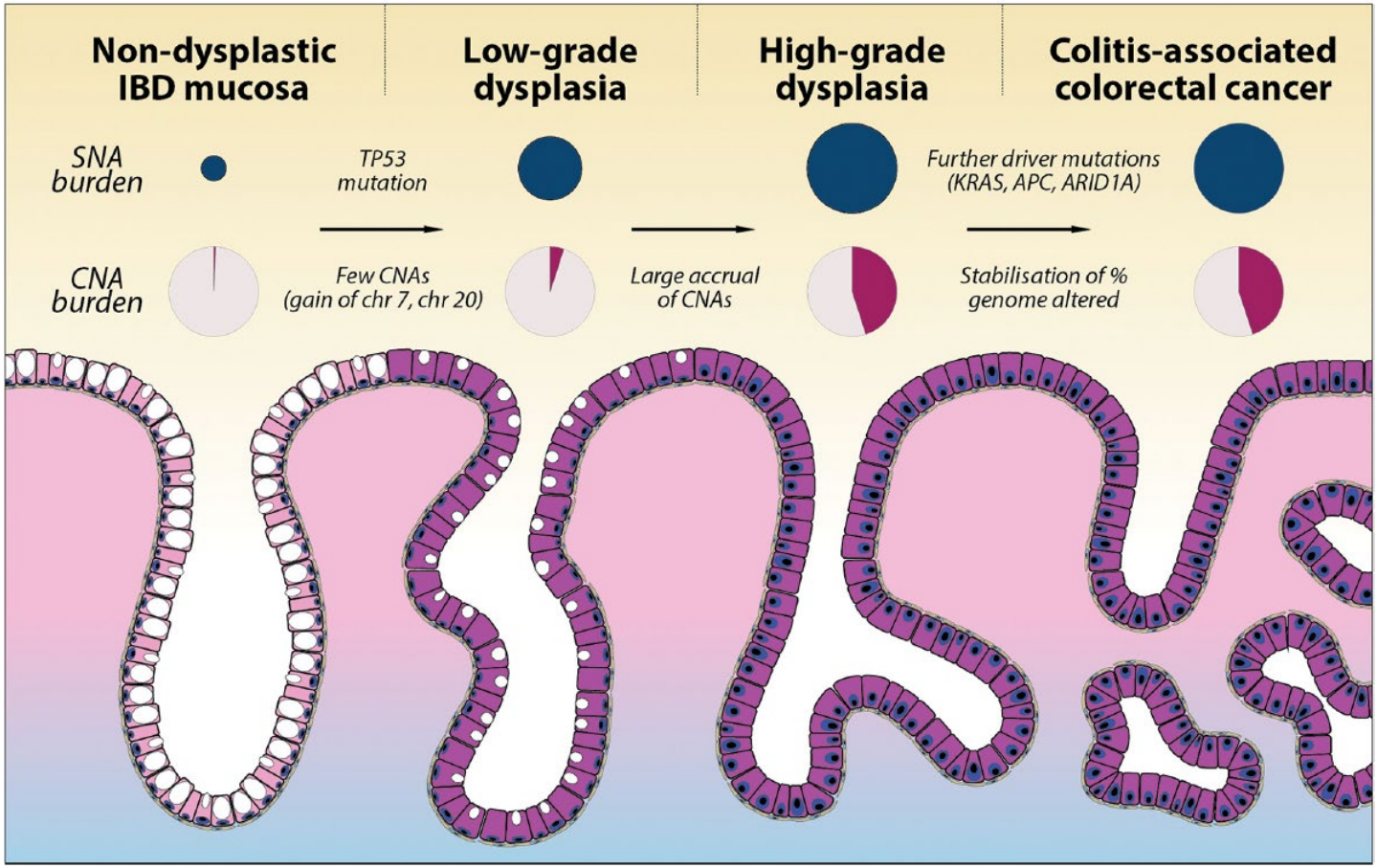
15η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ

Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής

Λάθη σε ασθενή με ΙΦΝΕ και δυσπλασία

Κουτσουνάς Ιωάννης MD, PhD, FEBGH
Γαστρεντερολόγος
Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ

Παθοφυσιολογία δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ



- *LGD δυσπλασία σε IBD => RR=9 για ανάπτυξη HGD/ΚΠΕ (6% σε 5 έτη) έναντι RR=1.8 σε σποραδικά LGD αδενώματα*

Baker et al., Gut 2019

ΙΦΝΕ & ΚΠΕ

Ελκώδης κολίτιδα

•Αύξηση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ σε μακρά ιστάμενη ΕΚ (διάρκεια συμπτωμάτων > 8 έτη) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

(Yashiro et al. WJG 2014)

• Αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ 18% μετά από 30 χρόνια νόσου

(Eaden et al., Gut 2001)

• Από νεότερα δεδομένα 1% στα 10 έτη, 3% στα 20 έτη και 7% στα 30 έτη

(Selinger et al., Clin Gastro Hepatol 2014)

N. Crohn

• Λιγότερο σαφή δεδομένα

• *Crohn κολίτιδα*, *PSC*, διάρκεια νόσου > 8 έτη, διάγνωση νόσου < 40 ετών *(HR 1.4)*

• Μεγαλύτερη θνητότητα από ΚΠΕ σε ασθενείς με Crohn σε σχέση με υγιή πληθυσμό

(Olen et al., Lancet Gastro Hepatol 2020)

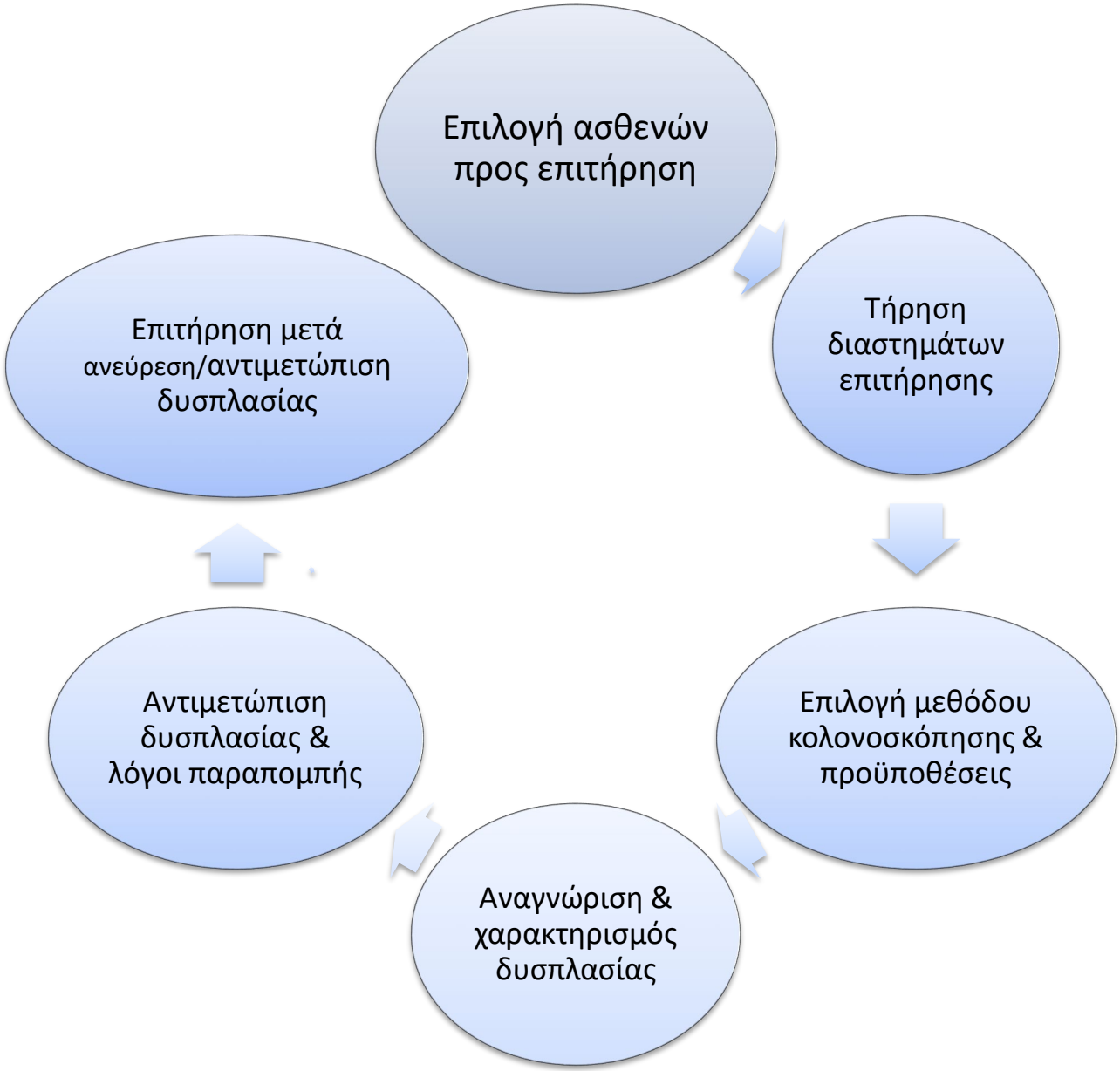
Στρατηγική επιτήρησης
Ο ρόλος της κολονοσκόπησης

ECCO statement 8C

Surveillance colonoscopy may permit earlier detection of colorectal cancer with a corresponding improved prognosis [EL 3]

- Πρώιμη ανίχνευση δυσπλασίας & ΚΠΕ
- ⬇ επίπτωσης ΚΠΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
- ⬆ συνολικής επιβίωσης (5-year OS 89% vs 70%, p=0.001)

Hata et al., Am J of Gastroenterol 2019)


Επιλογή ασθενών προς επιτήρηση
Τήρηση διαστημάτων επιτήρησης
Επιλογή μεθόδου κολονοσκόπησης & προϋποθέσεις
Αναγνώριση & χαρακτηρισμός δυσπλασίας
Αντιμετώπιση δυσπλασίας & λόγοι παραπομπής
Επιτήρηση μετά ανεύρεση/αντιμετώπιση δυσπλασίας

Επιλογή ασθενών & τήρηση διαστημάτων επιτήρησης

Στρατηγική επιτήρησης
Πότε ξεκινάμε & πώς συνεχίζουμε;

- Σε *ΕΚ* και *Crohn κολίτιδα*: στα 8 έτη (εκτός από ορθίτιδα)

Lower risk	Extensive colitis with mild endoscopic or histological inflammation Colitis affecting <50% of the colon	Every 5 years
Intermediate risk	Extensive colitis with mild endoscopic or histological inflammation [or both] CRC in a first-degree relative older than 50 years	Every 2–3 years
Higher risk	Extensive colitis with moderate-to-severe endoscopic or histological inflammation [or both] CRC in a first-degree relative younger than 50 years History of PSC [included post-OLT] Stricture in past 5 years Dysplasia in the past 5 years in a patient who declines surgery	Yearly

ECCO 2018, JCC 2019

Στρατηγική επιτήρησης
Πότε ξεκινάμε & πώς συνεχίζουμε;

Επιτήρηση pouch μετά πρωκτο-κολεκτομή & IPAA

- Έλεγχος 1 έτος μετά το χειρουργείο και επιτήρηση βάσει παραγόντων κινδύνου

AGA[3]	2010	N/A	N/A	No recommendations
BSG[1]	2010	Yes	High risk: previous rectal dysplasia, dysplasia/cancer at the time of pouch surgery, primary sclerosing cholangitis, type C pouch mucosa[a]	Yearly
			Low risk: absence of high-risk factors	5-yearly
ASGE[4]	2015	Yes	Highest risk: - History of dysplasia or cancer.	Yearly surveil-lance should be considered
			High risk: primary sclerosing cholangitis, type C pouch mucosa,[a] refractory pouchitis	Yearly surveillance may be considered
			Other patients	No recommendations
ECCO[2]	2015	Yes	High risk: dysplasia/cancer at the time of pouch surgery, primary sclerosing cholangitis, type C pouch mucosa[a] unremitting pouchitis	Yearly
			Absence of high-risk factors	No evidence that supports routine surveillance

(Samaan et al., JCC 2019)

Στρατηγική επιτήρησης
Πότε ξεκινάμε & πώς συνεχίζουμε;

❖ Επιτήρηση ορθικού κολοβώματος μετά υφολική κολεκτομή σε N. Crohn

(Hove et et al., Inflamm Bowel Dis 2019)

❖ Επιτήρηση ορθού σε εμμένουσα περιεδρική προσβολή σε N. Crohn

(Beaugerie et al., Clin Gastr Hep 2018)

- Έλλειψη κατευθυντήριων οδηγιών
- Εξατομίκευση, εκτίμηση παραγόντων κινδύνου *(παρουσία φλεγμονής, στένωση, ιστορικό δυσπλασίας/ΚΠΕ)*

Λάθη στην επιλογή ασθενών & τήρηση διαστημάτων επιτήρησης

- ✓ *Η διάρκεια 8 ετών αφορά την έναρξη των συμπτωμάτων (όχι τη διάγνωση)*
- ✓ *Crohn κολίτιδα επιτήρηση όπως ΕΚ*
- ✓ *Κριτήριο για τον καθορισμό έναρξης & συνέχισης της επιτήρησης η μέγιστη έκταση της νόσου ιστολογική ή ενδοσκοπική (προ έναρξης θεραπείας)*
- ✓ *Προσοχή στην τήρηση σωστών διαστημάτων βάσει παραγόντων κινδύνου*

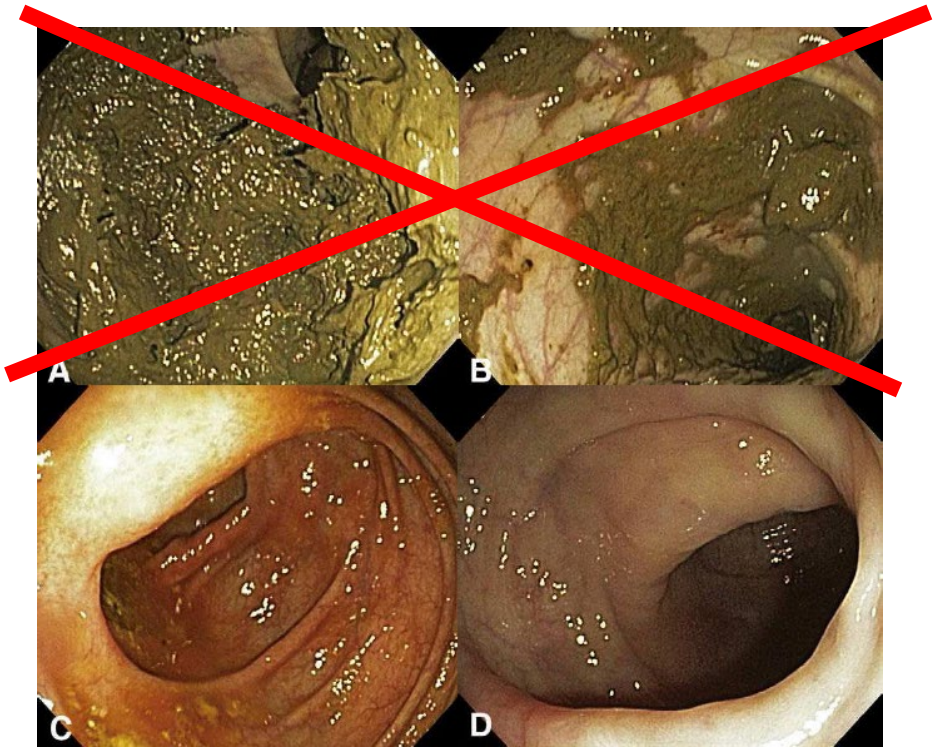
  (κίνδυνοι από άσκοπες ενδοσκοπήσεις vs έγκαιρη ανίχνευση δυσπλασίας)

- ✓ *Ετήσια επιτήρηση σε διάγνωση PSC ακόμα και μετά μεταμόσχευση ήπατος*
- ✓ *Ετήσια επιτήρηση σε ιστορικό στένωσης και μετά τη χειρουργική επέμβαση για 5 έτη*

Προϋποθέσεις επιτήρησης & επιλογή κατάλληλης μεθόδου

Ποιότητα προετοιμασίας στην κολονοσκόπηση επιτήρησης

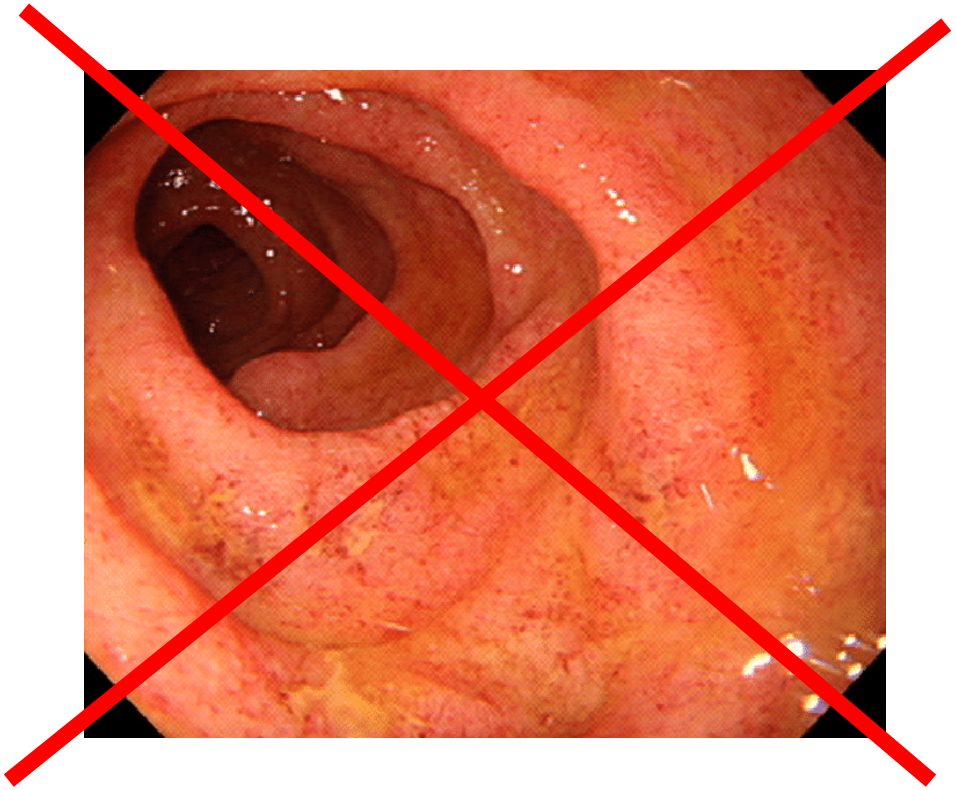
Boston Bowel Preparation Scale (BBPS)

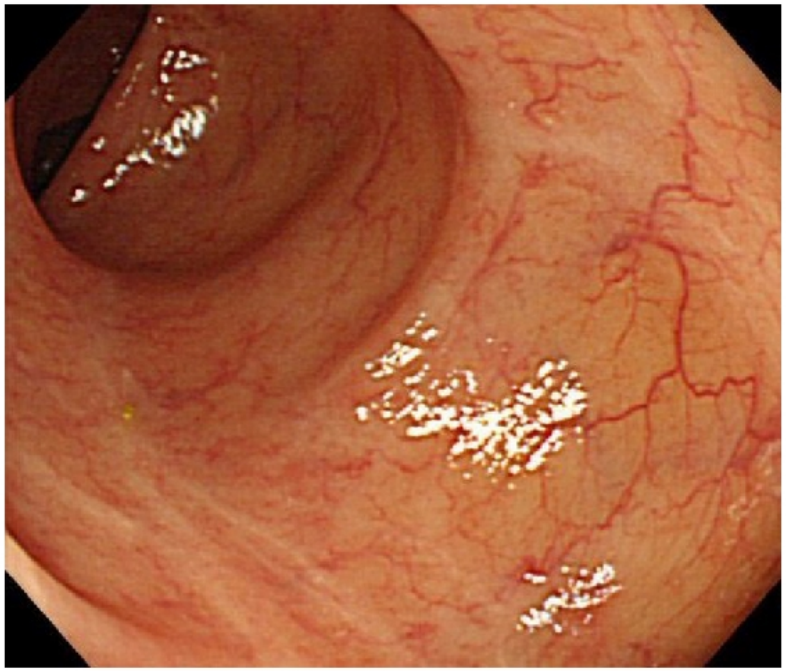


✓ Στόχος: BBPS ≥ 6

(Lai et al., GIE 2009)

Νόσος σε ύφεση





(SCENIC consensus 2015)

Επιλογή μεθόδου

Statement 3.6.6. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]

Surveillance colonoscopy should take into account local expertise. Chromoendoscopy with targeted biopsies has been shown to increase dysplasia detection rate [EL2]. White-light endoscopy is less accurate. If white-light endoscopy is used, random biopsies [quadrantic biopsies every 10 cm] and targeted biopsies of any visible lesion should be performed [EL3]. High-definition endoscopy should be used if available [EL2]

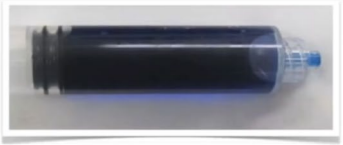
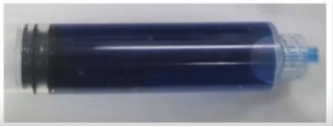
✓ Η χρωμοενδοσκόπηση υπερτερεί της συμβατικής ενδοσκόπησης λευκού φωτός στην ανίχνευση της δυσπλασίας, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται HD εξοπλισμός

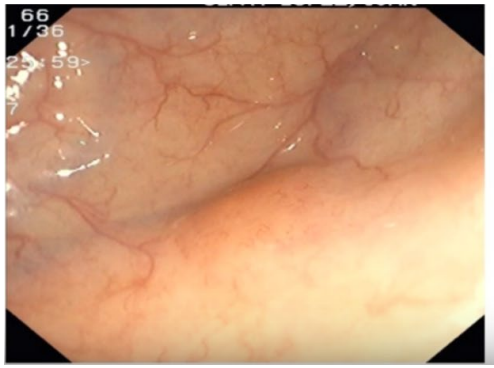
(Kiesslich et al. Gastroenterology 2007, Marion et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2016, Carballal et al., Gut 2017)

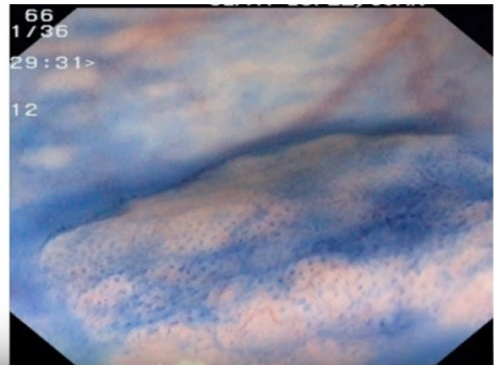
✓ Η χρήση εξοπλισμού HD υπερτερεί του συμβατικού εξοπλισμού (ενδοσκόπηση λευκού φωτός)

(Subramanian et al., Inflamm Bowel Dis 2013)

Χρωμοενδοσκόπηση

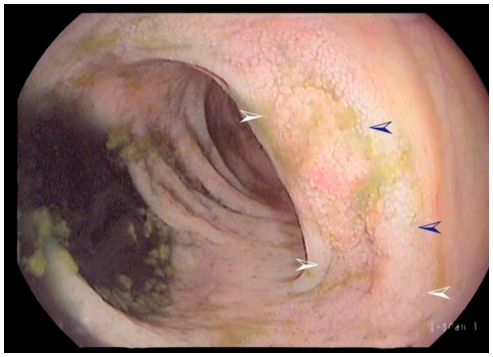
Purpose of IEE	Mixture	Depth of blue
Detection	2 Ampules with 250cc of water	
Detailed viewing	1 Ampule with 25cc of water	
Submucosal injection	10 Drops with 100cc of saline	

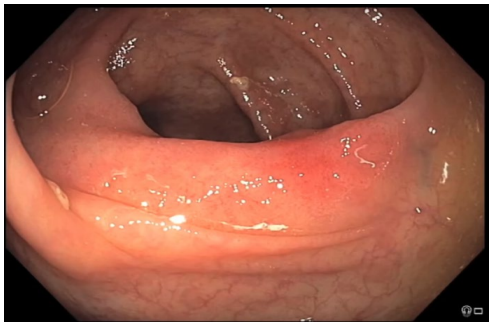


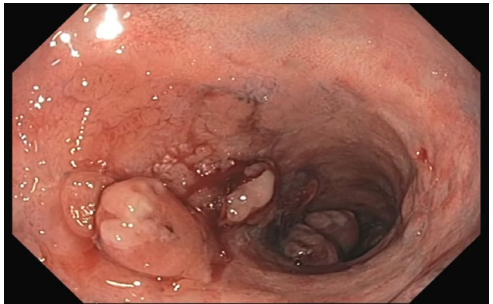


Χρωμοενδοσκόπηση

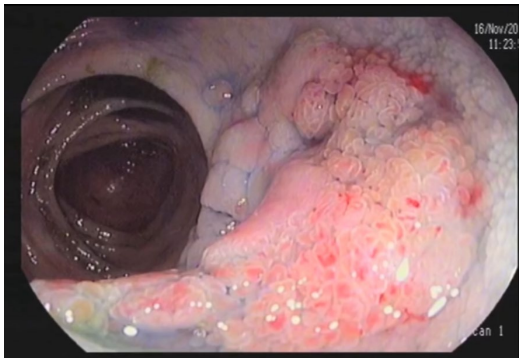
Πριν τη χρώση

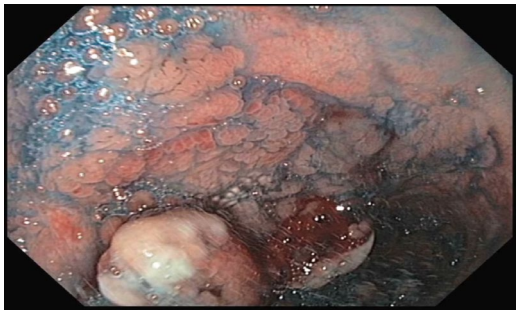






Μετά τη χρώση με Indigo Carmine





Χρωμοενδοσκόπηση και επιτήρηση δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ

- ✓ Μετα-ανάλυση: διαγνωστική απόδοση χρωμο-ενδοσκόπησης καλύτερη κατά 10,8 % σε σχέση με συμβατική

(Imperatore et al., JCC 2018)

- ✓ Η λήψη τυχαίων βιοψιών από μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο συμβάλλει ελάχιστα στην ανίχνευσης δυσπλασίας (1-1,5%)

(Imperatore et al., JCC 2018 , Subramanian et al., AP&T 2011, Laine et al, GIE 2015)

- ✓ Νεότερες τεχνολογίες *(NBI, confocal laser endomicroscopy, AFI κλπ)* **δεν** συστήνονται επί του παρόντος ως τεχνικές επιτήρησης δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ

(Imperatore et al., JCC 2018 , Ignjatovic et al., AJG 2012)

- ✓ Όχι επαρκή δεδομένα για όφελος χρωμοενδοσκόπησης σε σχέση με επίπτωση ΚΠΕ και επιβίωση ασθενών συγκριτικά με συμβατικές μεθόδους

(Iannone at al., Clin Gastro Hepatol 2017)

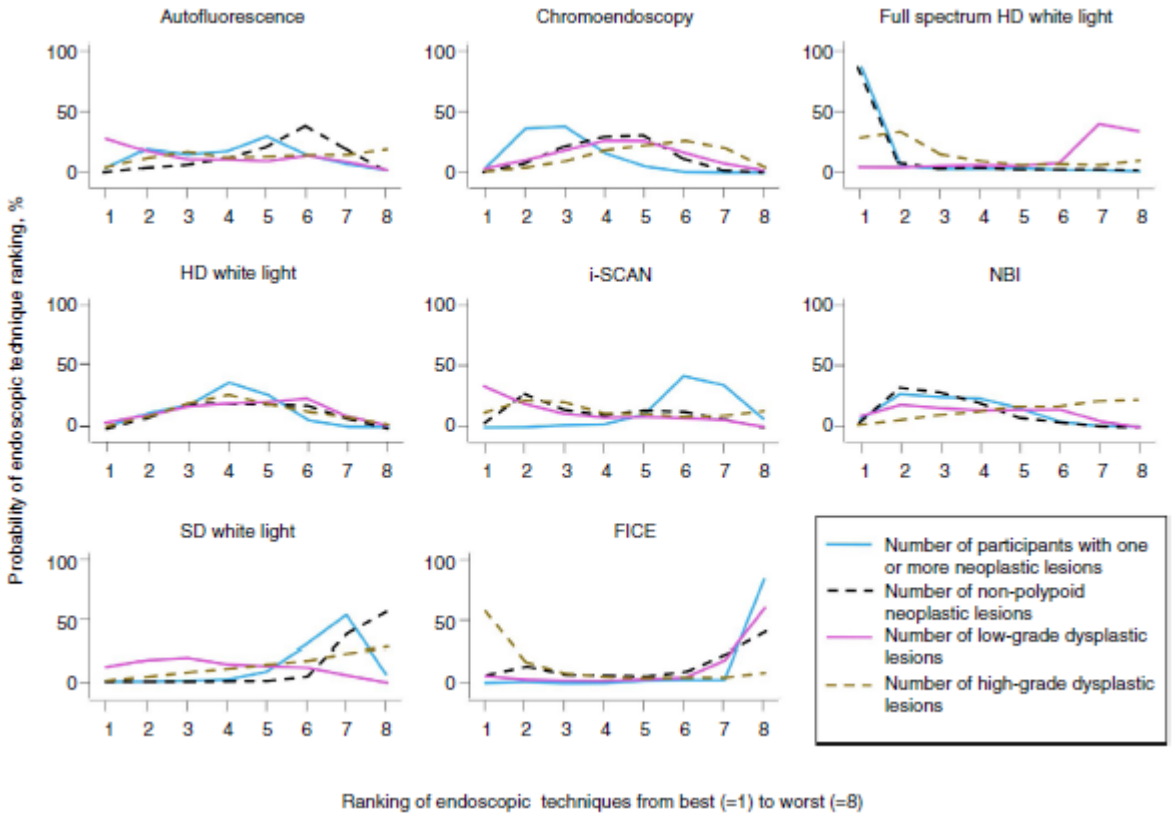
Βασικές προϋποθέσεις ποιοτικής ενδοσκόπησης επιτήρησης σε ΙΦΝΕ

“Surface” guidelines

- **S**trict patient selection = colitis; remission
- **U**nmask the mucosal surface = excellent bowel preparation
- **R**educe Peristaltic waves = buscopan, glucagon
- **F**ull lengh staining of the colon = pan-chromoendoscopy
- **A**ugmented detection with dyes = indigo carmine , methylene blue
- **C**rypt architecture analysis = Pit Pattern Classification
- **E**ndoscopic targeted biopsies = circumscribed lesions and type III-V

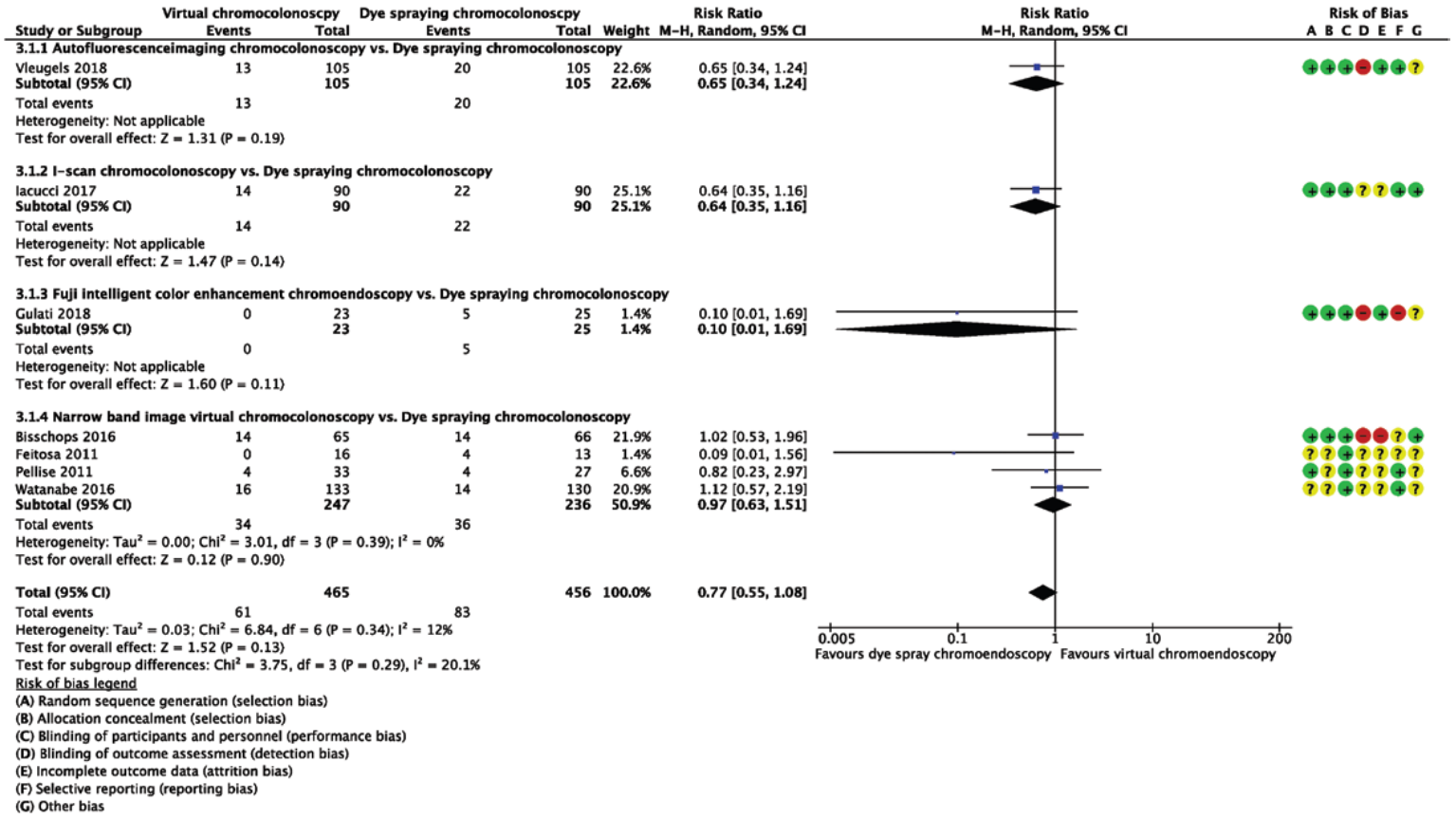
(Kiesslich et al. Gut 2004)

Χρωμοενδοσκόπηση *vs HD & Virtual Chromoendoscopy*



(Iannone et al., AP&T 2019)

Χρωμοενδοσκόπηση *vs HD & Virtual Chromoendoscopy*



➢ *CE, HD, NBI, FICE, i-SCAN & FUSE*: συγκρίσιμα ποσοστά ανίχνευσης δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ

(El-Dallal et al., Inflam Bowel Dis Feb 2020)

Λάθη στην επιλογή & εφαρμογή της μεθόδου επιτήρησης

- ✓ *Η χρήση HD/NBI/confocal endomicroscopy δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη CE για την επιτήρηση ασθενών με ΙΦΝΕ με βάση τις τρέχουσες οδηγίες*

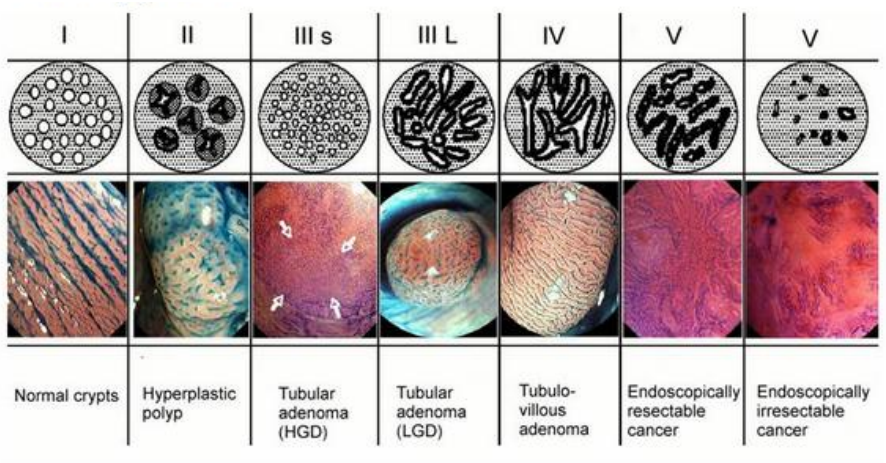
- ✓ *Η λήψη στοχευμένων βιοψιών δεν απαιτείται όταν διενεργείται CE, παρόλα αυτά δικαιολογείται σε PSC/ιστορικό δυσπλασίας/εμμένουσα κολίτιδα* *(Moussata et al., Gut 2018)*

- ✓ *Δεν πρέπει να καταστρατηγούνται οι προϋποθέσεις & ποιότικες παράμετροι στην εφαρμογή της μεθόδου*

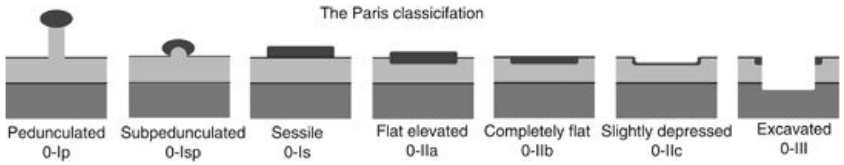
  {εκμάθηση/εμπειρία ενδοσκόπου, χρόνος (3 slots), εξοπλισμός/υλικά, Κέντρο ΙΦΝΕ(;)}

Αναγνώριση & χαρακτηρισμός δυσπλασίας

Kudo pit pattern & Paris classification



Kudo et al. Endoscopy 1993



2002 international Endoscopic Classification Review Group: the Paris

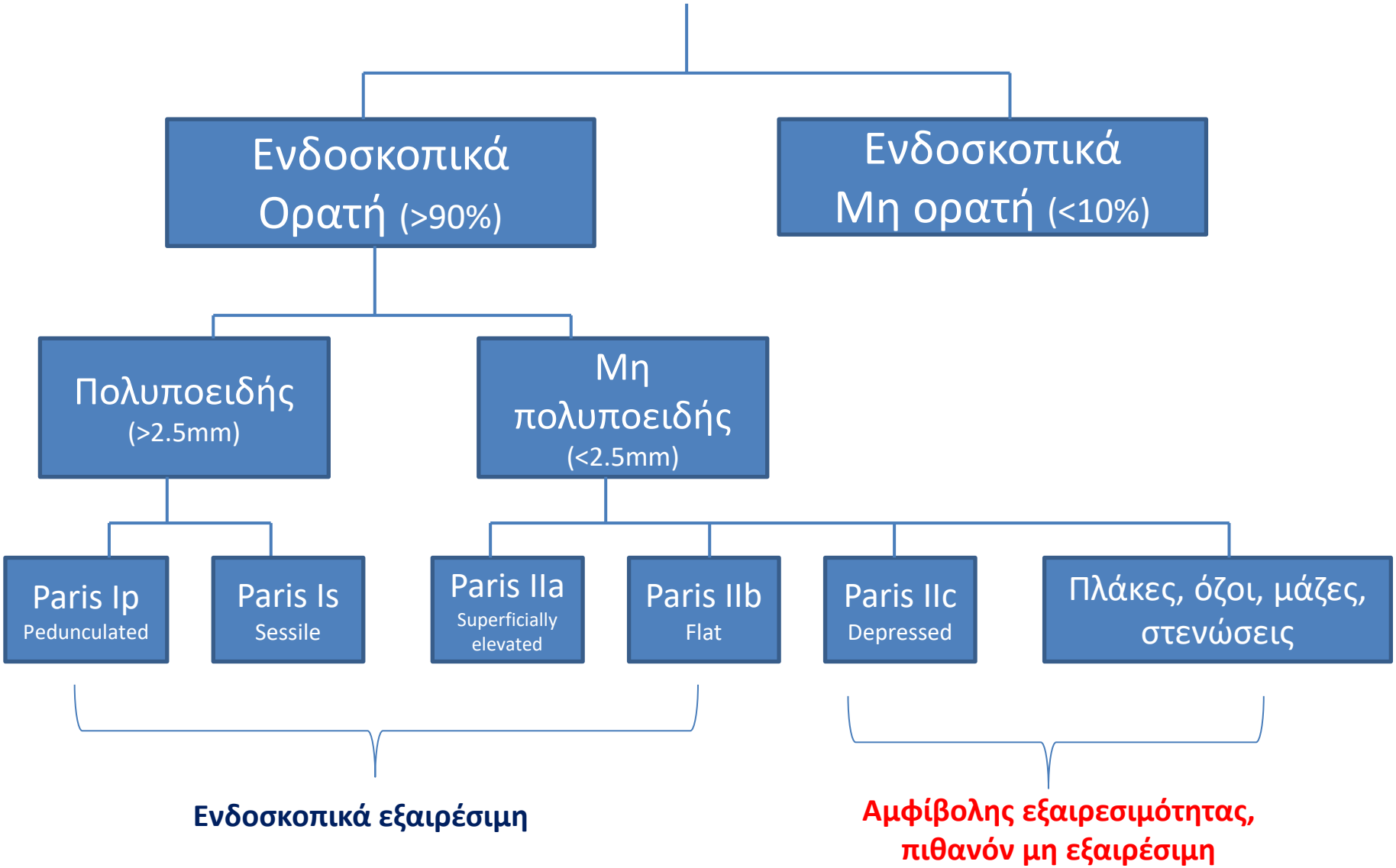
SCENIC consensus for IBD dysplasia nomenclature

Term	Definition
Visible dysplasia	Dysplasia identified on targeted biopsies from a lesion visualised at colonoscopy
Polypoid	Lesion protruding from the mucosa into the lumen ≥2.5 mm
Pedunculated	Lesion attached to the mucosa by a stalk
Sessile	Lesion not attached to the mucosa by a stalk: entire base is contiguous with the mucosa
Non-polypoid	Lesion with little (<2.5 mm) or no protrusion above the mucosa
Superficial elevated	Lesion with protrusion but <2.5 mm above the lumen (<height of the closed cup of a biopsy forceps)
Flat	Lesion without protrusion above the mucosa
Depressed	Lesion with at least a portion depressed below the level of the mucosa
General descriptors	
Ulcerated	Ulceration (fibrinous-appearing base with depth) within the lesion
Border	
Distinct border	Lesion's border is discrete and can be distinguished from surrounding mucosa
Indistinct border	Lesion's border is not discrete and cannot be distinguished from surrounding mucosa
Invisible dysplasia	Dysplasia identified on random (non-targeted) biopsies of colon mucosa without a visible lesion

(Laine et al., GIE 2015)

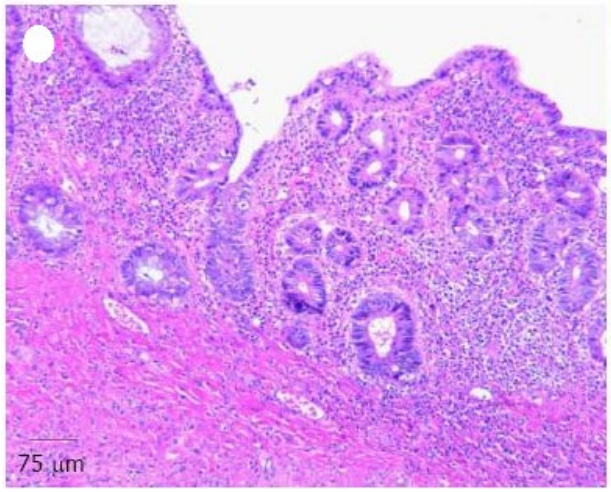
SCENIC consensus 2015

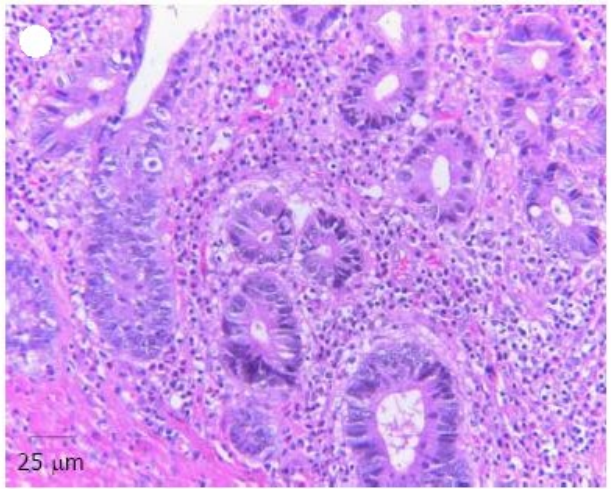
Δυσπλασία



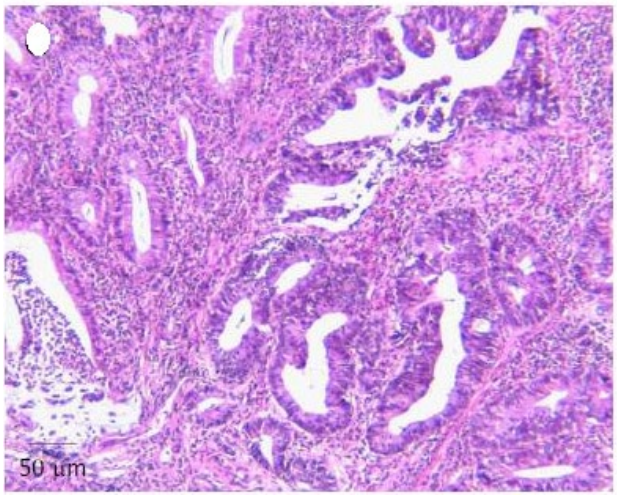
Δυσπλασία σε ΙΦΝΕ

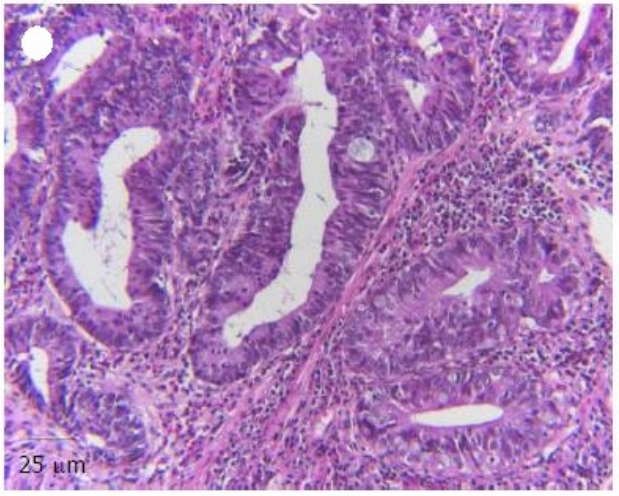
LGD





HGD





Δυσπλασία σε ΙΦΝΕ

Statement 3.6.8. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]

[ECCO UC Guideline: statement 8K in Magro F *et al.*]
Presence of low-grade or high-grade dysplasia should be confirmed by an independent gastrointestinal specialist pathologist [EL5]

- Υψηλή *«ενδοπαρατηρητική μεταβλητότητα»* μεταξύ παθολογοανατόμων για το χαρακτηρισμό LGD/HGD
- Μεγαλύτερη συμφωνία μεταξύ “experts” παθολογοανατόμων

(Allende et al., Colorectal Dis 2015)

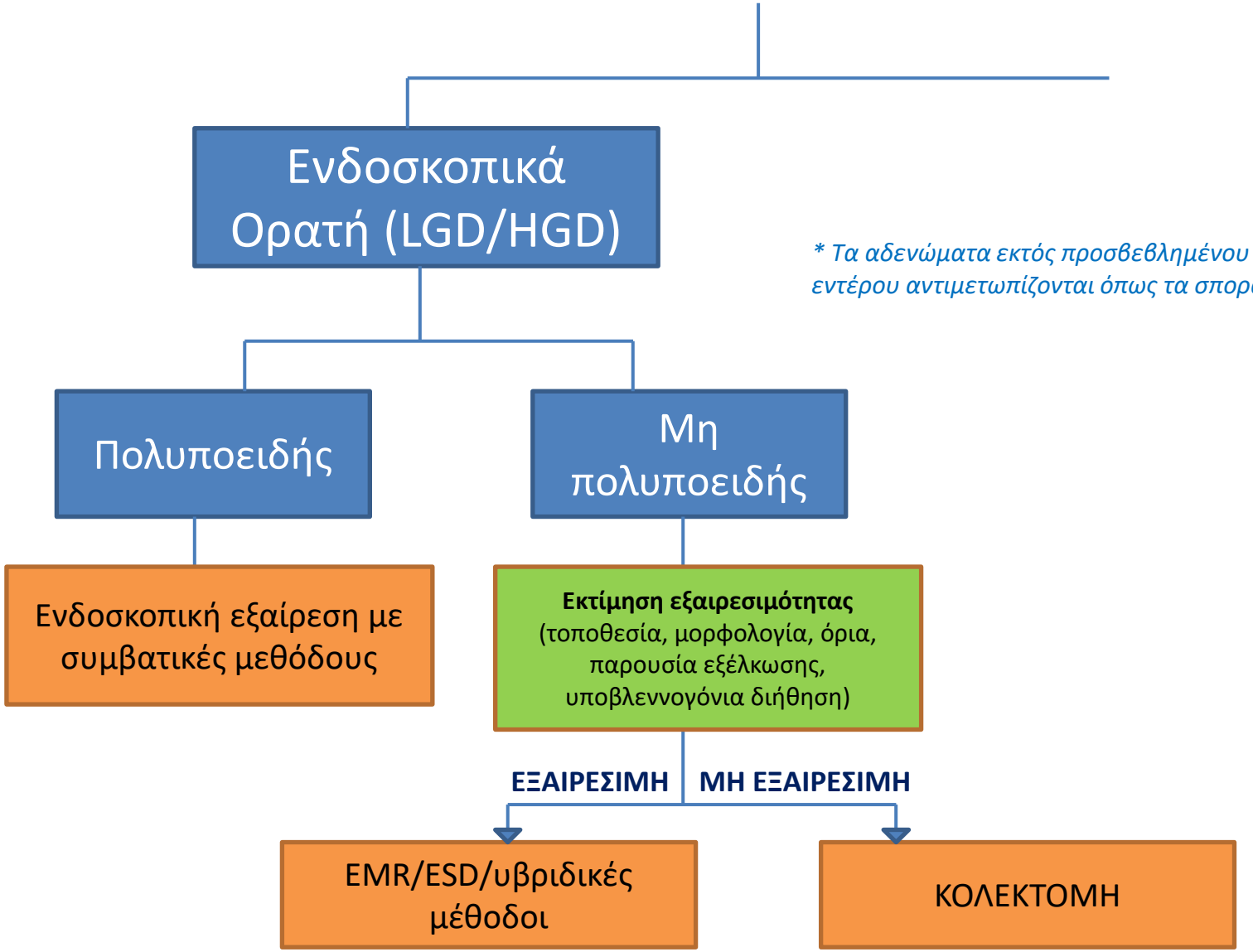
Λάθη στην αναγνώριση & χαρακτηρισμό της δυσπλασίας

- ✓ *Χρήση παλαιότερης ορολογίας (DALM, adenoma/non-adenoma like dysplasia κλπ) έναντι "SCENIC consensus" δε συστήνεται και προκαλεί σύγχυση*

- ✓ *Περαιτέρω αντιμετώπιση/παρακολούθηση της δυσπλασίας δεν πρέπει να γίνεται χωρίς επιβεβαίωση από 2^{ο} παθολογοανατόμο (expert)*

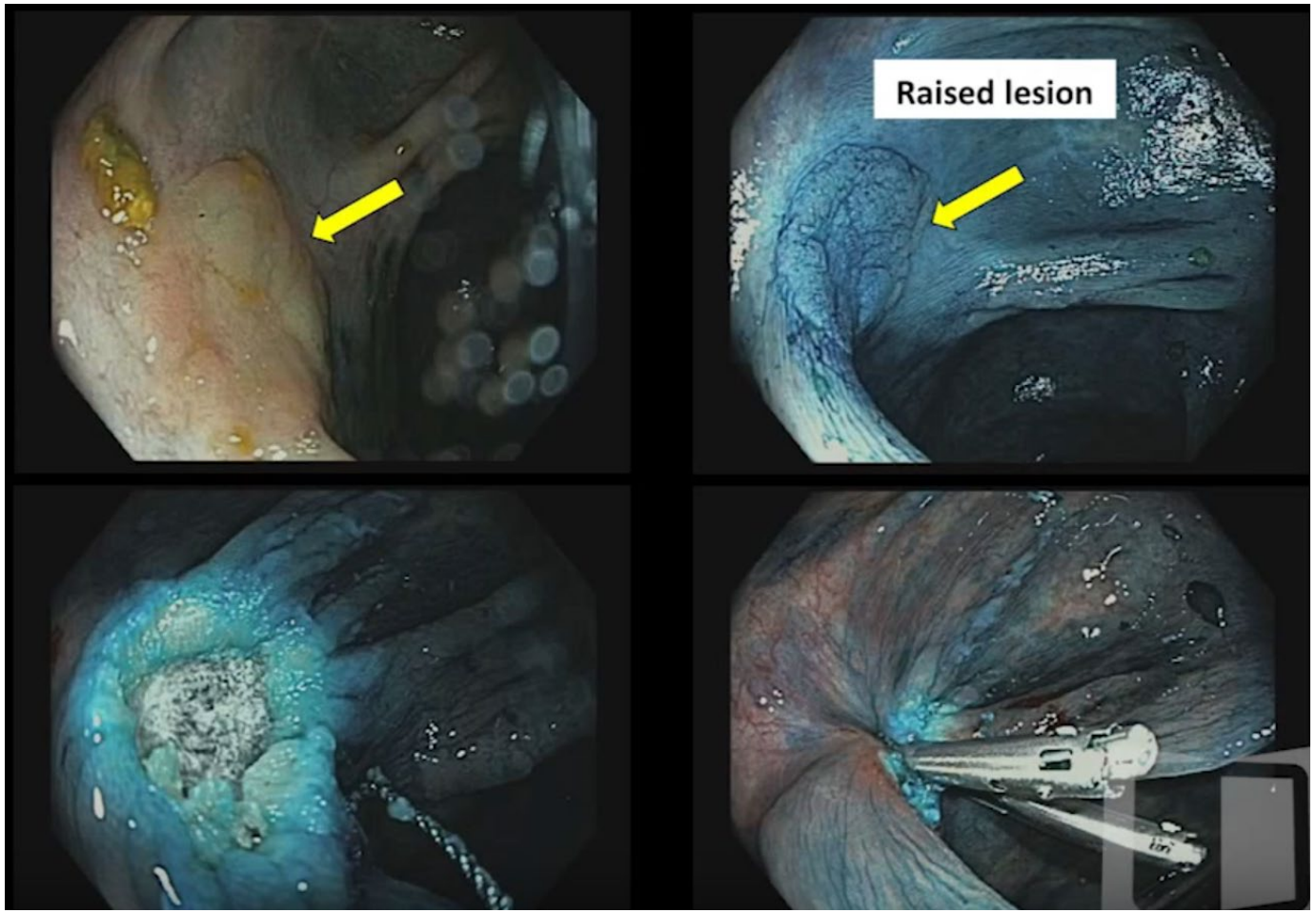
Αντιμετώπιση & παρακολούθηση δυσπλασίας

Αντιμετώπιση δυσπλασίας



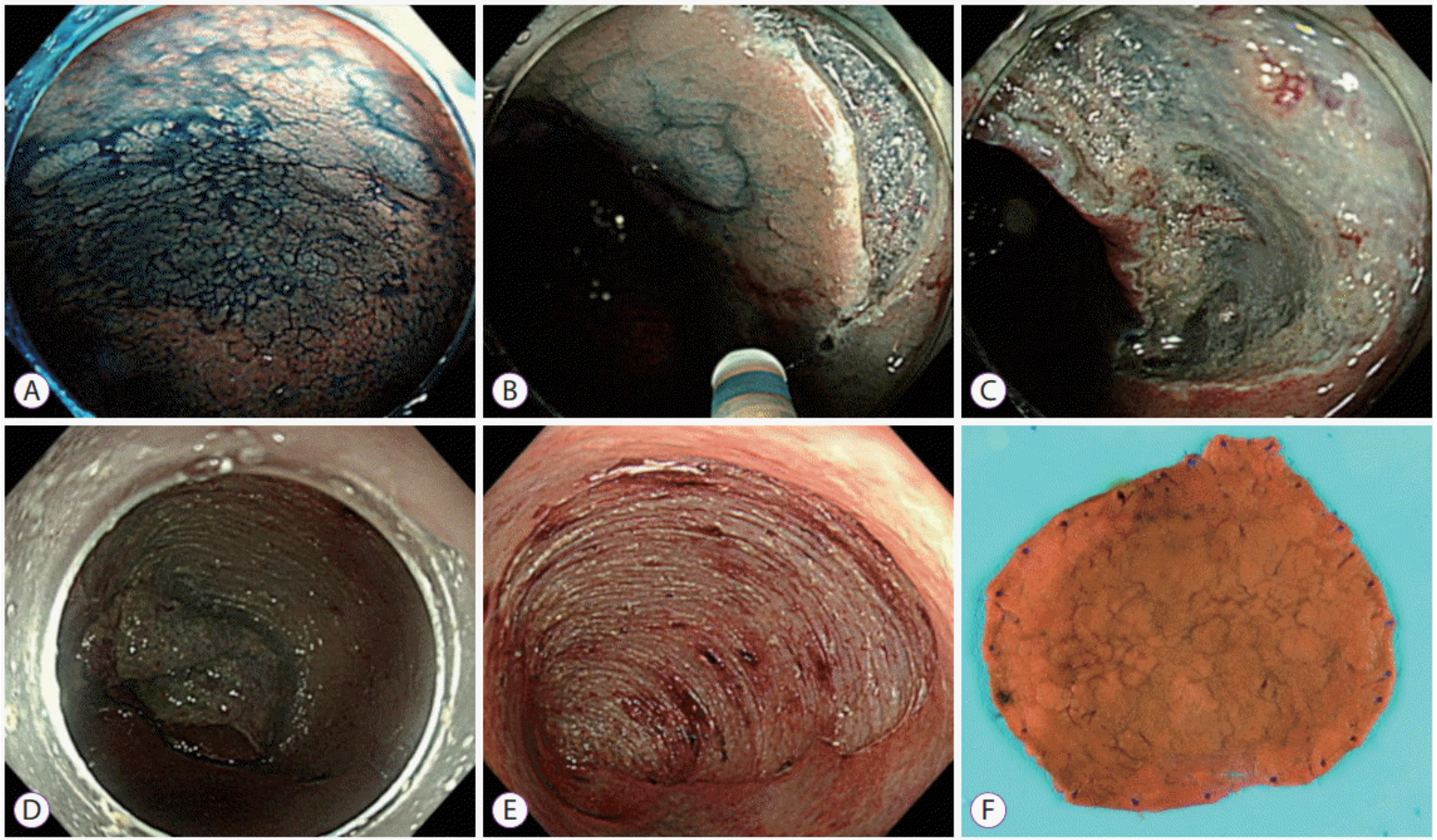
** Τα αδενώματα εκτός προσβεβλημένου από κολίτιδα τμήματος του εντέρου αντιμετωπίζονται όπως τα σποραδικά αδενώματα*

Ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή δυσπλαστικής βλάβης (EMR)



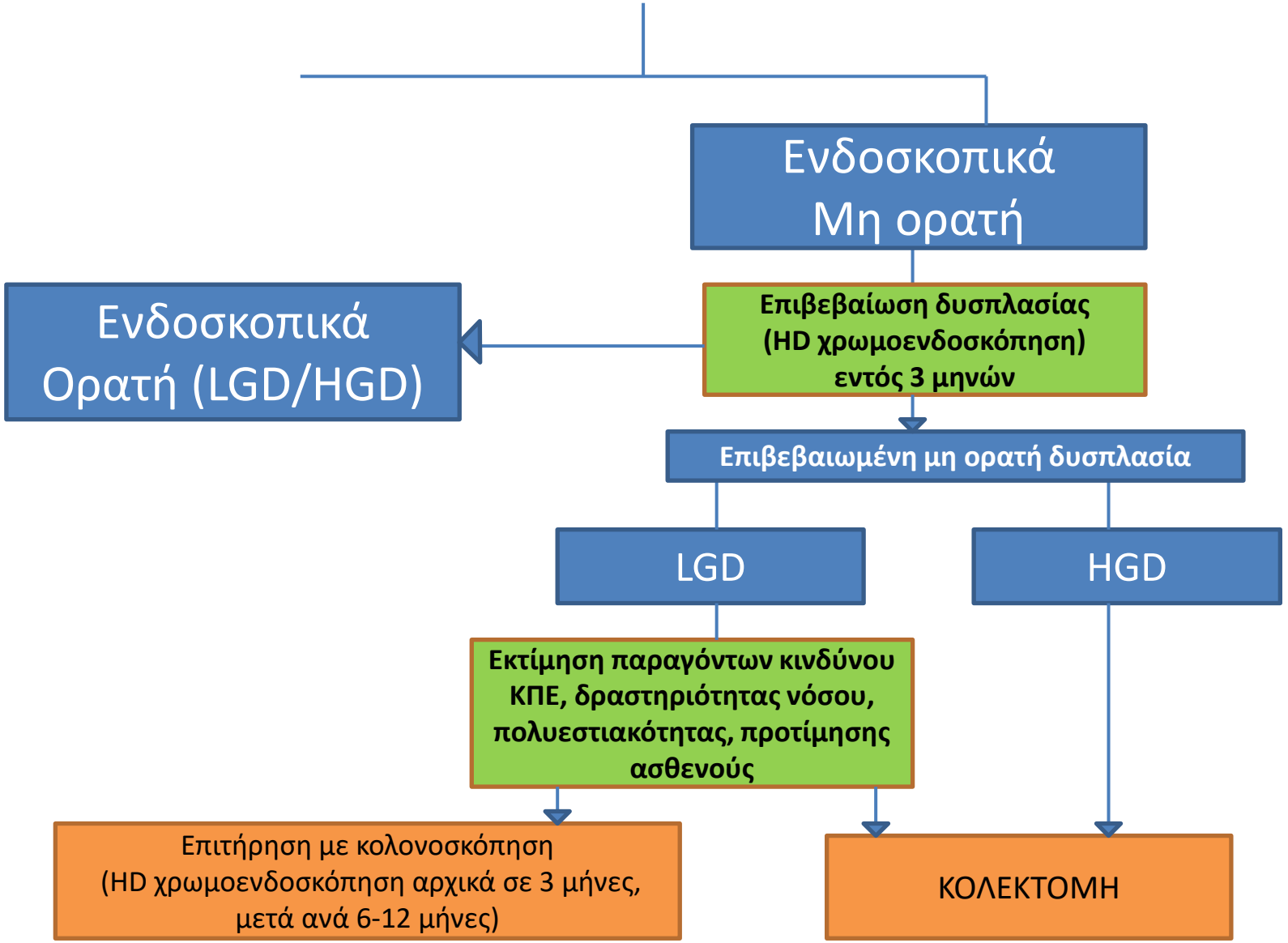
ASGEGIEndoscopy Videos

Ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος εκτομή δυσπλαστικής βλάβης (ESD)



(Soetinko et al., GIE 2018)

Αντιμετώπιση δυσπλασίας

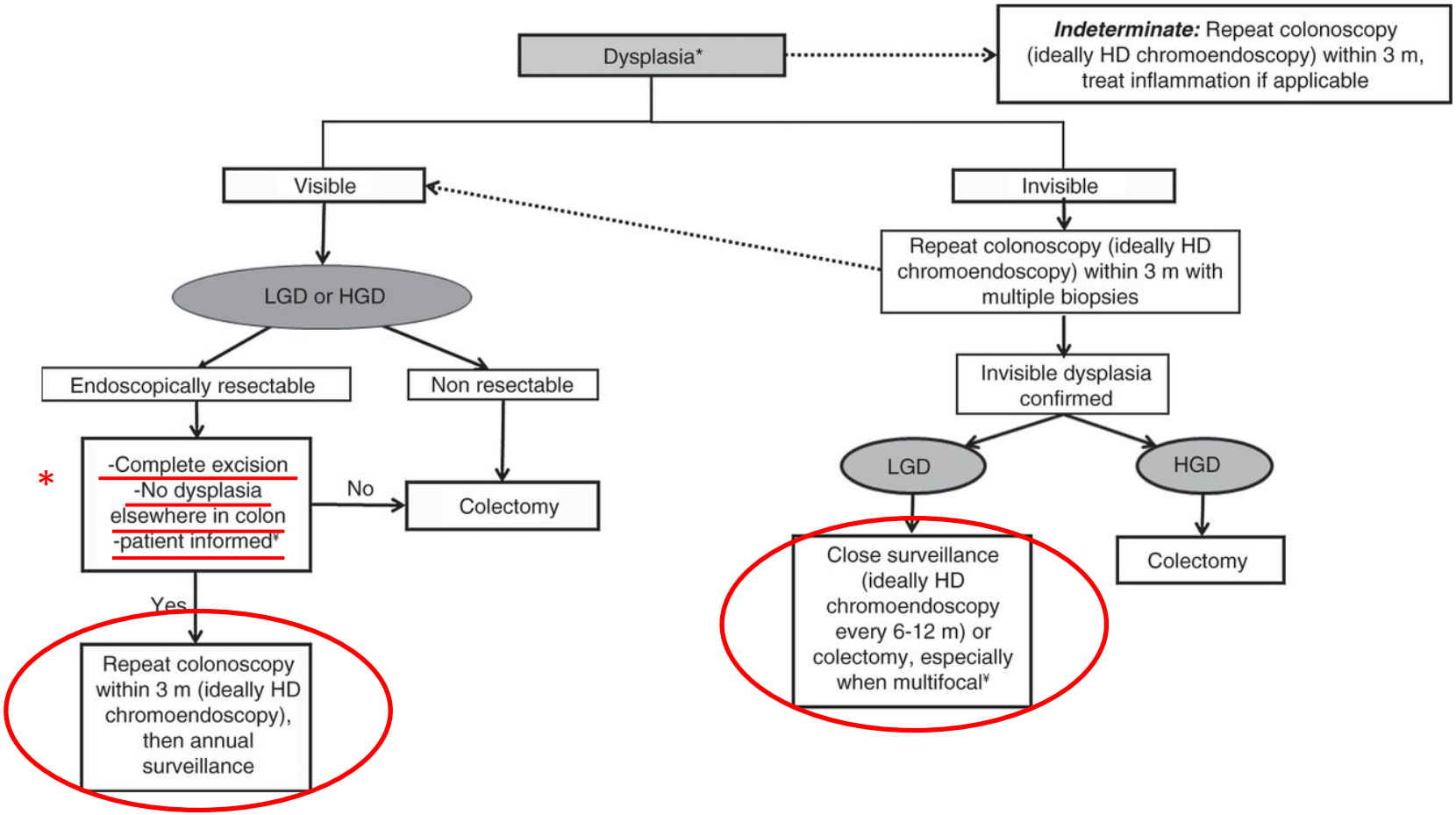


Εξέλιξη δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ

- Μεγαλύτερος κίνδυνος πολύ-εστιακής δυσπλασίας ή σύγχρονου/μετάχρονου ΚΠΕ σε ύπαρξη *HGD* ή *μη-πολυποειδούς βλάβης έναντι* πολυποειδούς
- Κίνδυνος ανάπτυξης HGD/ΚΠΕ 20% σε 5 έτη σε ύπαρξη *μη-ορατής LGD δυσπλασίας*
- Κίνδυνος σύγχρονου ΚΠΕ 42-67% σε ύπαρξη *μη-ορατής HGD*
- Λίγα δεδομένα σχετικά με πρόγνωση ασθενών μετά από *ενδοσκοπική εξαίρεση* ειδικά *μη-πολυποειδών βλαβών*

(ECCO 2017)

Παρακολούθηση μετά από αντιμετώπιση δυσπλασίας



** Πολλαπλές βιοψίες από παρακείμενο βλεννογόνο της θέσης ενδοσκοπικής εξαίρεσης αρνητικές για δυσπλασία*

(Beintaris et al., Frontline Gastroenterol 2016)

Λάθη στην αντιμετώπιση & παρακολούθηση της δυσπλασίας

- ✓ *Παραπομπή του ασθενούς με LGD ή HGD για κολεκτομή αν η νόσος **δεν** βρίσκεται σε ενδοσκοπική ύφεση (η ακαθόριστη φλεγμονή απαιτεί εντατική θεραπεία της νόσου και επανέλεγχο σε 3-6 μήνες)*

- ✓ *Παραπομπή του ασθενούς με LGD ή HGD για κολεκτομή χωρίς επιβεβαίωση από 2ο παθ/ανατόμο*

- ✓ *Παραπομπή του ασθενούς με «ενδοσκοπικά μη ορατή» δυσπλασία για κολεκτομή χωρίς επιβεβαίωση με HD χρωμοενδοσκόπηση ότι πρόκειται για αληθή μη ορατή δυσπλασία*

- ✓ *Παραπομπή του ασθενούς με «ενδοσκοπικά ορατή» αλλά «μη εξαιρέσιμη» δυσπλασία για κολεκτομή χωρίς εκτίμηση από expert επεμβατικό ενδοσκόπο ειδικά για μεγάλες (>2 cm) και «δύσκολες» βλάβες προς διενέργεια EMR/ESD/υβριδικών μεθόδων*

- ✓ *Μη παραπομπή του ασθενούς με πολυεστιακή δυσπλασία (ακόμα και LGD) για κολεκτομή*

Συμπερασματικά

- *Επιτήρηση ασθενών με ΕΚ και Crohn κολίτιδα για δυσπλασία αρχικά στα 8 έτη και στη συνέχεια ανά διαστήματα βάσει παραγόντων κινδύνου*
- *Πιο επιθετική η εξέλιξη της δυσπλασίας σε έδαφος ΙΦΝΕ*
- *Μέθοδος εκλογής για την επιτήρηση των ασθενών η χρωμοενδοσκόπηση με λήψη στοχευμένων βιοψιών, απαραίτητη η τήρηση των προϋποθέσεων και ποιοτικών προδιαγραφών της*
- *Καλύτερη αναγνώριση των δυσπλαστικών βλαβών σήμερα με την πρόοδο της τεχνολογίας και των ενδοσκοπικών τεχνικών*

Συμπερασματικά

- *Ορατές ενδοσκοπικά βλάβες η συντριπτική πλειοψηφία των δυσπλαστικών αλλοιώσεων, απαραίτητη η εκτίμηση της εξαιρεσιμότητάς τους*
- *Στενή επιτήρηση μετά από ενδοσκοπική αντιμετώπιση δυσπλασίας ή απόφαση για παρακολούθηση έναντι κολεκτομής*
- *Κολεκτομή ως επιλογή μόνο σε μη εξαιρέσιμες βλάβες και σε μη-ορατή HGD δυσπλασία ή πολυεστιακή (ακόμα και LGD)*
- *Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη επιθυμία ασθενούς, παράγοντες κινδύνου, δυνατότητες επιτήρησης, συντονισμός MDT*