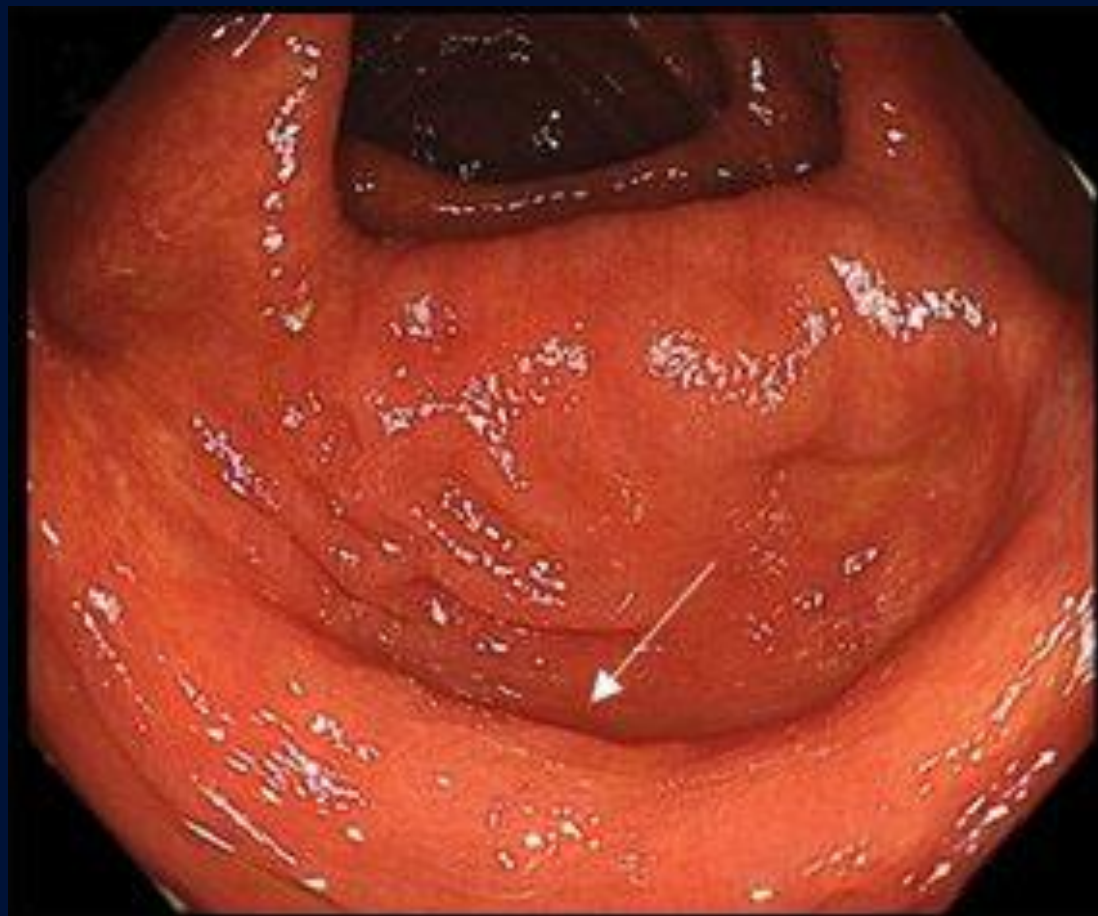
CHE FARE?



E' RESECABILE ENDOSCOPICAMENTE? → IDENTIFICAZIONE DEI MARGINI

INDACO 0.16% (1 f. + 25 cc H2O)



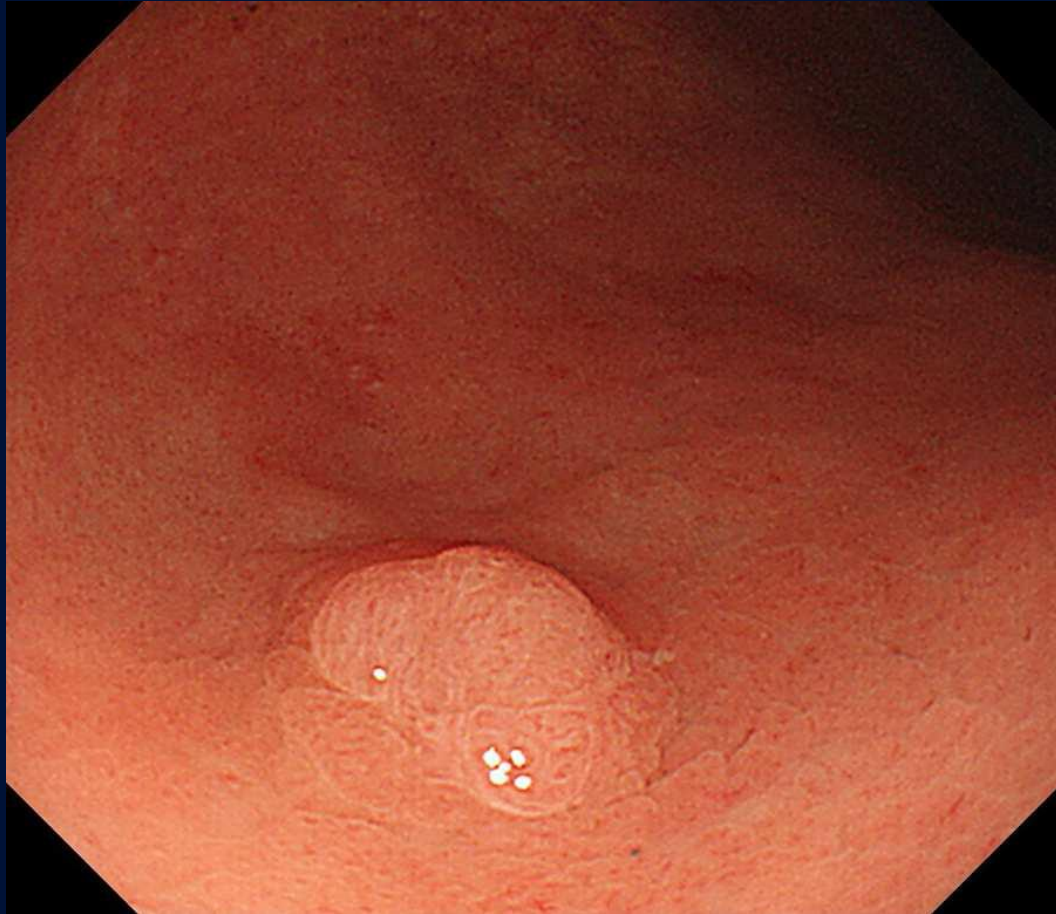




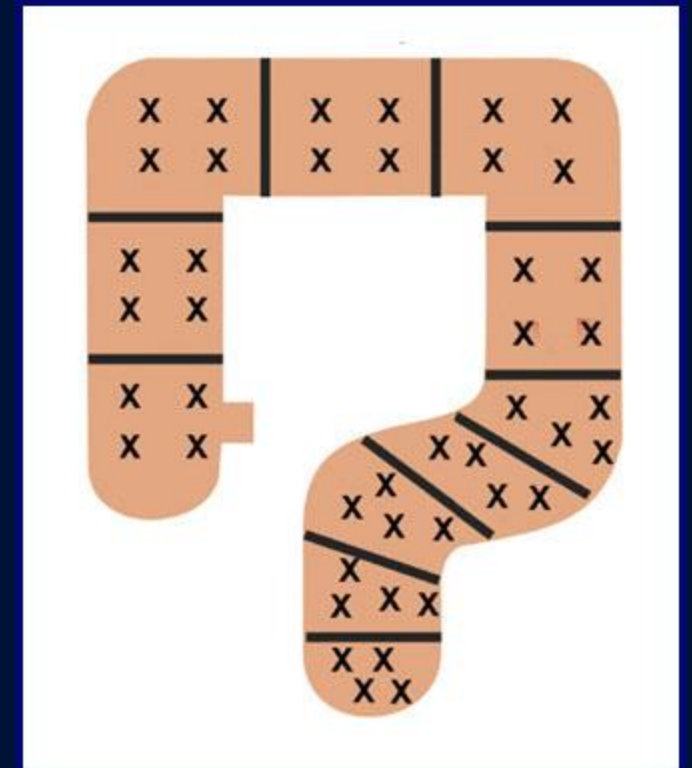
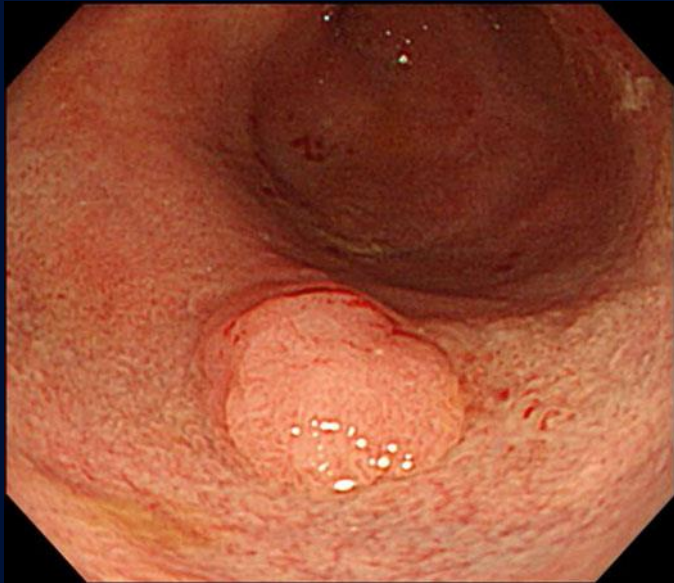
Gordon H et al, ECCO 2023
Statement 3

Patients should be offered surgery when dysplastic lesions cannot be endoscopically resected

**LESIONE DI ASPETTO BENIGNO E CON MARGINI DISTINTI
BIOPSIARE o RESECARE?**



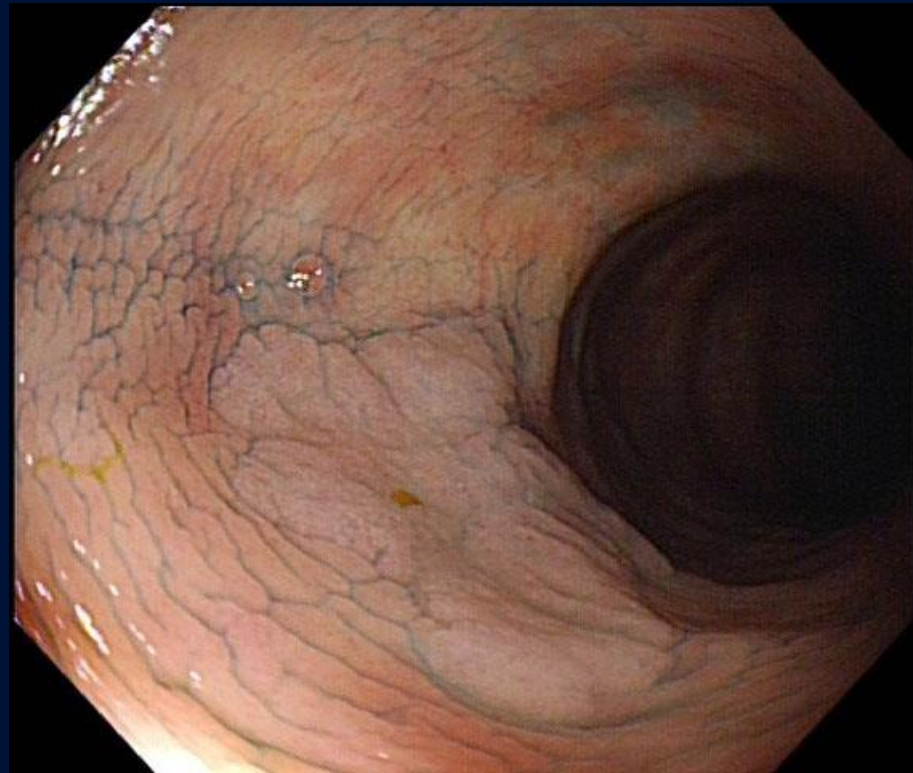
**resezione/bx della lesione
+ bx adiacenti + bx random**



AGA 2021: «mucosal biopsies surrounding a resected lesion are not required unless there are concerns about resection completeness»

**displasia invisibile?
estensione/attività di malattia**

**PERCHE' BIOPSIARE QUESTO TIPO DI LESIONE
INVECE DI RESECARLA?**

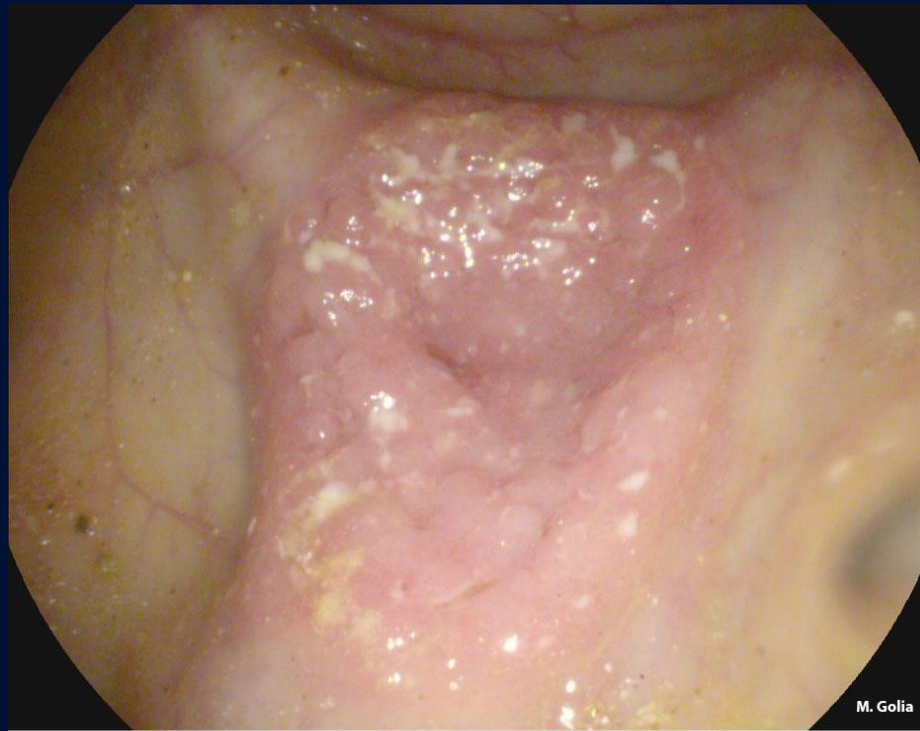


1. NON SONO TUTTE DISPLASIE

lesioni infiammatorie/rigenerative



biopsie: infiammatorio



M. Golia

lesione debolmente rilevata, granulare, del diametro di 1.5 cm, attorno all'orifizio appendicolare. Ist: colite ulcerosa intensamente attiva

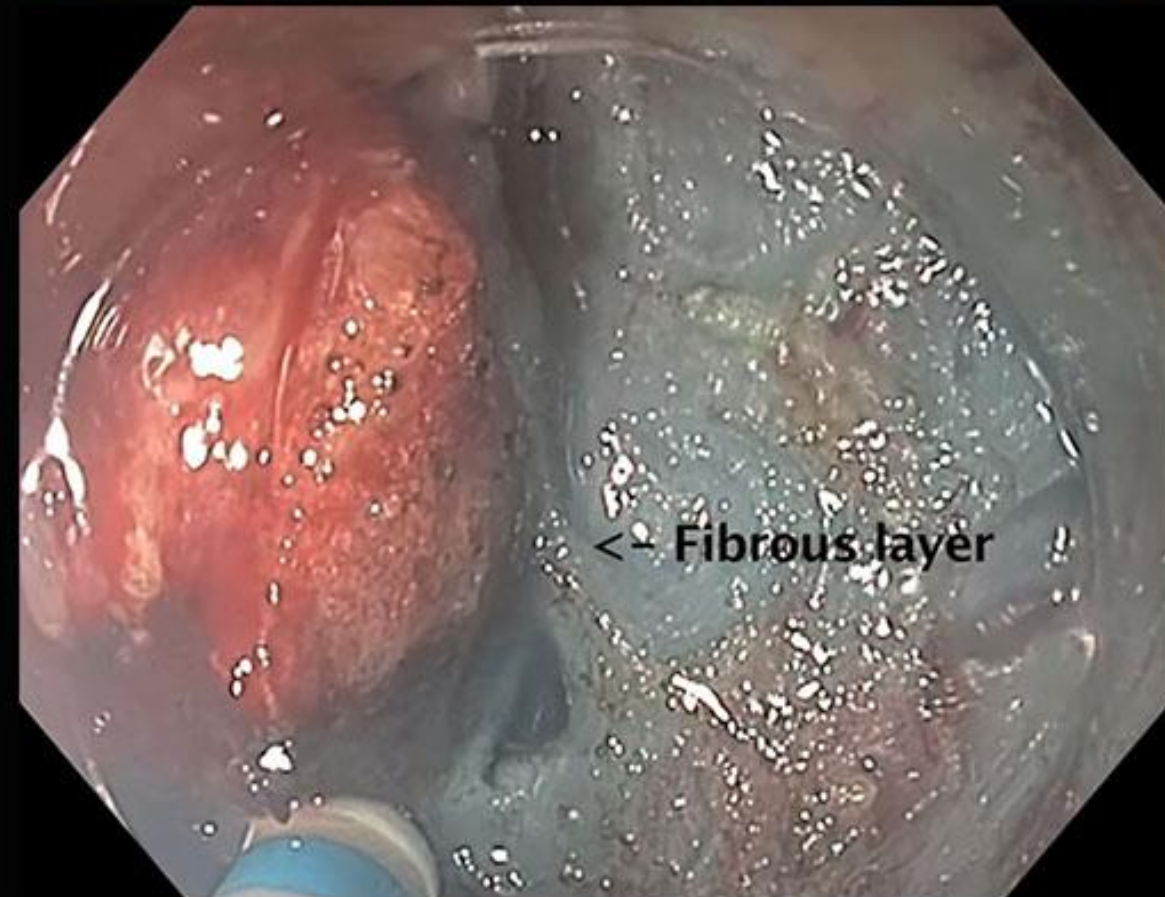
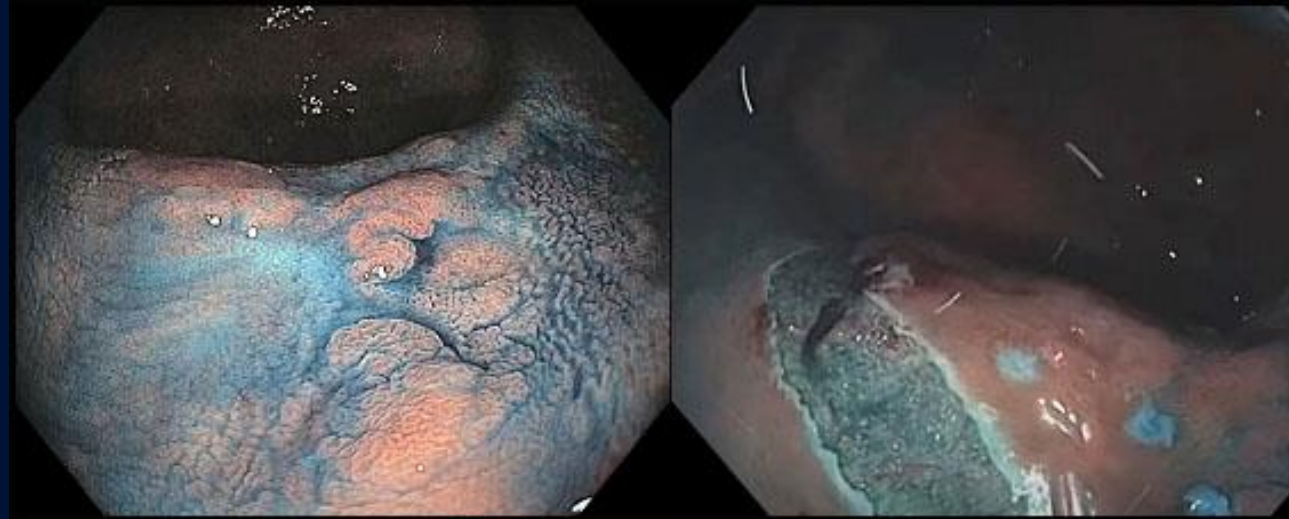


lesione rilevata sigma (blue di met)
ISTO: colite cronica aspecifica inattiva

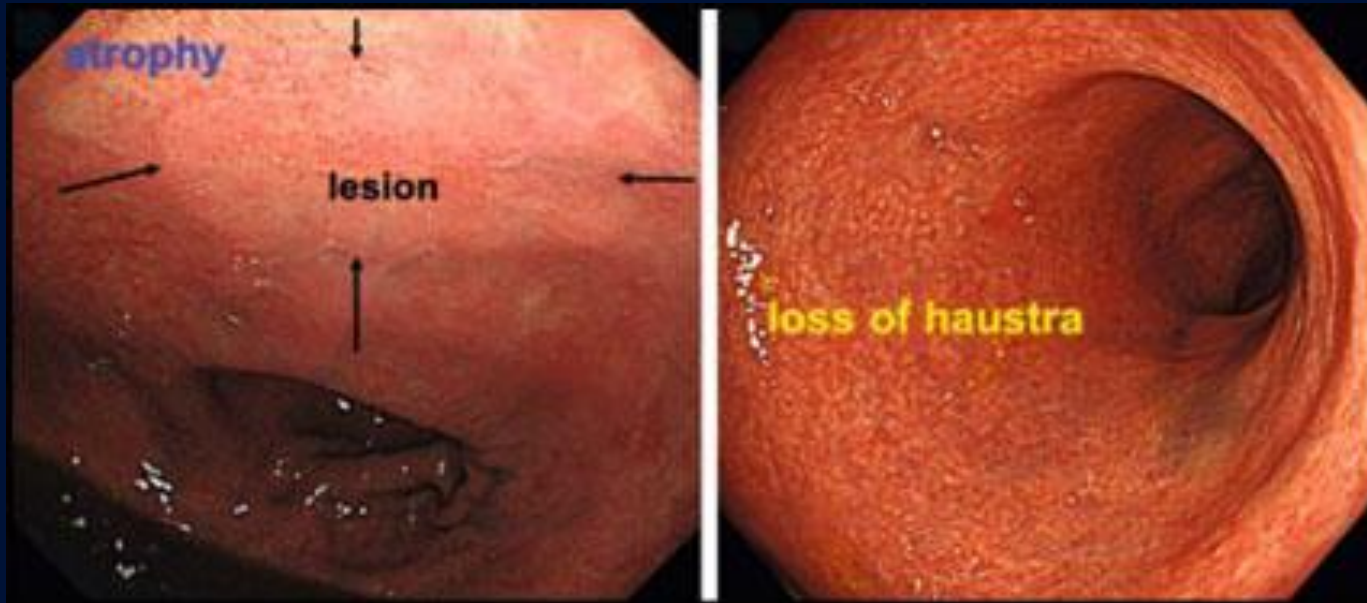
Doctor:Dr_Golia
Date:2011/12/23

2. DIFFICOLTA' DELLE RESEZIONI ENDOSCOPICHE

- lesioni non polipoidi
- margini poco evidenti, fibrosi della sottomucosa



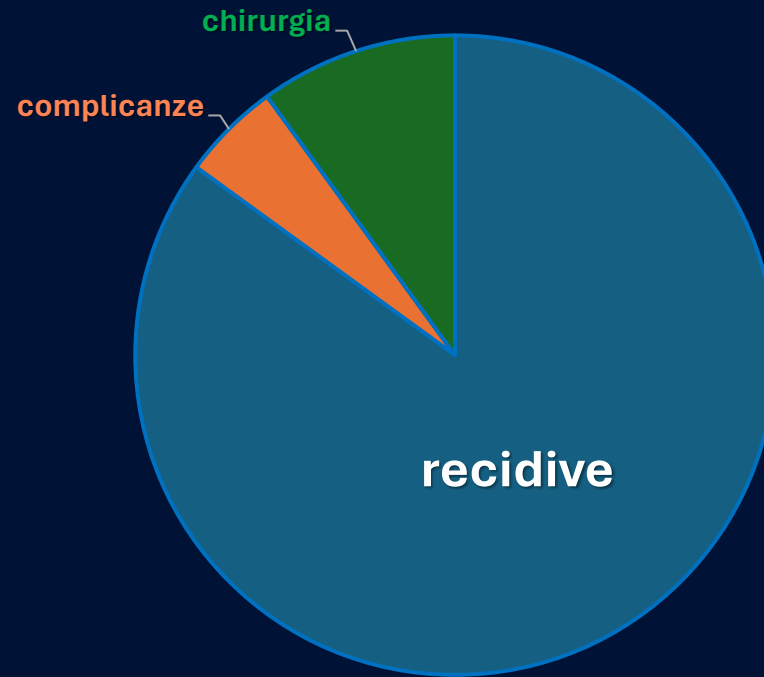
RESEZIONI ENDOSCOPICHE PREVEDIBILMENTE DIFFICILI



3. NECESSITA DEL CONSENSO INFORMATO



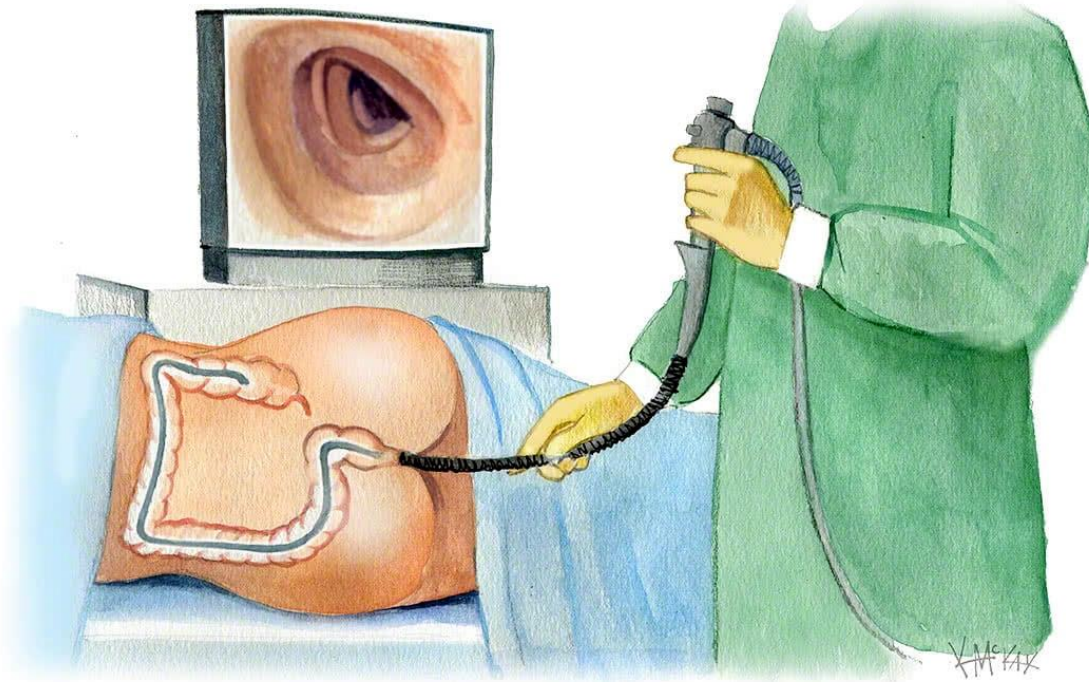
INSUCCESSI



CHIRURGIA per complicanze, CA, recidiva non trattabile endoscopicamente, lesione sincrona «mised»,
(CA nel 14% dei colon resecati per HGD e 3% per LGD), lesione metacrona

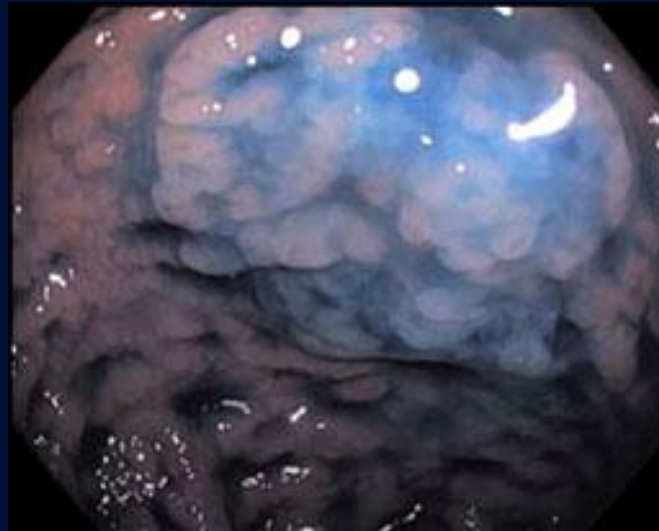
**CONSIGLIARE LA CHIRURGIA SE IL PZ NON ACCETTA GLI INSUCCESSI OPPURE
NON PUÒ/NON VUOLE SOTTOPORSI ALLA SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA**

SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA



CASI CLINICI

DISPLASIA MONOFOCALE VISIBILE E RESECABILE

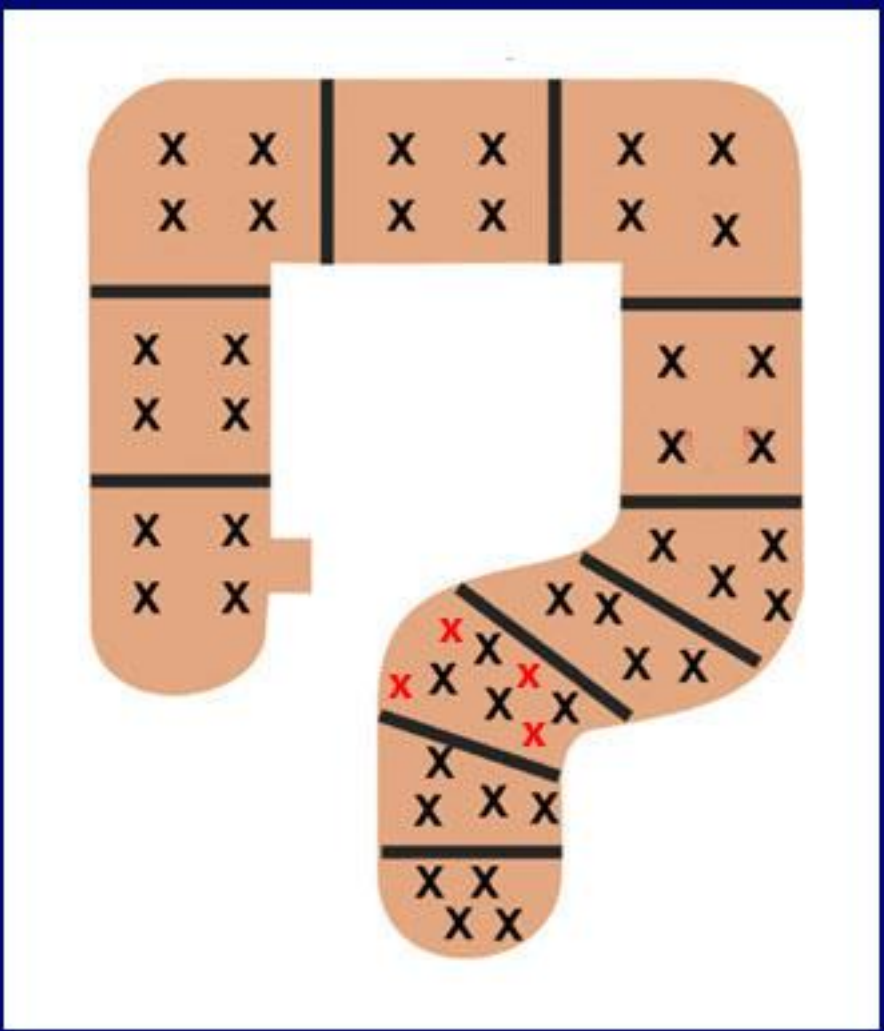


*LA RESEZIONE ENDOSCOPICA, SE FATTIBILE E IN MANI ESPERTE, È DI 1° SCELTA
PER OGNI GRADO DI DISPLASIA (NON DI CARCINOMA INVASIVO)*

ECCO 2023

CS: HGD MONOFOCALE INVISIBILE

2° CS: biopsie numerose nella sede della displasia invisibile + random



**2° CS NEGATIVA, OPPURE CONFERMA HGD INVISIBILE NELLA STESSA SEDE
(HGD MONOFOCALE INVISIBILE)**

COSA FARE?

- 1. COLECTOMIA**
- 2. SORVEGLIANZA**

«persistent unifocal invisible HGD: consider colectomy»

ECCO 2023

	RESEZIONE ENDOSCOPICA	COLECTOMIA
HGD RESECABILE nella stessa sede	+	
TUTTI GLI ALTRI REPERTI <ul style="list-style-type: none">• NEGATIVO per displasia• STESSA SEDE: ogni grado di displasia invisibile, oppure visibile ma non resecabile• ALTRA SEDE: ogni grado di displasia, visibile o invisibile, resecabile o meno		+ <ul style="list-style-type: none">• 14% CA nel pezzo operatorio• rapida evoluzione a CA

CS: LGD MONOFOCALE INVISIBILE

**2° CS: LGD INVISIBILE NELLA STESSA SEDE OPPURE ASSENTE
(LGD MONOFOCALE INVISIBILE)**

COSA FARE?

- 1. COLECTOMIA**
- 2. SORVEGLIANZA**

argomento controverso, soprattutto nel passato, quando nel 33% dei colon resecati per LGD si riscontrava un CA (oggi 3%) → valutazione multidisciplinare, informare il pz di pro/contro

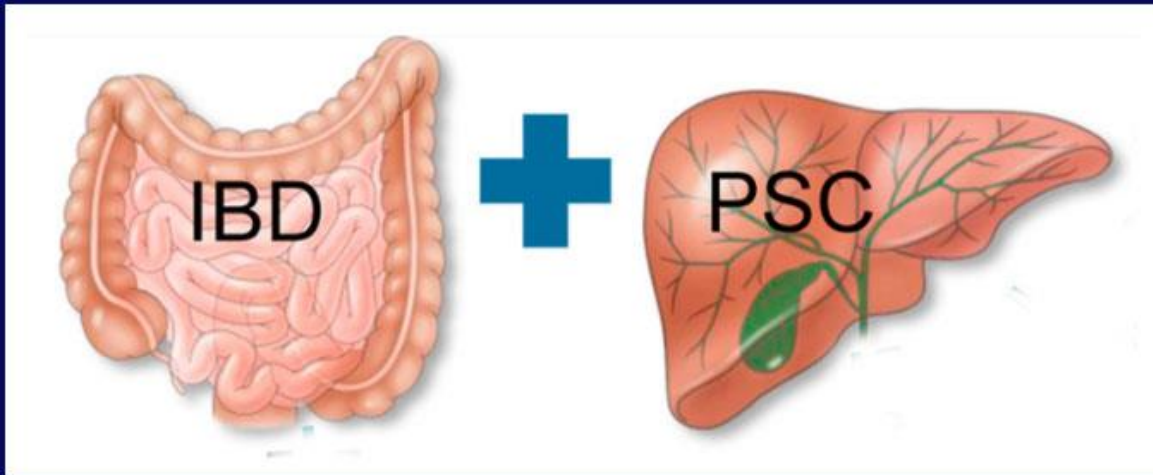
ECCO 2023

«Persistent unifocal invisible LGD: consider intensive DCE (cromoendoscopia) surveillance follow up»

dati recenti: incidenza relativamente bassa di CA nel colon resecato CA (3-11%), e nel FU a 10 aa (8.4%)

DISPLASIA INVISIBILE MONOFOCALE IN PSC

COSA FARE?



la PSC raddoppia il rischio di HGD/CA

HGD → PROCTOCOLECTOMIA TOTALE (rischio di CA in breve tempo)

LGD?

“the detection of LGD or higher-grade pathology should lead to a careful weighting of the pros and cons of more aggressive therapeutic management, including colectomy”

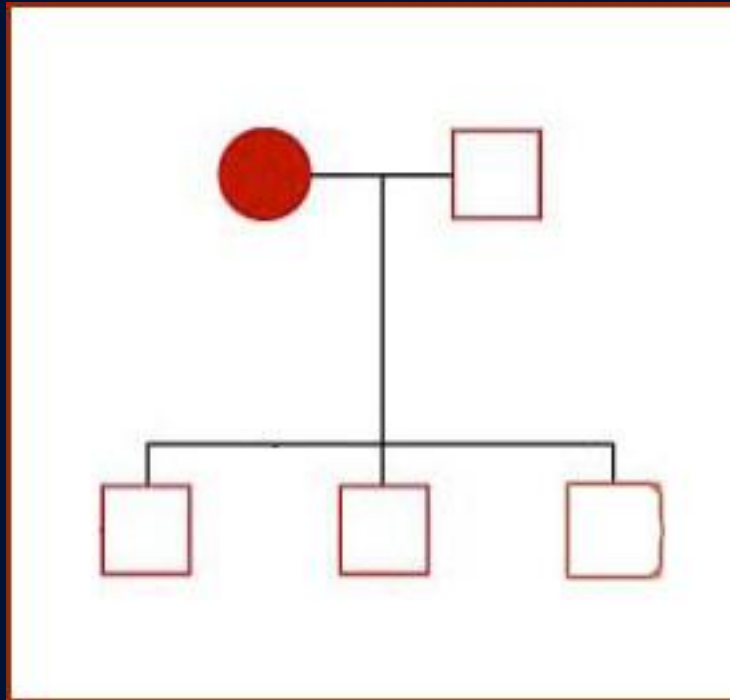
(Shah SC 2018, Mount Sinai H)



LGD INVISIBILE

FAMILIARE 1° GRADO AFFETTO DA CRC PRIMA DEI 50 ANNI

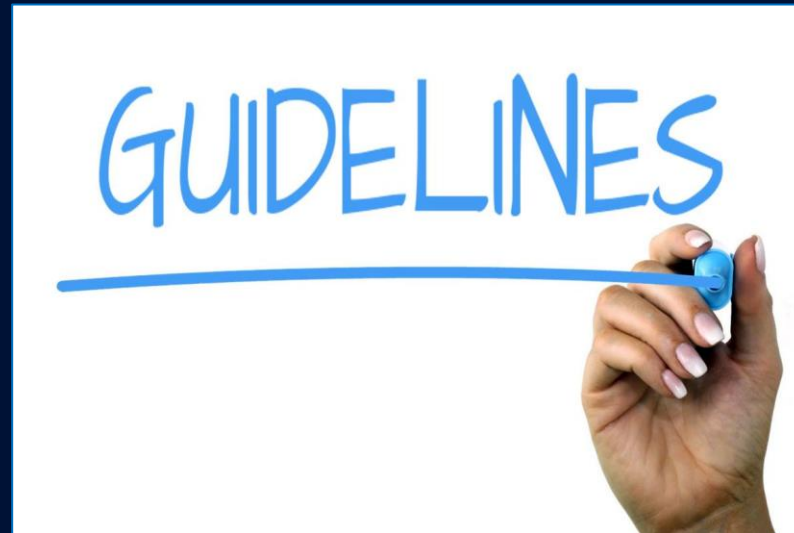
COSA FARE?



colectomia o FU annuale

CS: DISPLASIA INDEFINITA

DISPLASIA INDEFINITA



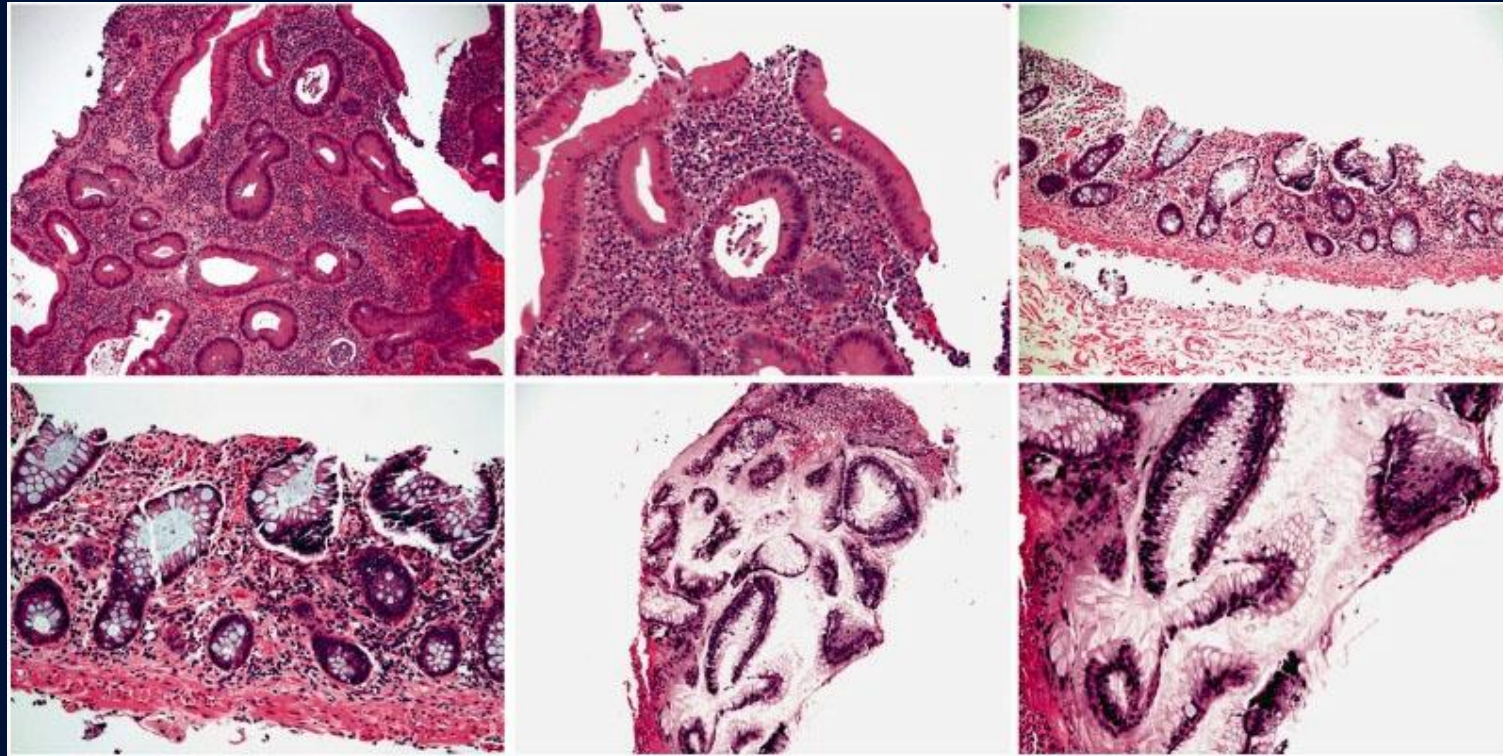
“no clinical guidelines have provided clear recommendations for the management of IND”

AGA 2021 e ACG 2019 non dicono niente

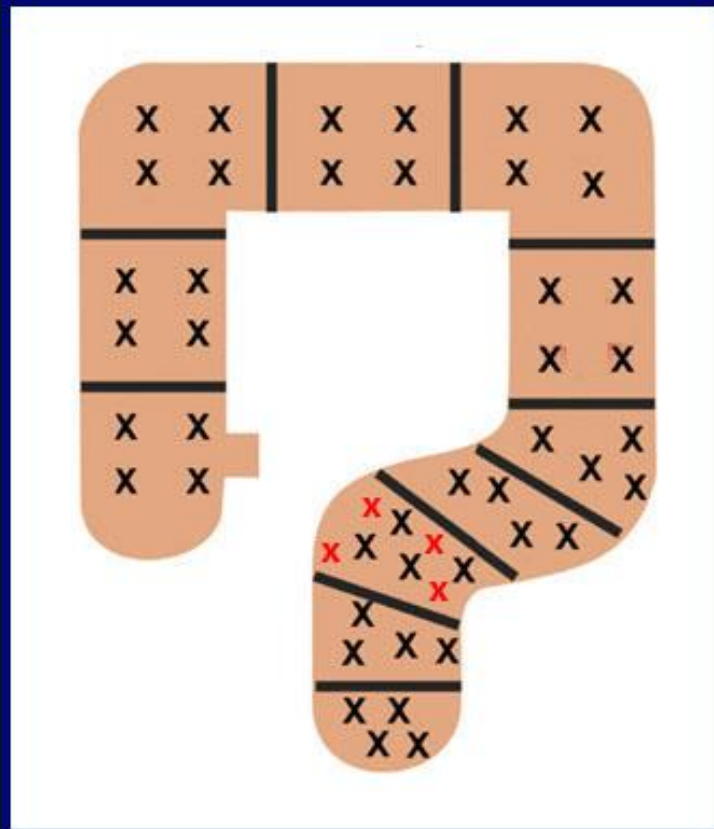
ECCO 2023 dice solo di **curare l'eventuale infiammazione, ripetere una CS con biopsie e fare controlli annuali**

1. atipia reattiva (“**pseudodisplasia**”)

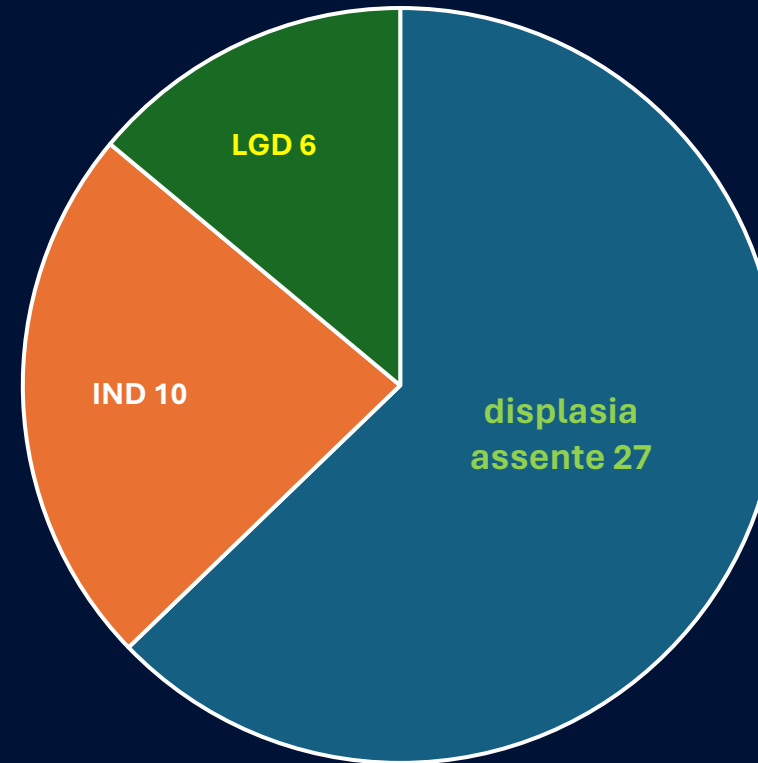
2. “**displasia vera indefinita**”



2° COLONSCOPIA



biopsie (numerose nella sede del 1°
riscontro se lesione resta visibile) + random

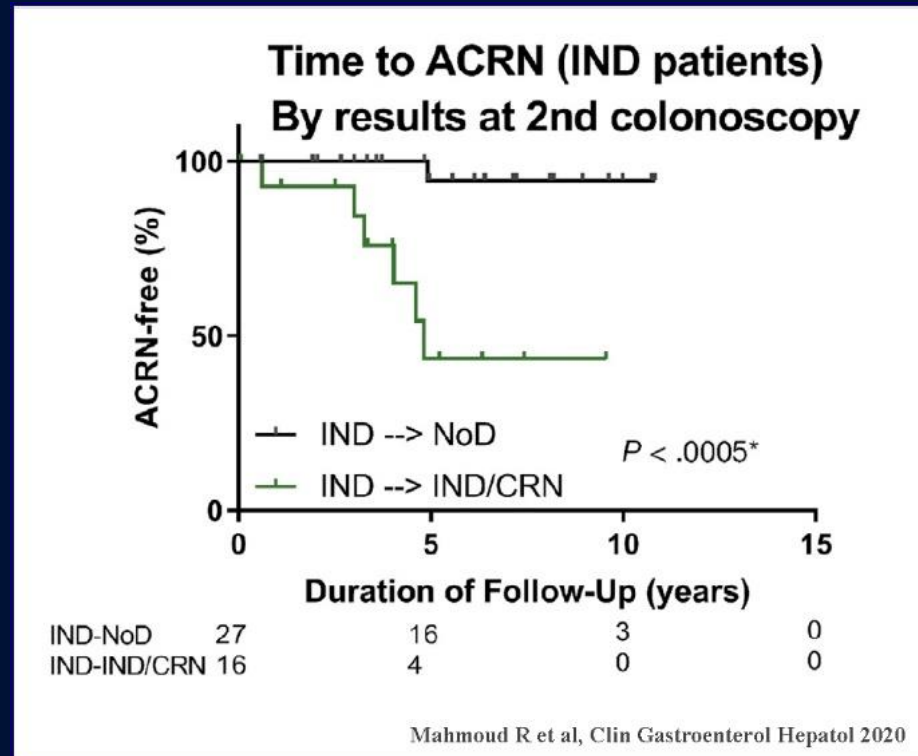


casistica del Mount Sinai 2001-2017 (Mahmoud R, 2020)

2° COLONSCOPIA

NO DISPLASIA: il rischio di sviluppare una displasia è quasi uguale a chi non ha displasia

IND o LGD: rischio > di sviluppare una npl avanzata



DISPLASIA PLURIFOCALILE SINCRONA

1° CS: LGD INVISIBILE MONOFOCALE
2° CS: LGD INVISIBILE IN SEDE DIVERSA

COSA FARE?

- **sorveglianza**
- **colectomia**

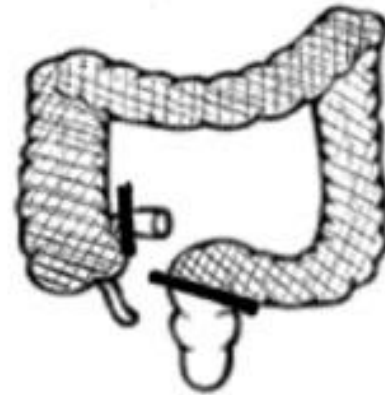
«Surgery should be performed in the majority of patients with multifocal LGD or HGD. In selected cases of colonic lesions with discrete borders, en-bloc endoscopic resection can be considered following multidisciplinary team discussion. If endoscopic resection is undertaken, surveillance should be performed every 3 months for the first year then annually».

ECCO 2023

LESIONE DISPLASICA RESECABILE CON DISPLASIA INVISIBILE ADIACENTE



resezione colica



colectomia subtotale



proctocolectomia totale

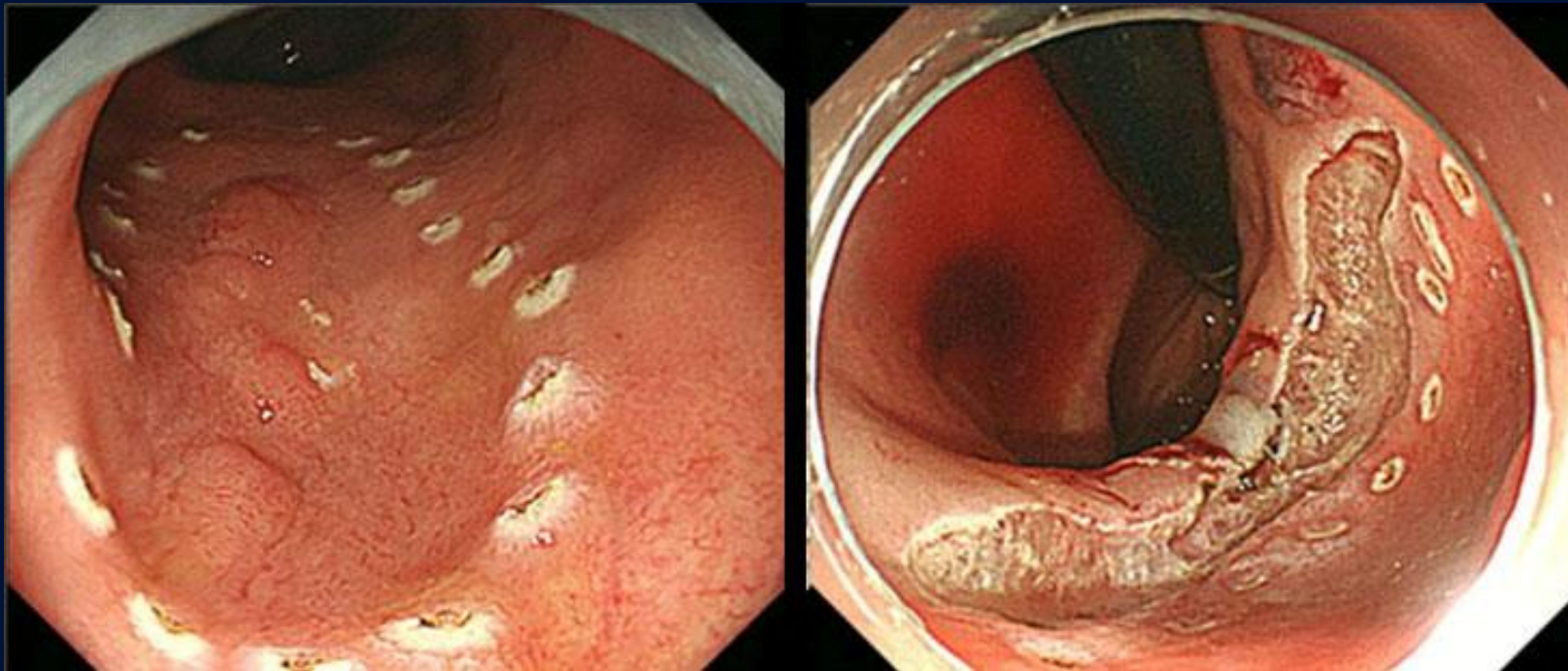
**ASPORTAZIONE ENDOSCOPICA DI POLIPO + BIOPSIE DI LESIONE RESECABILE +
BIOPSIE DELLA MUCOSA ADIACENTE AD ENTRAMBE LE LESIONI**

**ISTOLOGIA: 1) adenoma; mucosa adiacente normale; 2) HGD, mucosa adiacente
con flogosi attiva**

COSA FARE?

- **colectomia**
- **resezione endoscopica della lesione displasica**

resezione endoscopica



**LESIONE DISPLASICA RESECABILE CON DISPLASIA INDEFINITA
NELLA MUCOSA ADIACENTE**

COSA FARE?

resezione endoscopica

→ tatuaggio

→ terapia medica

→ controllo endoscopico-bioptico

DISPLASIA METACRONA

PZ CON PREGRESSA RESEZIONE ENDOSCOPICA DI LGD o HGD

CS DI CONTROLLO: LGD o HGD VISIBILE E RESECABILE

CHE FARE?

- **resezione endoscopica**
- **colectomia**

DISPLASIA PLURIFOCALE METACRONA VISIBILE

Oggigiorno si opta per la resezione endoscopica, se fattibile.

PZ CON PREGRESSA RESEZIONE ENDOSCOPICA DI LGD

CS DI CONTROLLO: LGD INVISIBILE IN ALTRA SEDE

CHE FARE?

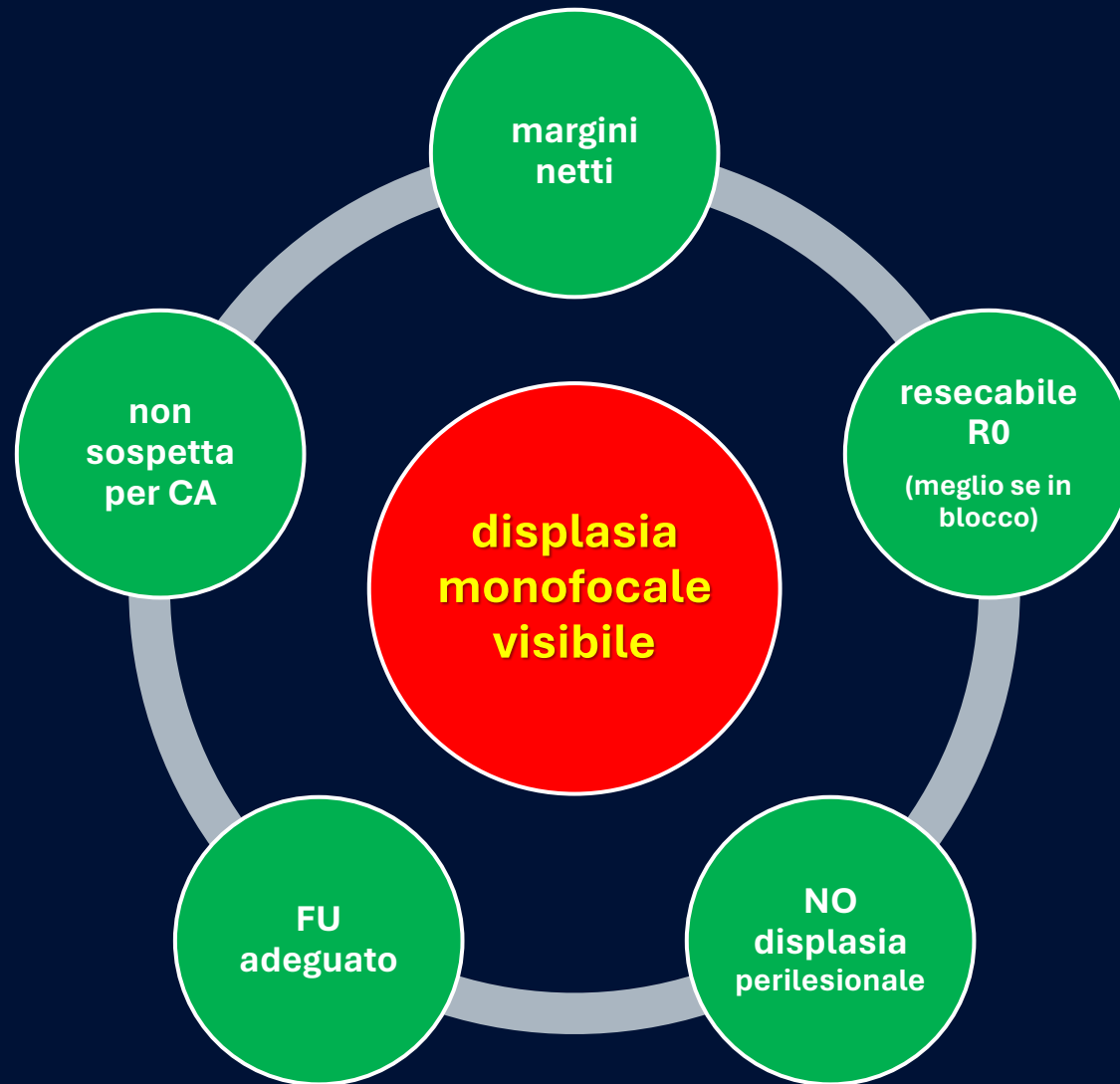
- **colectomia**
- **sorveglianza endoscopica**

“patients with metachronous LGD had **high risk of developing HGD or CRC** Patients with dysplasia with a previous history of any grade of dysplasia should therefore be closely monitored, and **option for colectomy** should be discussed with the patient (Choi CR et al, Am J Gastroenterol 2015) (S. Mark’s H)



DISPLASIA	RESEZIONE ENDOSCOPICA	COLECTOMIA	SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA
MONOFOCALE VISIBILE (LGD-HGD)	margini distinti eccezioni: PSC + HGD, familiare 1° grado?, età giovane?	margini indistinti	
MONOFOCALE INVISIBILE ALLA 1° COLONSCOPIA → 2° CS			
NEGATIVO PER DISPLASIA (visibile, invisibile)		HGD alla 1° endoscopia	LGD alla 1° endoscopia
VISIBILE MONOFOCALE NELLA STESSA SEDE (LGD e HGD)	margini distinti	margini indistinti	
LGD INVISIBILE STESSA SEDE			dopo 3-6 mesi
HGD INVISIBILE NELLA STESSA SEDE		+	
INDEFINITA → TX medica → 2° CS			
NESSUNA DISPLASIA			annuale
DISPLASIA MONOFOCALE VISIBILE (LGD, HGD)	margini distinti	margini indistinti	
PLURIFOCALE SINCRONA (LGD/HGD, visibile/invisibile)	(2 lesioni visibili con margini distinti)	+	
DISPLASIA METACRONA			
MONOFOCALE VISIBILE (LGD, HGD)	margini distinti	margini indistinti	
MONOFOCALE INVISIBILE (HGD; LGD?)		+	(LGD?)

INDICAZIONI DELLE RESEZIONI ENDOSCOPICHE

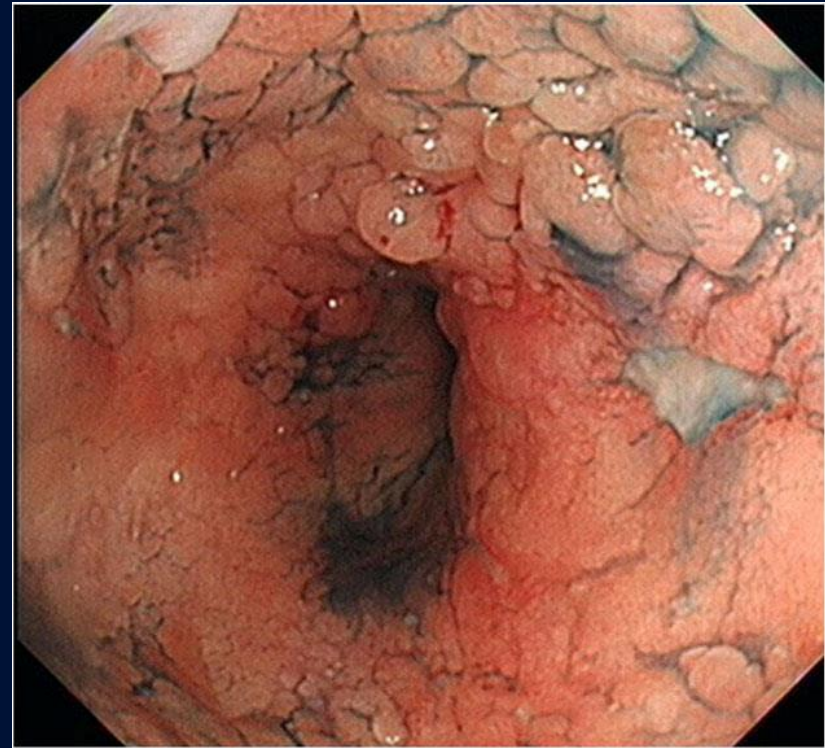


INDICAZIONI CHIRURGICHE (1)

RESEZIONE ENDOSCOPICA NON FATTIBILE

✓ margini indefiniti

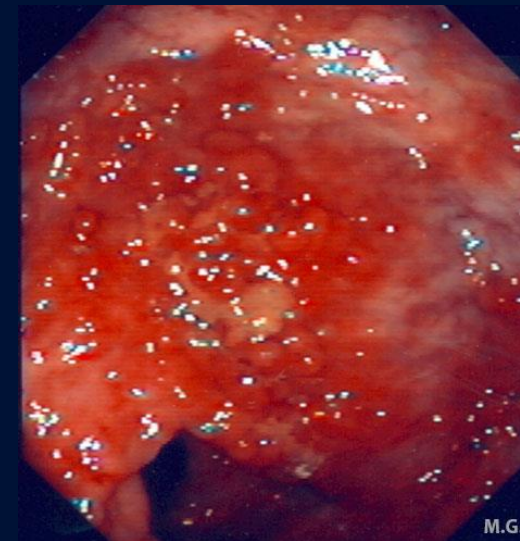
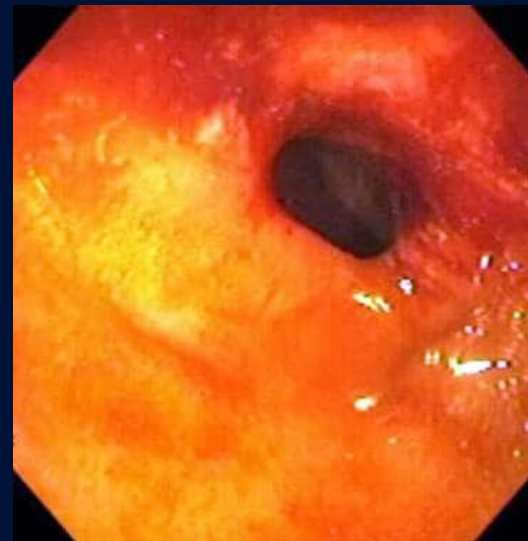
✓ fibrosi



INDICAZIONI CHIRURGICHE (2)

SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA NON FATTIBILE

- ✓ impossibilità/disponibilità del pz
- ✓ soggetti che non riescono a effettuare una preparazione adeguata
- ✓ lesioni che non consentono la sorveglianza endoscopica: stenosi non superabile, (polipi a tappeto)



INDICAZIONI CHIRURGICHE (3)

RISCHIO NEOPLASTICO ELEVATO

- ✓ carcinoma invasivo
- ✓ HGD invisibile
- ✓ displasia multifocale sincrona
- ✓ (LGD metacrona invisibile?)
- ✓ PSC + HGD (LGD?)
- ✓ (familiare 1° grado < 50 aa con CA-CR)
- ✓ (età giovane?)

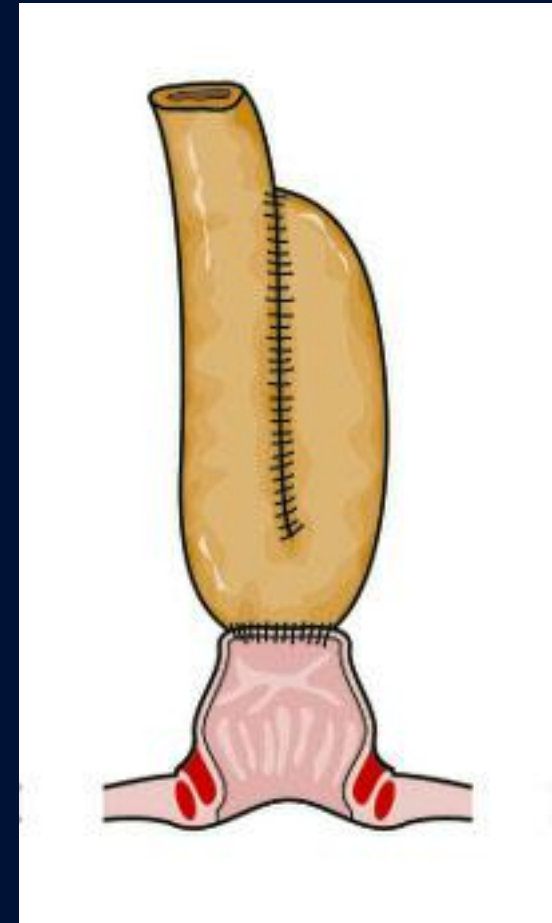


INDICAZIONI CHIRURGICHE (4)

INSUCCESSI/COMPLICANZE DELLE RESEZIONI ENDOSCOPICHE
(nelle recidive molti tentano una ri-resezione)

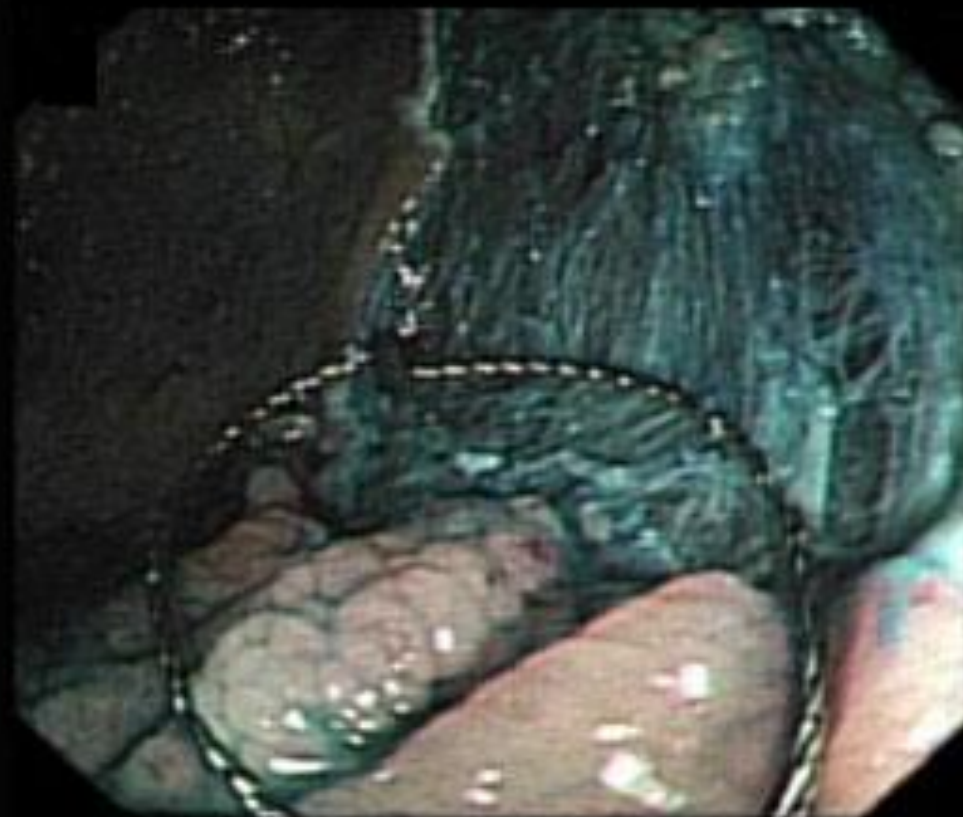
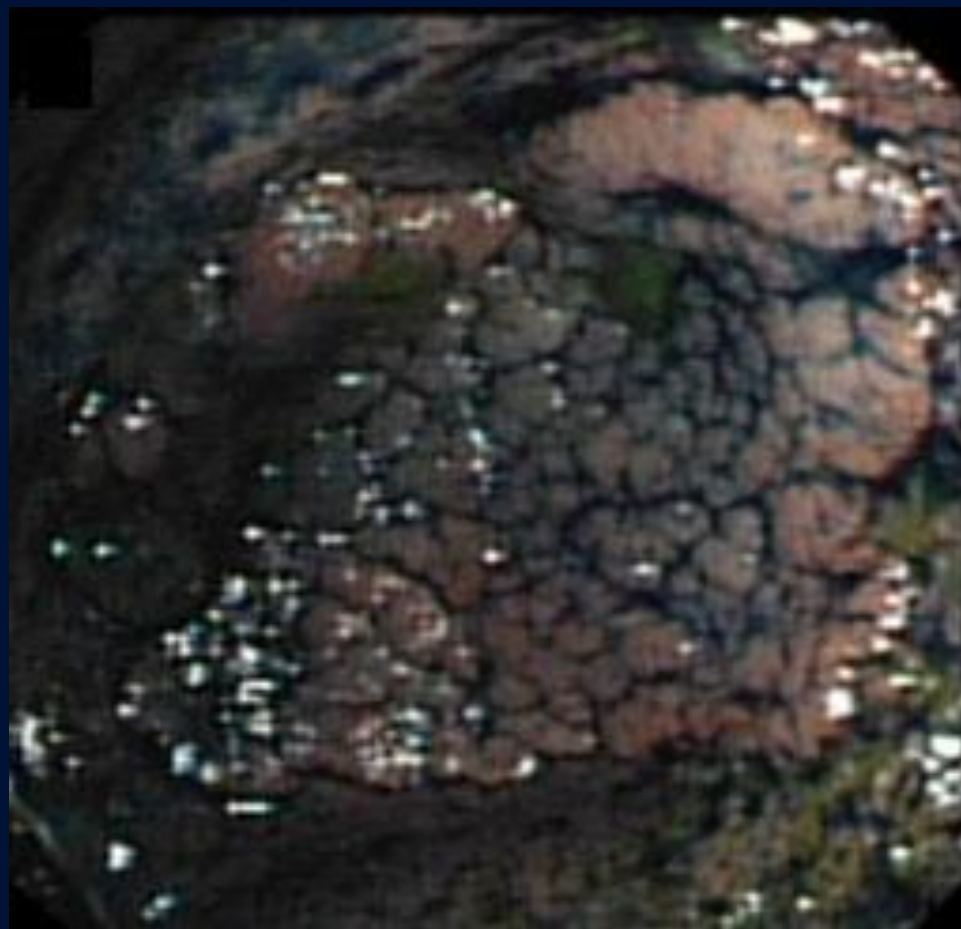
INTOLLERANZA/INSUCCESSO DELLA TERAPIA MEDICA

COMPLICANZE DELL'IBD



TECNICHE DI RESEZIONE

**DISPLASIA MONOFOCALE RESECABILE > 2 cm
EPMR?**



EPMR

- 10-15% recidive
- recidive fibrotiche, difficilmente resecabili
- diagnosi istologica affidabile?



RESEZIONI IN BLOCCO

Statement 3 (ECCO 2023) [EL 2]

Polypoid dysplastic lesions can be treated by endoscopic resection when the lesion can be excised entirely en-bloc ...

“... ideally en bloc resection should be achieved ... However piecemeal may be required in larger lesions, which may hinder histological evaluation and may be associated with increased rates of recurrence”.

AGA 2021: nessuna menzione della en-bloc resection

EMR O ESD?

EMR

LESIONI FINO A 1-2 cm
specie polipoidi

→ EMR PREFERIBILE, SE FATTIBILE
IN BLOCCO e R0: + facile, <
complicanze (ECCO 2023)

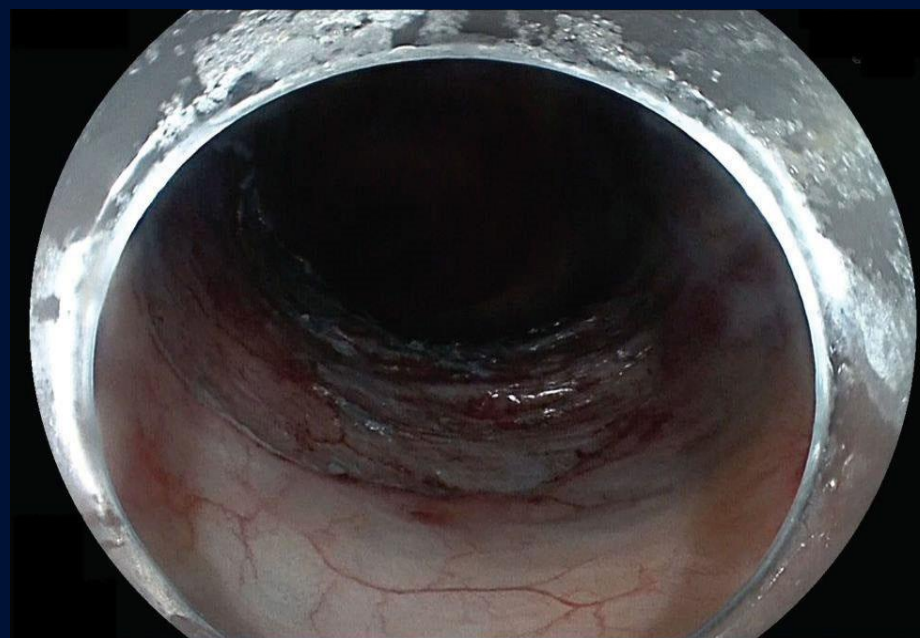
PERO'

la fibrosi può ostacolare la resezione in blocco



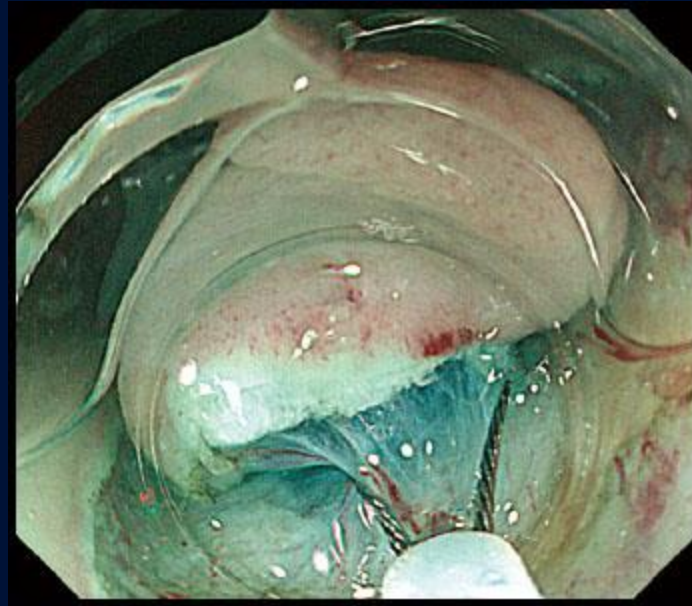
ESD

resezioni in blocco 80-100%, R0 76-80%, recidive 0-22%



base di resezione
(Alkandari et al, J Crohn's Colitis 2019)

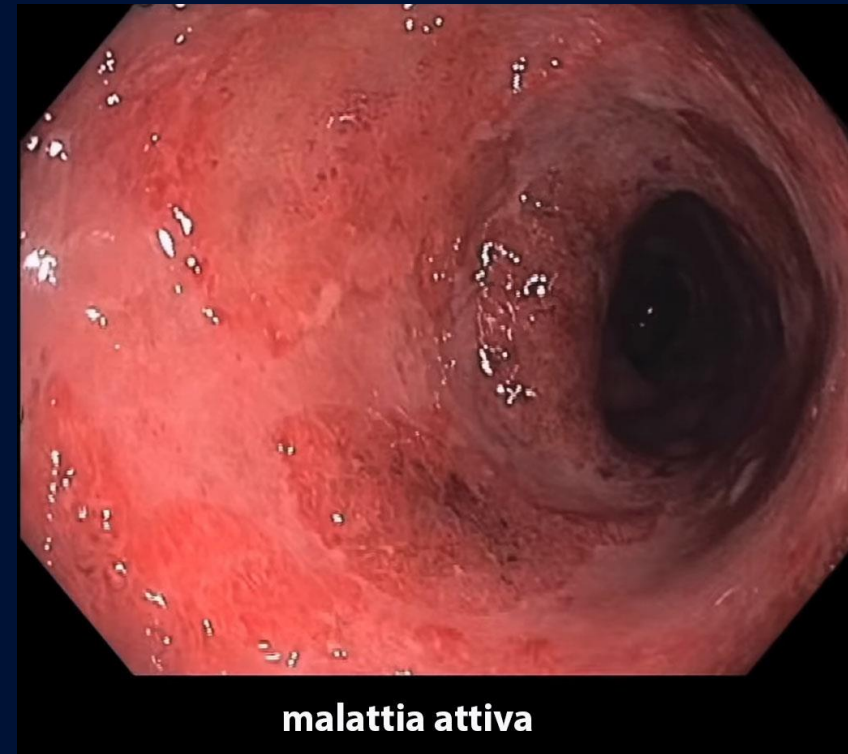
ESD IBRIDA?



**meno efficace dell'ESD, ma più facile
e veloce; < complicanze?**

COME RIDURRE LE COMPLICANZE DELLA RESEZIONE ENDOSCOPICA

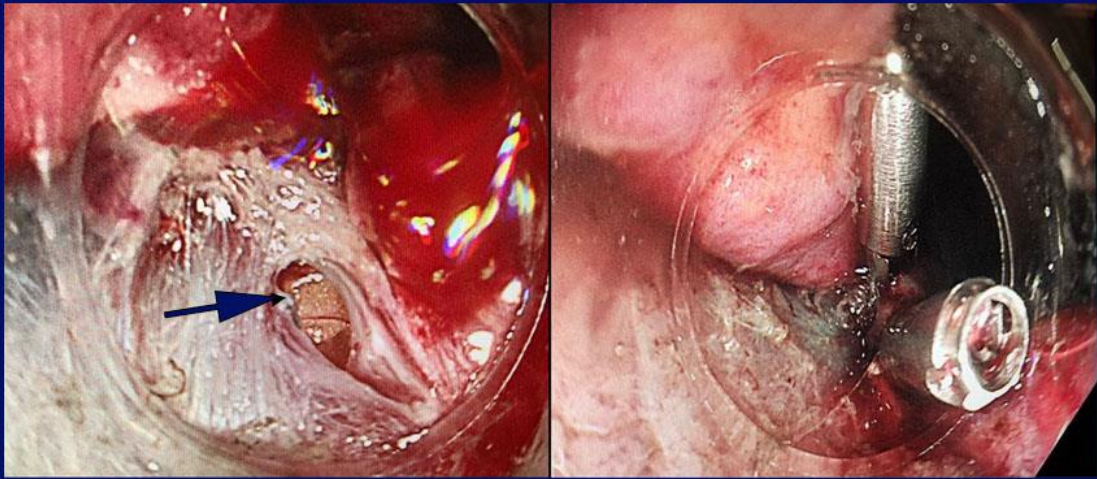
malattia in remissione, pulizia perfetta del colon
no cortisonici sistemici, se possibile



RISULTATI DELLE RESEZIONI ENDOSCOPICHE

COMPLICANZE

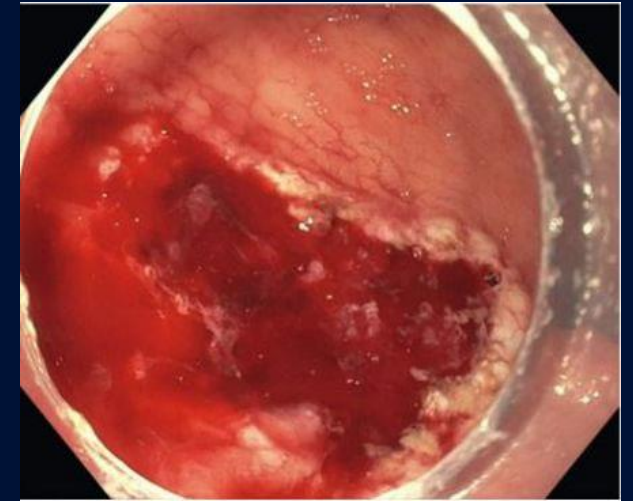
la > trattate endoscopicamente



PERFORAZIONI: 0.8-4%

SANGUINAMENTI: 1.6-9%

MORTALITA': nulla



CA SINCRONO INVISIBILE NELLE COLECTOMIE

(Kabir M, Aliment Pharmacol Ther 2020)

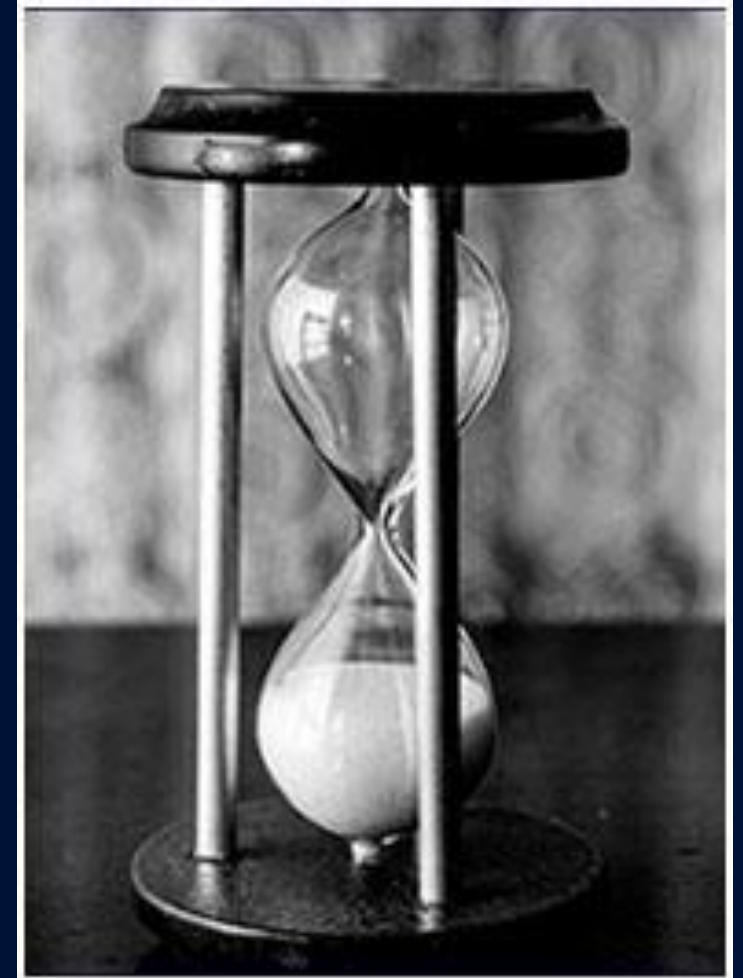
HGD: 14%

LGD: 3%



EFFICACIA

- **SUCCESSO IMMEDIATO:** in blocco 83%, **resezione R0** 74%
- **SUCCESSO A BREVE TERMINE:** **recidive locali** 0-43% (EPMR +++, EMR in blocco ++, ESD +), la > ritrattate endoscopicamente
- **SUCCESSO A LUNGO TERMINE?**
FU inadeguati per dimostrare un **vantaggio oncologico** e di **QoL**; quanti effettivamente evitano il cancro e la colectomia (per qualsiasi motivo)?



RISCHIO DI NEOPLASIA AVANZATA (HGD/CA)

✓ IBD SENZA DI DISPLASIA: **HGD-CA 0.4%/anno**

✓ pregressa LGD: **8.5% CA a 10 aa**

✓ pregressa HGD: **24% CA a 10 aa**

LESIONI METACRONE: FATTORI DI RISCHIO

- infiammazione moderata o severa
- lesione > 1 cm
- displasia multifocale
- PSC
- familiarità 1° grado, specie < 50 anni
- età giovane



CHIRURGIA DOPO RESEZIONE ENDOSCOPICA: 7-10%

CAUSE

- **complicanze**
- **CA nel resecato**
- **ricidiva**
- **lesioni metacrone**
- **progressione della IBD**



ECCO 2023

Screening colonoscopy should be offered to all IBD patients **8 years** after symptom onset*

Lower risk

colite estesa con
infiammazione endoscopica
o istologica minima

colite sx con infiammazione
lieve/moderata o minima

Intermediate risk

colite estesa con
infiammazione endoscopica
o istologica moderata

CA-CR dopo 50 aa
in familiare 1° grado

High risk

colite estesa con
infiammazione endoscopica
o istologica severa

displasia o stenosi nei 5 anni
precedenti

PSC (anche trapiantati)

CA-CR < 50 aa
in familiare 1° grado

Consider additional risk factors, such as age at diagnosis and male gender
When possible, surveillance colonoscopy should be performed during remission
DCE, VCE, or HD-WLE**** should be performed, with targeted biopsies