



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA DEL
CANCRO DEL COLON RETTO MEDIANTE
CROMOENDOSCOPIA NELLA COLITE
ULCEROSA**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Benedetti

Tesi di Laurea di:
Giorgia Montozzi

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Giampiero Macarri

A.A. 2019/2020

Alla mia famiglia

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
ASPETTI EPIDEMIOLOGICI	2
EZIOPATOGENESI.....	4
QUADRO CLINICO E COMPLICANZE	6
DIAGNOSI.....	13
ANATOMIA PATOLOGICA.....	18
TERAPIA.....	23
SORVEGLIANZA DEL CCR.....	27
ENDOSCOPIA POTEZIATA.....	31
CROMOENDOSCOPIA TRADIZIONALE	32
ZOOM-MAGNIFICAZIONE	34
CROMOENDOSCOPIA VIRTUALE	37
SCOPO DELLO STUDIO	39
PAZIENTI, MATERIALI E METODI	40
RISULTATI	49
DISCUSSIONE	55
CONCLUSIONI	59
BIBLIOGRAFIA.....	60
RINGRAZIAMENTI.....	73

INTRODUZIONE

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) sono un gruppo di patologie dell'intestino a decorso cronico remittente-recidivante, ad eziologia sconosciuta, comprendenti il MORBO DI CROHN e la RETTOCOLITE ULCEROSA¹.

Nel 5-10% dei casi di MICI si ha una infiammazione confinata al colon ma con caratteristiche istologiche che non permettono inizialmente di effettuare una diagnosi differenziale tra le due entità nosologiche e si parla di COLITE INDETERMINATA.

Entrambe le patologie presentano connotati comuni quali i sintomi intestinali, le manifestazioni extra-intestinali e il decorso. La rettocolite ulcerosa interessa primariamente il retto, estendendosi in senso caudo-craniale fino al cieco. La malattia di Crohn può interessare qualsiasi porzione del tubo digerente in maniera discontinua, con preferenza per il tratto ileo-colico¹.

Morgagni, nel 1761, fu il primo medico che parlò di una “flogosi intestinale specifica” che in seguito venne descritta anche da Fenwick, Dalziel, Weiner, Moschowitz, Wilensky, Goldfarb e Suissman. Si deve a Burril Bernard Crohn, Ginzburg ed Oppenheimer la descrizione magistrale nosografica della malattia nel 1932: in tale trattato veniva per la prima volta utilizzato il termine di ileite terminale. Successivamente, Lockhart-Mummery e Morson descrissero la colite granulomatosa e si intuì che il processo patologico poteva estendersi anche all'intestino crasso.

Per quanto riguarda la RCU, le primissime descrizioni di una diarrea sanguinolenta risalgono all'antichità, tuttavia, i veri e propri dettagli della malattia sono da attribuirsi a Wilkes (1859).

EPIDEMIOLOGIA

Le MICI sono patologie del **giovane adulto**, la cui massima incidenza avviene tra i 15 e i 40 anni, pur non essendo rari i casi in età pediatrica, ed è simile per entrambi i sessi. La malattia di Crohn presenta un secondo picco d'incidenza (incidenza bimodale) nell'età adulta, intorno ai 60 anni.

L'incidenza delle due patologie nei paesi a sviluppo socioeconomico elevato ha subito un incremento a partire dalla metà degli anni '70. Anche se meno pronunciato, questo trend è riscontrabile anche nei paesi in via di sviluppo^{2,3}.

L'incidenza e prevalenza della colite ulcerosa sono aumentate nel tempo in tutto il mondo⁴.

In Italia si registra una incidenza di 3,7-4,2/100.000/anno ed una prevalenza di 50-54/100.000 per la MC, mentre di 5-5,5/100.000/anno ed una prevalenza di 60-70/100.000 per la RCU¹.

Uno studio del 2010 pubblicato sulla rivista SIMG⁵, effettuato su 1.065.070 assistiti di 700 MMG per MC e RCU, ha rilevato che i pazienti affetti da MICI erano 7.544, con una prevalenza di 708/10⁵ assistiti, circa 7 pazienti ogni 1.000 assistiti ed una leggera prevalenza complessiva del sesso maschile, come mostrato in **figura 1**.

I pazienti affetti da MC sono risultati 4.385 (58%) e quelli affetti da CU 3.159 (42%) con rapporto MC/CU di 1,38:1.

MMG	700
Assistiti	1.065.070
M.I.C.I.	7544
Prevalenza	708/10⁵
M/F	3992/3522 (1.13/1)
M.I.C.I./1000 assistiti	7.0

Figura 1: Prevalenza dei pazienti affetti da MICI nel 2010⁵

Le figure sottostanti mostrano l'andamento della prevalenza nel 2010 dei pazienti affetti da Malattia di Crohn, divisi per fasce di età e sesso. La fascia d'età compresa tra i 45 e i 60 anni evidenzia un maggior numero di pazienti affetti. Un simile andamento si osserva nella distribuzione dei pazienti affetti da Colite Ulcerosa.

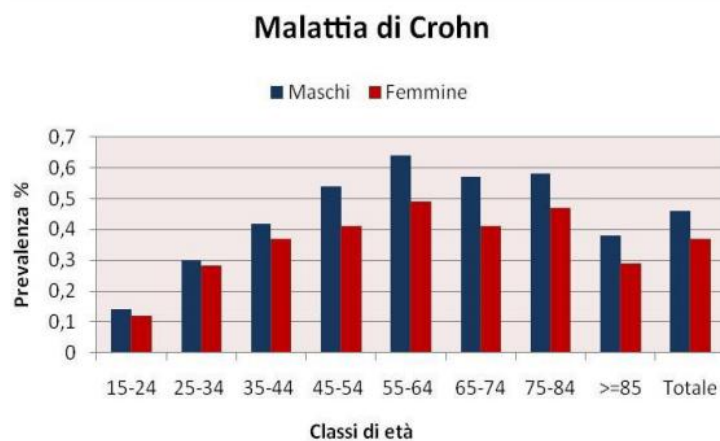


Figura 2: prevalenza della MC nella popolazione italiana⁵

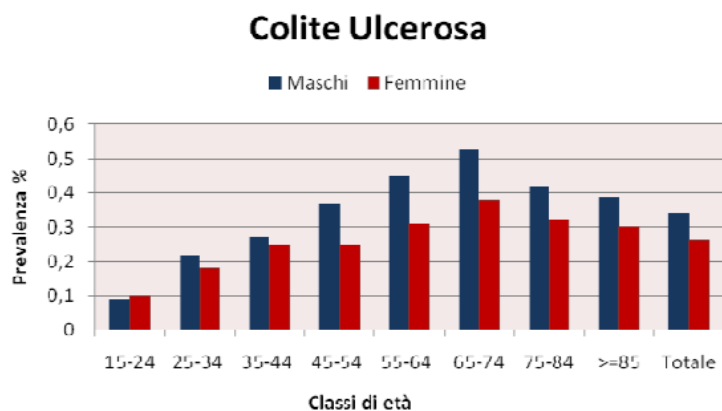


Figura 3: prevalenza della RCU nella popolazione italiana⁵

EZIOPATOGENESI

Ad oggi ancora sconosciuta. Tra i fattori di rischio identificati troviamo:

- Fattori **genetici**: è frequente (circa il 4% dei casi) una familiarità di primo grado per MICI. Tale rischio sembra essere più elevato in alcuni gruppi etnici, quali ad esempio gli ebrei Ashkenazi⁶. Inoltre, il rischio per un paziente con la MC di avere un figlio affetto dalla stessa malattia è maggiore di 10 volte rispetto alla popolazione generale. Circa un terzo dei pazienti con diagnosi di MC presenta la mutazione del gene **NOD2/CARD15** localizzato sul cromosoma 16 e codificante per una proteina responsabile della risposta immunitaria nei confronti della flora intestinale^{7,8}. Non è stato identificato invece alcun gene predisponente lo sviluppo della RCU.
- Fattori **infettivi**: una risposta infiammatoria anomala nei confronti della flora batterica intestinale normale o di un'infezione intestinale potrebbe essere un probabile trigger coinvolto nella patogenesi, ma non è stato individuato ancora nessun agente eziologico noto. Attualmente, gli agenti trasmissibili oggetto di indagine sono il Mycobacterium Paratuberculosis⁹, la Yersinia ed il virus del Morbillo¹⁰, la Listeria¹¹, lo Pseudomonas¹².
- Fattori **immunologici**: anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) sono frequentemente elevati nella MC, mentre gli anticorpi p-ANCA sono spesso elevati nella RCU^{13,14}, il cui valore dipende dalle competenze del laboratorio e dalla latitudine geografica. Tali anticorpi non risultano essere sempre positivi al momento della diagnosi, né sono correlati con l'attività e la prognosi di malattia, pertanto non utilizzabili come marcatori routinari^{15,16}.
- Fattori **ambientali**: l'incidenza delle MICI è maggiore nelle zone urbane, l'abitudine tabagica è un fattore di rischio per la MC e ne peggiora il decorso, mentre è un fattore protettivo della RCU, ma non se ne conoscono ancora i meccanismi implicati. Tra i farmaci, un ruolo sembra essere svolto dagli antinfiammatori e dagli anticoncezionali¹⁷.

- **Appendicectomy:** secondo alcune metanalisi sembra essere un fattore protettivo per la RCU¹⁸ e di rischio per la MC la quale spesso si presenta all'interesse del clinico mimando i sintomi di un'appendicite acuta e la diagnosi di Crohn viene spesso posta dopo appendicectomy.

Attualmente si ritiene che le malattie infiammatorie croniche intestinali siano dovute ad un'abnorme risposta immunologica nei confronti di antigeni ubiquitari: l'alterazione genetica conferirebbe la predisposizione alla malattia ma la flora batterica intestinale è necessaria perché la malattia stessa si manifesti.

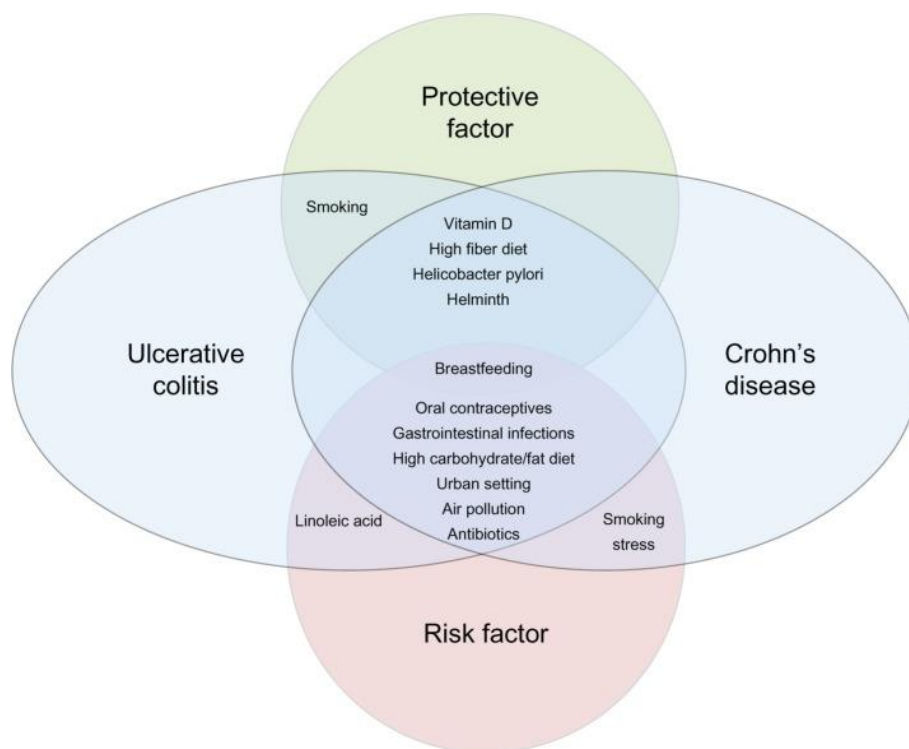


Figura 4: rappresentazione dei fattori eziopatogenetici delle MICI¹⁷

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La **MC** si caratterizza per una **sintomatologia sistemica prevalente** rappresentata da sintomi quali febbre, calo ponderale, anoressia e astenia. Inoltre, a livello addominale, il dolore è vivace e accompagnato spesso da diarrea e, più raramente, da rettorragie.

Nella RCU predomina invece una sintomatologia locale caratterizzata da rettorragia e tenesmo, mentre i sintomi generali sono meno evidenti.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa provoca una continua infiammazione della mucosa del colon, di solito in assenza di granulomi alla biopsia¹⁹.

L'estensione delle lesioni e l'entità dei sintomi condizionano l'espressività clinica della malattia correlata a sua volta alla severità delle stesse¹.

La flogosi colica è limitata a mucosa e sottomucosa, con una spiccata tendenza al sanguinamento. I pazienti presentano di frequente **diarrea diurna e notturna con sangue, muco e pus**, in una minoranza di casi espellono solamente gas con muco e sangue²⁰.

Diversi sono i meccanismi alla base della diarrea: alterazione degli scambi ionico-elettrolitici, secrezione, alterazioni della motilità colica ed essudazione intraluminali¹. Tuttavia, la diarrea non è un reperto costante: spesso i pazienti con proctite o proctosigmoidite lamentano stipsi.

È caratteristica la “**sindrome rettale**”: **tenesmo, incontinenza ed urgenza fecale**. Il tenesmo è causato dalla capacità rettale ridotta secondaria alla flogosi.

Il segno più importante è la presenza di sangue nelle feci, sotto forma di **diarrea sanguinolenta** o di **rettorragia**. La durata e l'entità del sanguinamento è variabile da soggetto a soggetto ed è correlato all'estensione delle lesioni. La perdita di sangue rosso vivo separato dalle feci è tipica della malattia limitata al retto; il sangue commisto alle feci caratterizza invece lesioni che si estendono oltre il retto²¹.

Un altro sintomo tipico è il **dolore addominale crampiforme** diffuso e non alleviato dall'evacuazione. All'esame obiettivo, particolarmente utile nelle fasi di attività di malattia, l'addome appare disteso e dolorabile, con riduzione dei rumori intestinali.

A questa sintomatologia locale si possono associare manifestazioni sistemiche le quali procedono in maniera indipendente dall'attività di malattia. Alcuni esempi sono

febbre, calo ponderale, ipoalbuminemia, anemia sideropenica, manifestazioni extra-intestinali (cutanee, ossee, articolari, oculari, colangite sclerosante)²². Tra queste, **l'artrite periferica** sembra essere la più comune: colpisce le grandi articolazioni in maniera asimmetrica, presentandosi all'interesse del clinico sottoforma di una poliartrite migrante^{23,24}. Il 2-5% dei pazienti sviluppa invece spondilite anchilosante e sacro ileite che rimangono spesso asintomatiche. Manifestazioni extra-intestinali quali pioderma gangrenoso, colangite sclerosante primitiva e colangiocarcinoma sono più frequenti nella RCU che nella MC^{23,24}.

La RCU presenta nella maggior parte dei casi un **decorso intermittente**, caratterizzato dall'alternanza di fasi di riacutizzazione e di remissione clinica, spontanea o indotta dalla terapia farmacologica. Il numero e la frequenza delle riacutizzazioni non dipendono dall'estensione delle lesioni. Le fasi di remissione sono associate alla regressione delle lesioni infiammatorie.

La classificazione di Montreal, mostrata nella **figura 5**, distingue la malattia a seconda dell'estensione delle lesioni ed ha un'implicazione prognostica e terapeutica importante:

- **Proctite** (E1): interessamento circoscritto al retto (15 cm dallo sfintere anale);
- **Colite sinistra** (E2): interessamento di retto, sigma, colon discendente fino alla flessura splenica;
- **Colite estesa** (E3): la flogosi oltrepassa l'angolo splenico e include la pancolite.

Table 1.1. Distribution of UC [adapted from Silverberg *et al.*²³].

Term	Distribution	Description
E1	Proctitis	Involvement limited to the rectum [i.e. proximal extent of inflammation is distal to the recto-sigmoid junction]
E2	Left-sided	Involvement limited to the proportion of the colon distal to the splenic flexure [analogous to 'distal' colitis]
E3	Extensive	Involvement extends proximal to the splenic flexure, including pan-colitis

Figura 5: Classificazione di Montreal per la RCU

La stadiazione dell'attività di malattia viene effettuata mediante il **MAYO SCORE** comprendente quattro stadi (dalla remissione all'attività severa) come mostrato nella **tabella 1**. Vengono valutati nello SCORE: numero di evacuazioni giornaliere, MAYO endoscopic score, presenza di sangue nelle feci e global assessment (febbre, frequenza cardiaca, anemia, VES).

Tabella 1: MAYO SCORE

Attività clinica	LIEVE	MODERATA	SEVERA
Numero di scariche	< 4	4-6	>6
Sangue nelle feci	Assente o scarso	Discreto	Molto
Febbre	No	<37,5°C	>37,5°C in 2 giorni su 4
Frequenza cardiaca	Normale	<90 bpm	>90 bpm
Anemia	>11 g/dl	11-10,5 gr/dl	<10,5 gr/dl
VES	< 20 mm/h	20-30 mm/h	>30 mm/h
Attività endoscopica			
Caratteristiche	Eritema diffuso Ridotto pattern vascolare Sanguinamento da contatto	Mucosa granulare Emorragie focali Sanguinamento spontaneo	Infiammazione diffusa Essudato purulento Sanguinamento o ulcere
Estensione lesioni			
Sede	Distale (retto e sigma)	Sinistra (dal retto al colon discendente)	Totale (pancolite)

La complicanza locale più grave è il **megacolon tossico**: una dilatazione non ostruttiva del colon, che può essere totale o segmentaria - nel caso di interessamento del colon trasverso il diametro può superare i 6-7 cm - generalmente associata a tossicità sistemica^{25,26}. Ha una frequenza dell'1,6-7%¹. La causa della dilatazione è da imputare alla compromissione del tono neuromuscolare provocata dall'infiammazione del colon. Il decorso clinico è dominato da dolore addominale, ileo, distensione, segni di peritonismo con elevata mortalità per il rischio di perforazione. Altre complicanze sono lo sviluppo di **emorragia massiva** e di **adenocarcinoma colon-rettale**.

Malattia di Crohn

Le lesioni intestinali mostrano una caratteristica **localizzazione segmentaria**, con aree lese intervallate da aree di mucosa sana.

Nel 10% dei casi l'esordio della malattia è improvviso, anche se la presentazione più frequente è il passaggio da un "periodo prodromico" con sintomi aspecifici (quali dolore addominale, diarrea, calo ponderale) alla vera e propria diagnosi, con un periodo di latenza media tra 0 e 4 anni²⁷.

Fenotipicamente la MC può essere classificata secondo tre pattern con rispettive manifestazioni cliniche:

- **infiammatorio**: prevale la flogosi mucosale con diarrea, carenze nutrizionali e dolore addominale;
- **stenosante**: provoca crisi sub-occlusive;
- **fistolizzante**: la flogosi trasmurale determina fistole entero-enteriche, entero-vescicali, entero-genitali ed entero-cutanee.

Questi fenotipi possono evolvere uno nell'altro nel corso della storia naturale della patologia.

I **sintomi** della MC sono **più eterogenei** di quelli della CU e comprendono: **diarrea cronica-intermittente** di durata maggiore di sei settimane, sintomo di presentazione più comune^{27,28}, **dolore addominale** che non regredisce con l'evacuazione e **calo**

ponderale²⁷. La diarrea può essere secondaria sia alla flogosi mucosale che alle pregresse resezioni, in particolare quelle dell'ultimo tratto ileale predispongono a diarrea da malassorbimento.

Il **dolore addominale** si localizza prevalentemente al mesogastrio e in fossa iliaca destra.

La malattia a localizzazione ileale, di frequente riscontro clinico, si presenta sotto forma di diarrea di maggior volume rispetto alla CU, ma sangue evidente nelle feci solo nel 40-50% dei pazienti²⁹, e dolore in fossa iliaca destra.

Se invece la localizzazione è colica, i segni clinici sono gli stessi della CU.

Le **lesioni anali** includono iperemia e edema della cute perianale, ragadi, ulcerazioni, fissurazioni lineari, ascessi perianali recidivanti o fistole; queste ultime sono presenti nel 10% dei pazienti al momento della diagnosi³⁰.

Tra i sintomi sistemici ricordiamo febbre, malessere generale, anoressia e calo ponderale. La presenza di massa addominale palpabile è un altro reperto caratteristico. Per quanto riguarda le manifestazioni extra-intestinali, spiccano quelle oculari, cutanee ed articolari, tipiche dei pazienti giovani con localizzazione colica di malattia, insieme alla calcolosi biliare e renale¹.

Le complicanze si distinguono in **sistemiche** e **locali**, la cui frequenza aumenta con la durata di malattia. Queste ultime includono: **fistole** interne ed esterne, **emorragie**, **ascessi**, **perforazioni**, **ostruzioni** (soprattutto nei pazienti con malattia ileale stenotizzante) con la necessità spesso di trattamento chirurgico. Le fistole sono più frequenti nelle forme coliche e mostrano scarsa tendenza alla guarigione. Spesso si associano alla formazione di raccolte ascessuali. Lo sviluppo di adenocarcinoma colico è una complicanza rara nella MC.

Nella MC sono stati proposti diversi indici di attività clinica; il più usato oggi è il **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)**¹ il cui valore è ottenuto dalla somma di otto variabili che sono: sensazione soggettiva, numero di evacuazioni con feci liquide, dolore addominale, assunzione di farmaci antidiarroeici, masse addominali, manifestazioni extra-intestinali, ematocrito e peso corporeo. Tali variabili vengono esaminate per 7 giorni consecutivi e moltiplicate ogni volta per un coefficiente.

Si distinguono pazienti in **fase di remissione (CDAI < 150)** o in **fase attiva (CDAI > 150)**.

Esiste una classificazione di Montreal anche per la MC (**figura 6**) che stadia la malattia a seconda dell'età di presentazione, della localizzazione e del fenotipo dividendola in:

- A1: inferiore ai 16 anni;
- A2: tra i 17 e i 40 anni;
- A3: superiore ai 40 anni;
- L1: localizzazione ileale;
- L2: localizzazione colica;
- L3: localizzazione ileo-colica;
- L4: isolata alle alte vie digestive;
- B1: non stenosante, non fistolizzante;
- B2: fenotipo stenosante;
- B3: fenotipo fistolizzante.

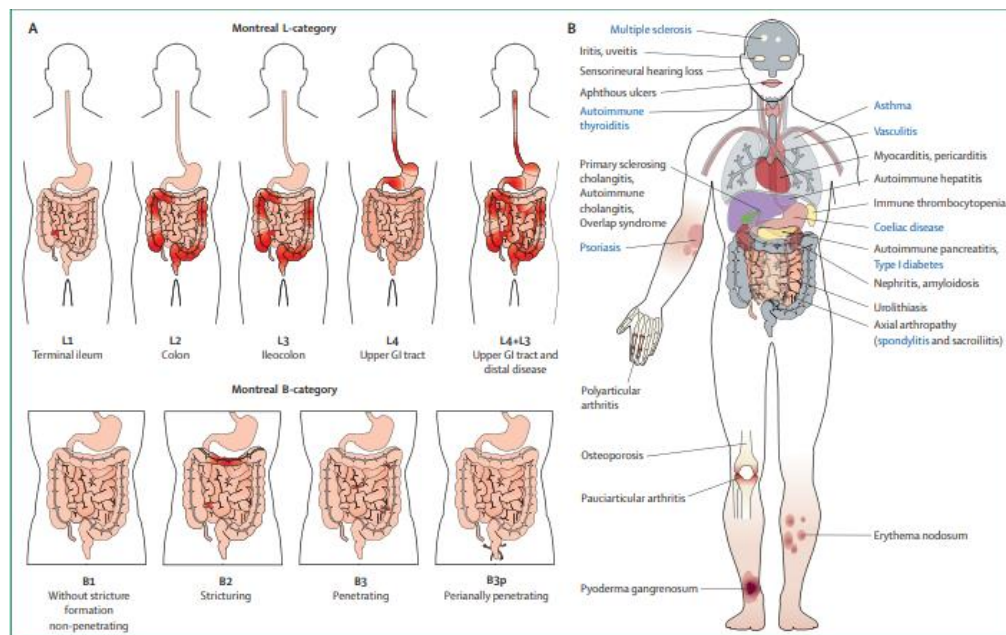


Figura 6: Classificazione di Montreal per la MC

DIAGNOSI

La diagnosi di MICI spesso è complessa e deriva dalla combinazione di differenti esami. Non esiste infatti un esame "gold standard" per la diagnosi di MICI: quest'ultima è stabilita dalla **clinica**, dal **laboratorio**, dall'**imaging** e da **parametri endoscopici**, inclusa l'istopatologia^{20,28}. Tuttavia, non sempre si riescono a differenziare le due entità e di conseguenza, per definire il tipo di MICI, è consigliato ripetere l'endoscopia dopo un intervallo di tempo se persistono dubbi diagnostici.

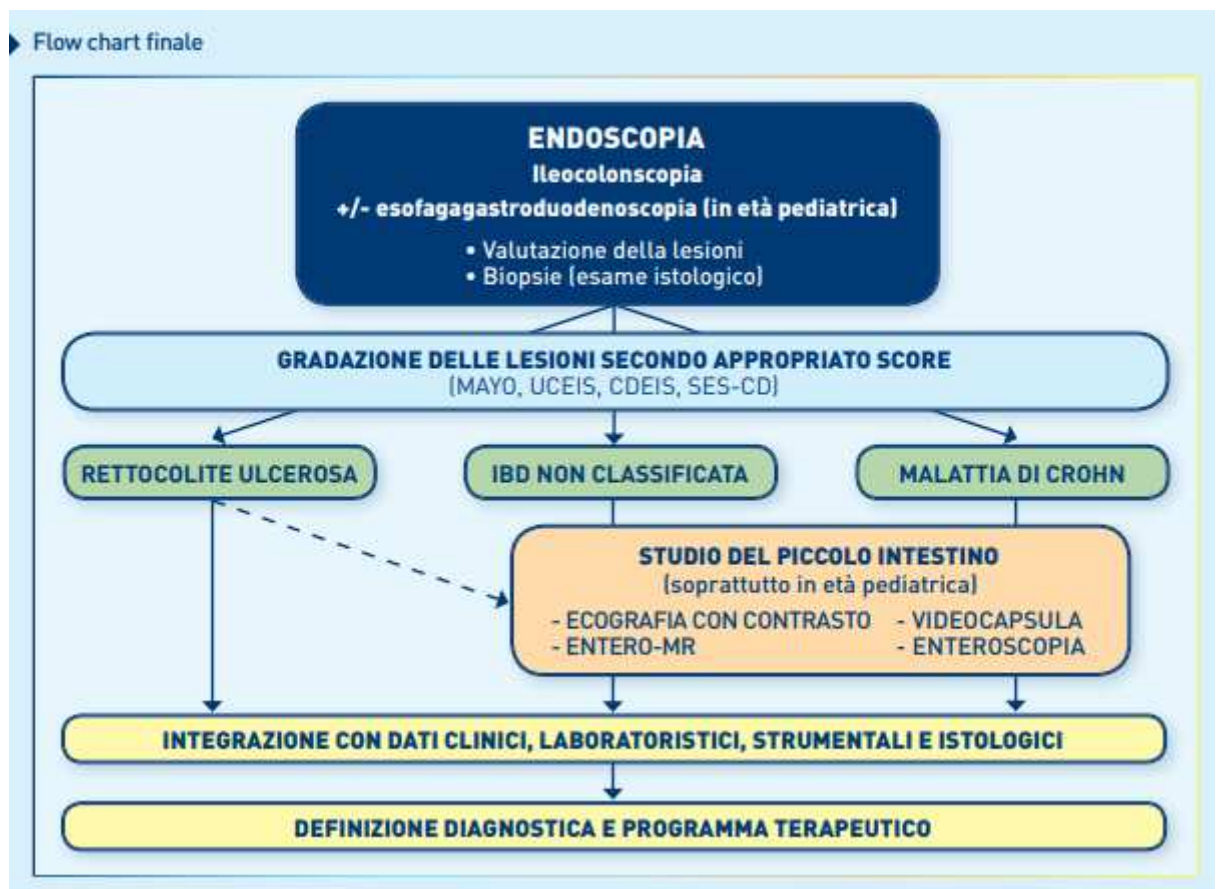


Figura 8: iter diagnostico nelle IBD²⁹.

1. **Anamnesi:** deve includere domande circa il momento di inizio dei sintomi e la loro tipologia, la presenza di sintomi notturni, la presenza di sintomi extra-intestinali, se sono stati fatti viaggi recenti, eventuali contatti con malattie infettive che coinvolgono l'intestino, l'utilizzo di alcuni medicinali (FANS, antibiotici), fumo, pratiche sessuali, familiarità per MC, RCU o tumore intestinale, precedente appendicectomia. Nel paziente con sospetta MC chiedere anche se sono presenti ascessi o ragadi perianali^{20,28}.

2. **Esame obiettivo:** valutazione dei parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura), peso, altezza; l'esame obiettivo dell'addome al fine di valutare distensione, dolore ed eventuali masse addominali, soprattutto nella MC, ed infine l'esplorazione rettale. Nel sospetto di MC ispezionare anche il perineo e la bocca^{20,28}.
3. **Esami di laboratorio:** emocromo completo, elettroliti, ferritina, sideremia, funzionalità epatica e renale, livelli di vitamina D, indici di flogosi: VES e PCR, marker di infiammazione acuta, di complicanze infettive, utili anche nella valutazione della risposta al trattamento; la **calprotectina fecale** sembra essere il **marker più sensibile di flogosi** nelle MICI³¹. Si dovrà escludere la presenza di diarrea infettiva (coprocultura, esame parassitologico delle feci, ricerca del C. Difficile), di infezione da CMV e la presenza di TBC intestinale.
4. **Colonscopia:** secondo le linee guida della European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), l'ileo-colonscopia con biopsie di tutti i segmenti intestinali incluso il retto rappresenta il gold standard per confermare la diagnosi di MICI; è anche informativa circa l'estensione della malattia ma, nonostante l'elevata accuratezza diagnostica, una minoranza di casi rimarrà indifferenziata all'esame (colite indeterminata). Oltre al suo ruolo diagnostico, l'endoscopia del tratto digestivo inferiore è utile anche per lo studio delle recidive post-chirurgiche, per il monitoraggio dell'andamento della malattia, della risposta alle terapie e per la sorveglianza del carcinoma colo-rettale. Di fatto, entrambe le patologie elevano il rischio di sviluppare una neoplasia colica nei pazienti affetti; nello specifico, l'1% del cancro del colo-retto insorge dopo 10 anni di attività di malattia: è su tale evidenza scientifica che si basa questo lavoro di tesi. In particolare, i pazienti affetti da RCU di lunga durata necessitano di sorveglianza endoscopica volta alla individuazione precoce di displasia, cioè di alterazioni cito-architetturali della mucosa colica che predispongono allo sviluppo di adenocarcinomi.

Nella **tabella 2** sono riportati i principali criteri endoscopici che caratterizzano le due entità nosologiche:

Tabella 2: criteri endoscopici

	COLITE ULCEROSA	MALATTIA DI CROHN
DISTRIBUZIONE	Continua Colon e retto Proctite 25% Colite sinistra 45% Colite estesa 15%	Discontinua (zone colpite e zone risparmiate) dalla bocca all'ano Ileocolica 40% Ileale 30% Colon 30% GI superiore 5%
RETTO	Sempre colpito	Risparmiato nel 50% dei casi
ILEO TERMINALE	Non colpito	Colpito nel 75% e, in forma isolata, nel 30%
MUCOSA	Granulare, eritematosa e friabile, essudati mucosi Emorragie spontanee	Piccole ulcere, lineari o serpiginose, su una mucosa normale, pietrificato, ragadi
SIEROSA	Normale	È spesso colpita
STENOSI E FIBROSI	Rare	Frequenti
FISTOLE SPONTANEE	Quasi mai	Enterocutanee o interne nel 10% dei casi
PSEUDO POLIPI	Frequenti	Rari
RISCHIO DI CCR	Discretamente elevato	Minore rispetto alla colite
LESIONI ANALI	10%	75%

La **distribuzione di malattia** è una differenza sostanziale tra le due entità nosologiche: nella CU la flogosi mucosale interessa il tratto intestinale in modo continuo, essendo sempre il retto la stazione di partenza del danno. Dal retto la flogosi può estendersi cranialmente, arrivando fino al cieco. L'ileo terminale raramente viene colpito dalla malattia.

L'estensione della MC è invece definita “a macchia di leopardo” perché salta da un segmento all'altro dell'apparto digerente avendo come bersaglio preferenziale il tratto ileo-colico (colpito nel 75% dei casi). A seguire, sono

coinvolti l'ileo, il colon e il tratto digerente superiore rispettivamente nel 30-40% e nel 5-10% dei casi.

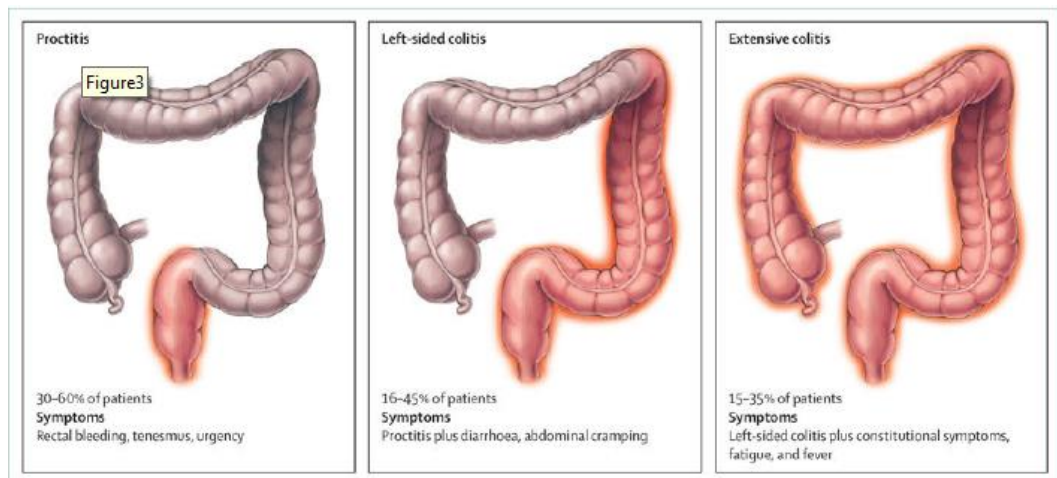


Figura 9: distribuzione della flogosi nella RCU

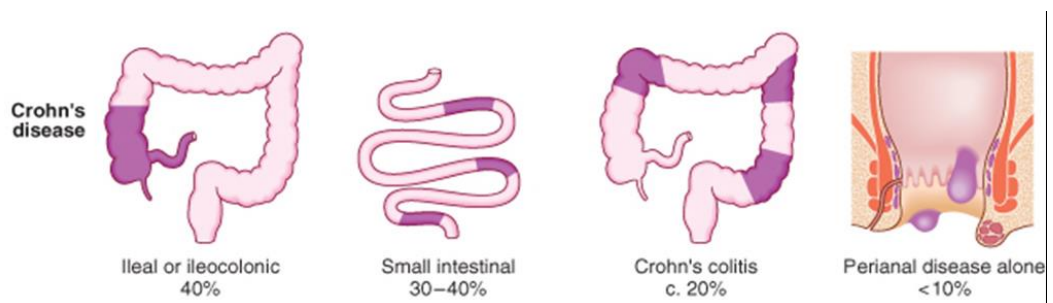


Figura 10: distribuzione della flogosi nella MC

Nella CU la parete del colon non è ispessita, ma è intrisa di sangue e la sua superficie interna appare edematosa, iperemica e di aspetto granulare, facilmente sanguinante al contatto con l'endoscopio, come illustrato in figura.



*Figura 11: tratto colico interessato da malattia
con ulcere lineari ricoperte da fibrina*

La malattia di Crohn invece mostra ispessimento della parete con congestione della sierosa, secondario all'edema, all'infiltrato infiammatorio e alla fibrosi. La superficie mucosale interna presenta ulcere lineari e serpiginose estese in profondità, come mostrato nell'immagine. Un altro aspetto tipico è quello della mucosa ad “acciottolato romano”.

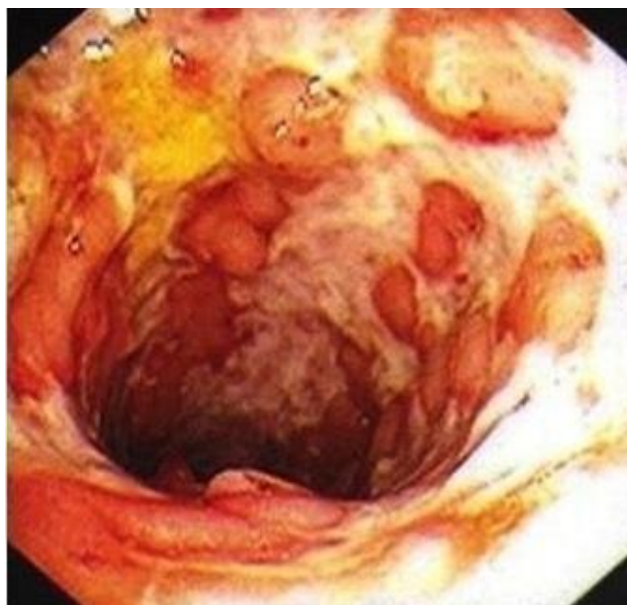


Figura 11: tratto intestinale con ulcere aftoidi

5. **Istologia:** La **tabella 3** illustra le **principali differenze** tra le due patologie intestinali: l'infiltrato infiammatorio si limita alla mucosa nella colite ulcerosa, si estende invece fino alla sierosa (transmurale) nella malattia di Crohn dove, istologicamente, la flogosi ha carattere granulomatoso. L'ascesso criptico è un reperto di frequente riscontro nella CU, meno tipico nella MC. La fibrosi predomina nella MC (piuttosto che nella CU).

Tabella 3: differenze tra MC e CU

	COLITE ULCEROSA	MALATTIA DI CROHN
INFIAMMAZIONE	Mucosa	Transmurale
ASCESSO CRIPTICI	Molto frequenti	Rari
GRANULOMI	No	40% degli interventi
FIBROSI	+	++

Le lesioni istologiche tipiche rilevabili nella fase acuta della RCU sono le seguenti:

- **ascessi criptici;**
- **aumento dell'infiltrato infiammatorio della lamina propria;**
- **deplezione mucinica;**
- **distorsione ghiandolare.**

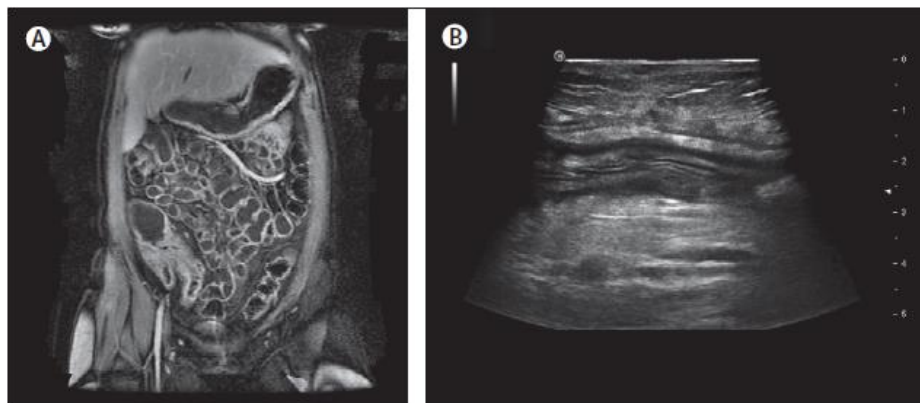
Nel tempo possono poi svilupparsi lesioni polipoidi chiamate **polipi infiammatori** di forma, numero e dimensione variabile. Tali lesioni, per definizione, non hanno potenziale di evoluzione maligna essendo **di natura flogistica**: rappresentano il risultato di una massiva rigenerazione epiteliale su lembi di pregresse ulcere.

Nel quadro istologico della MC prevale invece la flogosi granulomatosa.

Le principali lesioni riscontrabili sono:

- **granulomi non caseificanti;** reperto specifico di MC (60% dei pazienti) ma la loro assenza non esclude la diagnosi;
- **infiammazione discontinua e transmurale;**
- **aggregati linfocitari focali;**
- **fissurazioni e ulcere aftoidi.**

6. **Radiografia diretta dell'addome:** impiegata in caso di complicanze (distensione addominale, occlusione, vomito, febbre, megacolon tossico) o di attività di malattia severa.
7. **L'entero TAC e l'entero risonanza magnetica** aggiungono informazioni alla endoscopia. Entrambe le metodiche localizzano l'infiammazione a livello del tenue e ne valutano estensione ed attività infiammatoria nella MC; definiscono inoltre lo spessore della parete intestinale, la presenza di edemi ed ulcerazioni, di stenosi e dilatazioni dei tratti interessati dalla patologia. Il grado di accuratezza è simile per entrambi gli esami; l'entero- TAC, a differenza della entero-RMN, è la più utilizzata essendo di più rapida esecuzione anche se espone alle radiazioni.
8. **L'ecografia intestinale** fornisce informazioni sull'attività e sulla localizzazione della malattia, specie nell'intestino tenue. È una metodica diffusa, poco costosa e che non espone a radiazioni. Un limite è l'operatore-dipendenza e, di conseguenza, non sempre è possibile la visualizzazione dei segmenti intestinali profondi.



*Figura 8: (A). RMN che mostra l'ileo terminale con una stenosi di natura infiammatoria.
(B). Immagine ecografica di una stenosi intestinale nella MC.*

9. **L'endoscopia mediante videocapsula dell'intestino tenue (VCE)** deve essere presa in considerazione nel caso in cui il clinico, nonostante l'endoscopia negativa, continui a sospettare fortemente la presenza della MC.

10. **L'EGDS** viene eseguita nei pazienti con MC per il riscontro di lesioni flogistiche nel tratto intestinale superiore, data la localizzazione sporadica di malattia in qualsiasi zona del tratto digerente. Le linee guida ECCO specificano l'utilizzato di tale esame nei pazienti che manifestano sintomi digestivi alti come vomito, dispepsia e dolori addominali ai quadranti superiori.

LA PREPARAZIONE INTESTINALE PER LA COLONSCOPIA

Una preparazione intestinale adeguata è un requisito fondamentale per l'esecuzione di una colonscopia di qualità. A tutti i pazienti afferenti al servizio di endoscopia digestiva dell'ospedale A. Murri di Fermo viene fornita una nota informativa relativa alla colonscopia e alla preparazione intestinale.

Non vi è alcuna controindicazione alla sospensione delle terapie domiciliari del paziente durante la preparazione e nel giorno dell'esame.

Si raccomanda esclusivamente la sospensione di antiaggreganti e/o anticoagulanti, previa valutazione del medico di medicina generale.

Evitare una dieta ad alto contenuto di fibre (non assumere frutta, verdura, alimenti integrali e cibi contenenti semi) almeno nelle 24 ore prima dell'esame. Non ingerire cibi solidi nelle 2 ore precedenti l'introduzione della soluzione lassativa e fino all'esecuzione della colonscopia.

Si utilizzano:

1. Preparazioni ad alto volume³² (4L):

- Macrogol (PEG): di scarsa palatabilità ma con un buon profilo di sicurezza e di efficacia.

2. Preparazioni a basso volume³² (1,5-2 L):

- Macrogol (PEG)+ ascorbato: buon profilo di sicurezza e di efficacia.
- Magnesio citrato + sodio picosolfato (lassativo stimolante): buon profilo di sicurezza e di efficacia.
- Sodio fosfato (NaP): basso profilo di sicurezza, ritirato negli USA.

Modalità di assunzione:

La preparazione ad alto o a basso volume (scelta a discrezione del paziente), si assume in “split regimen” in caso di esame al mattino e in “same-day regimen” in caso di esame nel pomeriggio, prestando attenzione all’intervallo tra il termine dell’assunzione della stessa e l’esame, che deve essere di almeno 4h. Per ogni ora aggiuntiva, la probabilità di avere un’adeguata pulizia intestinale del colon destro si riduce del 10%.

Nessun studio si è ancora focalizzato sui regimi di preparazione ottimali per la cromoendoscopia; tuttavia, un recente studio osservava che l’assunzione di una dieta a liquidi chiari nelle 24 ore precedenti la procedura determinava una probabilità più alta che la preparazione risultasse sufficiente a consentire l’esecuzione della cromoendoscopia³².

TERAPIA

L'obiettivo della terapia delle MICI è quello, nel breve termine, di indurre la remissione della malattia e, nel lungo termine, di mantenerla, al fine di prevenirne la progressione e le complicanze. La stratificazione del paziente sulla base di fattori di rischio e dei fattori prognostici e la valutazione delle comorbidità permettono l'individualizzazione della terapia, step cruciale per ottimizzare la gestione del paziente. Molti fattori influiscono sulla scelta della terapia medica, come la localizzazione, l'attività e la severità di malattia, la risposta a precedenti terapie, la presenza di complicanze o di manifestazioni extra-intestinali. Inoltre vanno considerati fattori di rischio individuali per progressione e complicanze della malattia, caratteristiche individuali del paziente, costi, rapporto tra rischi e benefici³³.

La terapia si distingue in medica e chirurgica; la medica si avvale di farmaci il cui uso varia a seconda dell'attività di malattia e della gravità dei sintomi.

La gestione delle MICI in fase di attività lieve o lieve-moderata può essere ambulatoriale attraverso controlli ristretti, mentre per l'attività di malattia moderata e severa è necessario spesso il ricovero del paziente.

Nella pratica clinica, la terapia della RCU prevede l'utilizzo di:

- 1) **salicilati** (sulfasalazina, mesalazina), somministrabili mediante supposte, clisteri o formulazioni orali. Sono composti contenenti acido 5-aminosalicilico e non sembrano esserci differenze nell'efficacia e nella sicurezza tra le due formulazioni³². La sulfasalazina è meno tollerata dai pazienti³⁴ e mostra maggiore tossicità. La combinazione di mesalazina orale ($\geq 2,4$ g/die) e rettale (≥ 1 g/die) spesso è più efficace nell'indurre la remissione delle forme lievi-moderate. La dose efficace di mesalazina orale per mantenere la remissione è di 2 g/die. Per il trattamento rettale, sono sufficienti invece 3g/settimana in dosi divise.
- 2) **Corticosteroidi**. L'efficacia della terapia cortisonica riflette l'ampio spettro della sua azione: l'inibizione dell'attivazione delle cellule endoteliali, la riduzione delle citochine e della degranolazione dei granulociti. I corticosteroidi orali (beclometasone dipropionato 5 mg/die, prednisone 40 mg/die, ciclo di 8 settimane con tapering) sono utilizzati per indurre la remissione in pazienti con malattia da

lieve a moderata che non beneficiano del trattamento con 5-ASA³⁵⁻³⁷ o nelle forme moderato-severe, mentre nelle forme severe è necessario l'impiego per via endovenosa (metilprednisolone 1 mg/Kg/die). Nelle forme steroideo-refrattarie, che richiedono due o più cicli di steroidi in un anno, si dovrebbe intensificare la terapia e iniziare il trattamento con farmaci immunosoppressori.

- 3) **Farmaci immunosoppressori convenzionali:** si intendono l'azatioprina e la 6-mercaptopurina, analoghi delle purine. Il metotrexato è un altro farmaco utilizzato che altera la sintesi del DNA, riduce la produzione di IL-1 con effetto antinfiammatorio ma, il suo ruolo nel trattamento della colite ulcerosa è ancora in fase di studio³⁸. La ciclosporina è un inibitore della risposta T cellulare, della produzione di IL-2 e del sequestro delle T citotossiche; blocca inoltre la secrezione di IL-3, IL-4, IFN-alfa, TNF. I pazienti steroideo-dipendenti o steroideo-resistenti dovrebbero essere trattati con tiopurine e/o farmaci biologici in monoterapia o in associazione³⁹.
- 4) **Farmaci biologici:** attualmente per la terapia della colite ulcerosa sono utilizzate due classi di farmaci: inibitori del TNF- α (infliximab, adalimumab e golimumab) e inibitori delle molecole di adesione. I farmaci anti-TNF- α sono anticorpi monoclonali che bloccano il TNF- α , provocando distruzione dei macrofagi produttori di TNF. Gli anti-TNF- α sono efficaci nell'indurre e mantenere la remissione nella malattia da moderata a grave⁴⁰⁻⁴². L'infliximab viene anche utilizzato nella rescue therapy della colite ulcerosa severa steroideo-resistente. Il vedolizumab blocca l'integrina $\alpha 4\beta 7$ intestinale inibendo la migrazione dei leucociti ed è stato approvato per le forme di CU moderate e gravi, refrattarie al trattamento standard. Sulla base dei dati di efficacia e sicurezza, il vedolizumab potrebbe essere considerato un biologico di prima linea per la colite ulcerosa⁴³.
- 5) Il ruolo degli **antibiotici** nella RCU è limitato alla gestione delle complicanze quali fistole, pouchite e perforazione. Nella pratica clinica si utilizzano soprattutto ciprofloxacina e metronidazolo, come suggerito dalle linee guida ECCO.

- 6) **Probiotici:** alcune evidenze scientifiche mostrano una efficacia clinica nel mantenimento della remissione da parte dell'Escherichia Coli Nissle (ECN) in pazienti intolleranti a 5-ASA.

Le indicazioni alla chirurgia sono le seguenti:

- RCU non responsiva a terapia medica
- Megacolon tossico non regredito dopo 24h
- Displasia severa e cancro

L'obiettivo del trattamento della **malattia di Crohn** è indurre remissione clinica ed endoscopica prolungata, interrompere il decorso naturale della malattia, prevenire complicanze e interventi chirurgici, migliorando la qualità di vita dei pazienti⁴⁴.

Secondo uno studio del 2008, pubblicato sulla rivista Lancet, il 50% dei pazienti con malattia di Crohn presenta una complicanza intestinale entro 20 anni dalla diagnosi. Di questi, solo il 10% mostra remissione clinica prolungata. L'incidenza annuale di ricovero ospedaliero è del 20% e, il 50% dei pazienti richiede un intervento chirurgico nei 10 anni successivi alla diagnosi⁴⁵.

I farmaci usati sono:

1. **salicilati:** studi suggeriscono che la mesalazina non è efficace nel trattamento della MC e non dovrebbe essere usata⁴⁶. In qualche caso, la sulfasalazina può essere modestamente efficace per l'induzione della remissione nella MC del colon, ma non ha dimostrato efficacia nel mantenimento della remissione⁴⁷.
2. **Corticosteroidi:** sono generalmente efficaci nell'indurre remissione nella MC ma non vanno utilizzati per il mantenimento della remissione della malattia⁴⁸; di uso comune sono il metilprednisolone (endovena o intramuscolo) o il prednisone (per os), con effetto sistemico, e la budesonide, la cui efficacia è invece limitata alla MC ileale lieve-moderata⁴⁹. I corticosteroidi risultano invece inefficaci nel trattamento delle fistole perianali^{33,50}.
3. **Immunosoppressori:** L'azatioprina, la 6-mercaptopurina e il metotrexato sono efficaci nel mantenimento della remissione, soprattutto in caso di decorso cronico

attivo o steroide-dipendenza. L'azatioprina ha dimostrato efficacia inferiore, rispetto alla monoterapia con Infliximab o alla terapia combinata azatioprina + infliximab, nel mantenere una remissione senza steroidi⁵¹.

4. **Farmaci biologici:** vengono utilizzati per il trattamento della MC moderata e severa e possono essere usati da soli o in combinazione con un immunomodulatore per indurre e mantenere la remissione⁵²⁻⁵⁴. L'infliximab è efficace in due terzi dei pazienti nell'indurre remissione in casi refrattari alle terapie convenzionali ed è utile anche per la chiusura temporanea di fistole perianali refrattarie. L'adalimumab è un'alternativa valida all'infliximab ed è somministrabile sottocute⁵⁵⁻⁵⁷. I farmaci antagonisti del TNF-alfa vengono utilizzati anche nella prevenzione o nel trattamento della recidiva post-chirurgica.
5. **Nuovi biologici:** sono stati approvati Vedolizumab (anticorpo monoclonale anti-integrina) e Ustekinumab (in ordine temporale l'ultimo farmaco approvato per la MC moderata-grave, anticorpo monoclonale completamente umanizzato per la subunità p-40 di IL-12 e IL-23). Questi farmaci vengono utilizzati nella MC moderata o severa che hanno manifestato risposta inadeguata, perdita di risposta o che sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale e/o ad un antagonista del TNF α .

La chirurgia viene riservata per il trattamento delle complicanze (fistole anali e perianali, ascessi, stenosi) e alle forme refrattarie alla terapia medica.

SORVEGLIANZA NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

È ormai noto alla comunità scientifica che i pazienti con RCU di lunga durata ed estesa sono maggiormente a rischio di ammalarsi di tumore del colon-retto rispetto alla popolazione generale. Secondo una metanalisi⁵⁸ del 2011, condotta dal gruppo A. Eaden, K R Abrams, J F Mayberry su 116 studi dal 1935 al 1999, il rischio cumulativo di sviluppare CCR dalla diagnosi di RCU è dell'1.6% a 10 anni, dell'8.3% a 20 anni e del 18.4% a 30 anni.

Dati più recenti riportano che il rischio di CCR in pazienti affetti da MICI è dell'1% a 10 anni, del 3% a 20 anni e del 7% a 30 anni dalla diagnosi⁵⁹.

Cumulative incidence of CRC related to time of disease			
	10 years	20 years	30 years
Eaden, Gut 2001	2%	8%	18%
Rutter, Gas 2006	1,5%	7,7%	15,8%
Selinger, Clin Gas 2014	1%	3%	7%

Figura 13: Rischio cumulativo di sviluppare CCR nel tempo in pazienti con CU di lunga data

Il cancro del colon-retto associato a colite presenta caratteristiche differenti rispetto a quello sporadico: insorge ad una età più precoce (30-40 anni), sviluppandosi a partire da lesioni displastiche piatte, presenta una distribuzione più eterogenea in tutti i tratti colici e spesso si diagnosticano tumori multipli sincroni.

I fattori di rischio maggiormente predisponenti lo sviluppo di neoplasia sono i seguenti:

- **Colangite Sclerosante Primitiva:** aumenta il rischio di tumore del colon-retto del 31%. Si è dimostrato che l'utilizzo profilattico di acido ursodesossilico riduce l'incidenza di neoplasia in questi pazienti
- **Anamnesi familiare di tumore del colon-retto**
- **Infiammazione severa, persistente ed estesa del colon**

Le precedenti linee guida riguardanti la sorveglianza endoscopica per i pazienti con RCU di lunga data raccomandavano l'effettuazione di 2-4 biopsie random ogni 10 cm di colon, per un totale di oltre 50 biopsie per esame. Tale approccio, oltre ad essere dispendioso e costoso, riportava alti tassi di lesioni preneoplastiche che rimanevano non visualizzabili dall'endoscopista.

Uno studio⁶⁰ del 2003 condotto su 165 pazienti con colite ulcerosa di vecchia data, randomizzati per effettuare colonscopia convenzionale o colonscopia con cromoendoscopia con blu di metilene, ha dimostrato che, nel gruppo di cromoendoscopia, vi era una migliore correlazione tra la valutazione endoscopica dell'entità dell'infiammazione del colon e i risultati istopatologici, rispetto al gruppo ricevente la colonscopia convenzionale (89% vs. 52%; $P < 0,0001$). Sono state inoltre effettuate biopsie mirate ed è stato rilevato un maggior numero di neoplasie intraepiteliali nel braccio della cromoendoscopia (32 vs. 10; $P = 0,003$).

Un altro studio giapponese⁶¹, pubblicato nello stesso anno, ha seguito 57 pazienti con diagnosi di pancolite da 5 e 7 anni, riscontrando maggiore accuratezza diagnostica per displasia nelle biopsie bersaglio effettuate mediante cromoendoscopia rispetto a quelle con colonscopia standard (sensibilità 85,7 vs. 38,1%).

Secondo le ultime linee guida Europee ECCO, l'endoscopia di sorveglianza nelle MICI andrebbe fortemente consigliata a:

- qualsiasi paziente **dopo 8 anni dall'esordio dei sintomi**, per rivalutare l'estensione di malattia ed escludere displasia;
- **ad 1 anno dalla diagnosi di colangite sclerosante primitiva**, a prescindere dall'estensione, attività e durata della malattia;

effettuando, come mostrato in **figura 14**:

- un esame completo del viscere;
- cromoendoscopia (blu di metilene o indaco di carminio) + biopsie target su tutte le lesioni visibili;
- in alternativa alla cromoendoscopia, la colonscopia tradizionale + biopsie random di tutti i segmenti colici esaminati (4 ogni 10 cm).

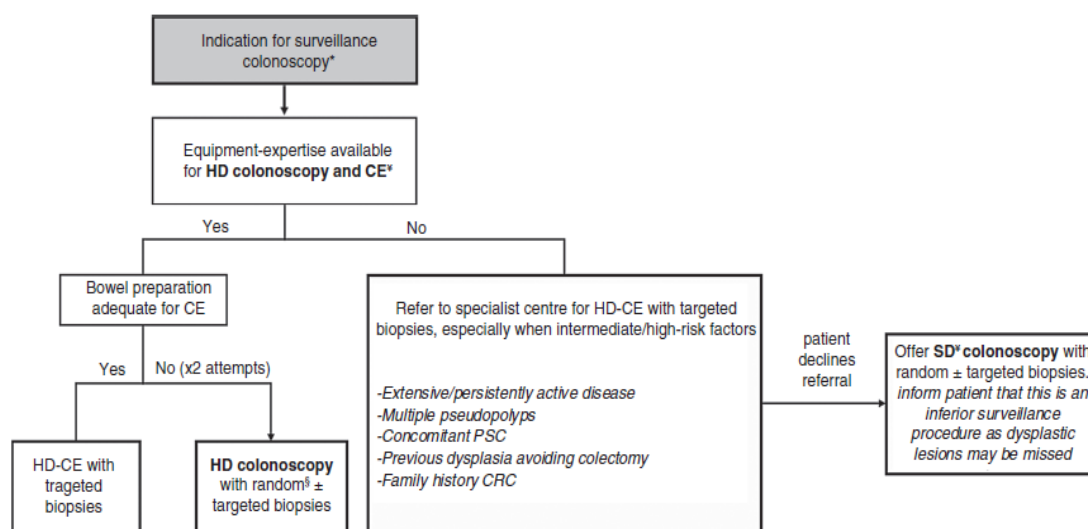


Figura 14: Algoritmo proposto sulle modalità endoscopiche e i protocolli di biopsia di scelta in vari ⁶²

Come riportato dal Journal of Crohn and Colitis (2013), gli intervalli di sorveglianza dopo la prima colonscopia di screening sono quelli descritti in figura:

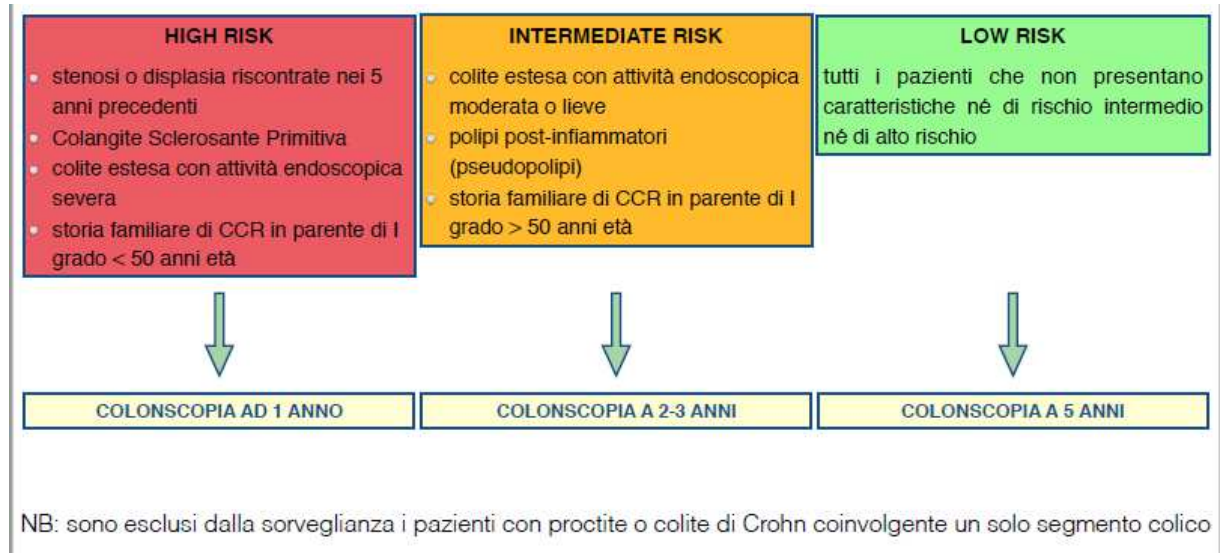


Figura 15: Protocollo di sorveglianza endoscopica secondo le linee guida della European Crohn's and Colitis Organization, 2017.

La colonscopia di sorveglianza può essere effettuata solo in presenza di una pulizia intestinale eccellente e durante le fasi di remissione della malattia intestinale, con strumenti ad alta definizione, per:

- una migliore visualizzazione delle lesioni
- minore “interferenza” sulla ricerca della displasia

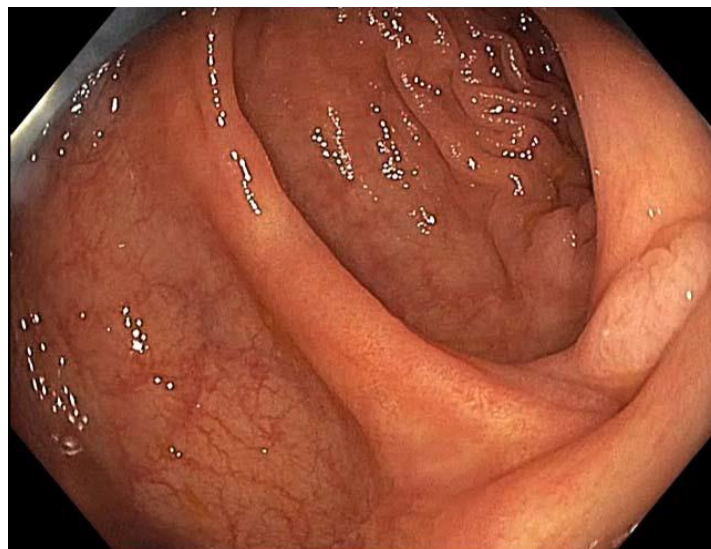


Figura 16: RCU in fase di remissione di malattia.

ENDOSCOPIA POTENZIATA

La colonscopia nelle MICI, oltre a rappresentare attualmente la metodica standard per la diagnosi, ha come altro obiettivo quello di diagnosticare le lesioni precancerose del colon al fine di prevenirne la trasformazione maligna. Di conseguenza, la mancata individuazione e rimozione di lesioni polipoidi e cancri precoci peggiorano prognosi e qualità di vita dei pazienti. Secondo lo studio di Van Rijn JC et al.⁶³, la colonscopia standard a luce bianca (WLE) non visualizza fino al 6% degli adenomi avanzati o dei cancri del colon di dimensioni sopra al cm e dal 26% al 30% di tutti gli adenomi. Per far fronte a tale problematica, sono state apportate innovazioni nel campo dell'endoscopia conosciute come “endoscopia potenziata” comprendente la **cromoendoscopia tradizionale, virtuale e la zoom-magnificazione**⁶³⁻⁶⁶.

Tali metodiche aumentano il “*lesion detection rate*” migliorando la diagnosi e la caratterizzazione⁶⁷ delle lesioni coliche esaminandone aspetti quali l'aspetto della trama vascolare sottomucosa e lo sbocco delle cripte sulla superficie mucosale.

Tuttavia, al momento non sono ancora chiare tutte le possibili applicazioni di tali tecniche e il livello di “expertise” degli endoscopisti richiesto per l'utilizzo di queste nuove tecnologie⁶⁸. La tecnologia da sola non è sufficiente a garantire i migliori risultati; il “*lesion detection rate*” è infatti influenzato dall'esperienza dell'operatore, dalla tecnica endoscopica, da strumenti e accessori e dalla preparazione intestinale.

CROMOENDOSCOPIA TRADIZIONALE

La Cromoendoscopia tradizionale (DCE) è per definizione la colorazione del tessuto mucosale mediante coloranti o pigmenti che vengono applicati attraverso un catetere di diffusione o attraverso il canale operativo dell'endoscopio, al fine di migliorare la diagnosi di lesioni neoplastiche e il loro grado di differenziazione identificando le anomalie delle cripte ghiandolari per dimensione, densità e forma⁶⁹.

Lo scopo è quello di evidenziare aree specifiche o distinguere tra diversi tipi di epiteli (lesioni displastiche e/o maligne) del tratto gastrointestinale, che possono essere di difficile distinzione rispetto alla mucosa normale⁶⁰.

Si può effettuare una pancromoendoscopia ovvero la colorazione dell'intero intestino crasso e una cromoendoscopia selettiva, applicando il colorante direttamente sulla lesione riscontrata, per definirne i margini e le caratteristiche.

Le sostanze impiegate sono coloranti chimici che possono reagire con gli elementi presenti nella mucosa, come nel caso dei coloranti vitali, o rimanere all'interno della superficie della mucosa, come accade per i coloranti di contrasto.

I coloranti impiegati nella pratica clinica possono essere classificati in:

- **Vitali:** assorbiti dalle cellule della mucosa, come il blu di metilene.
- **Di contrasto:** si distribuiscono sulla superficie mucosa, ne è un esempio l'indaco di carminio.
- **Reattivi:** prendono parte a reazioni chimiche che svelano determinate funzioni del tessuto sottostante. Ne sono esempi il rosso Congo e il rosso Fenolo che cambiano di colore a seconda di un ambiente rispettivamente acido o alcalino.

La tabella 4 mostra tutti i coloranti utilizzanti in endoscopia applicabili durante l'esecuzione di un esame cromoendoscopico.

Tabella 4: Meccanismi d'azione e sedi di applicazione dei coloranti utilizzati in Cromoendoscopia tradizionale (DCE).

Coloranti	Meccanismo d'azione	Principali applicazioni
Coloranti assorbenti		
<i>Lugol</i>	L'epitelio squamoso normale contenente glicogeno è tinto di marrone scuro; le cellule infiammate della mucosa colonnare, le cellule displastiche e il cancro non si colorano.	• Carcinoma esofageo a cellule squamose e displasia • Esofago di Barrett
<i>Blu di metilene</i>	Le cellule epiteliali assorbitive dell'intestino tenue, del colon e la metaplasia intestinale in qualsiasi sito si colorano di blu; la displasia e il cancro sono variamente colorati o non si colorano affatto.	• Esofago di Barrett • Metaplasia intestinale gastrica e cancro • Colite ulcerosa cronica
<i>Blu di toluidina</i>	I nuclei delle cellule maligne sono colorati di blu.	• Cancro a cellule squamose del cavo orale e dell'esofago
<i>Crystal violetto</i>	Il colore viene assorbito dalle cellule intestinali neoplastiche colorando i nuclei.	• Esofago di Barrett • Neoplasie del colon
Coloranti di contrasto		
<i>Indaco di carminio</i>	Il colorante scuro non viene assorbito quindi evidenzia la topografia della mucosa.	• Neoplasie del colon • Colite ulcerosa cronica
Coloranti di reazione		
<i>Rosso Congo</i>	Il colore cambia da rosso a blu scuro/nero in presenza di acido a pH < 3.	• Mucosa gastrica ectopica • Tumore gastrico • Adeguatezza della vagotomia
<i>Rosso fenolo</i>	Il colore cambia da giallo a rosso in presenza di alcali (idrolisi dell'urea ad ammoniaca e anidride carbonica da parte dell'ureasi che produce H.pylori).	• Infezione da H.pylori

ZOOM-MAGNIFICAZIONE

Per magnificazione si intende la capacità di ingrandire le immagini endoscopiche in tempo reale, per una visualizzazione migliore dei particolari della mucosa che non sarebbero visibili con l'utilizzo dell'endoscopia standard. È una tecnica solitamente abbinata alla cromoendoscopia per magnificare i dettagli delle alterazioni della mucosa.

Gli endoscopi di ultima generazione con zoom-magnificazione permettono di ottenere ingrandimenti fino a 150x, senza perdere in risoluzione, grazie ad un sistema di lenti che, posto all'estremo distale dello strumento, ingrandisce l'immagine prima che questa venga registrata dal sensore ottico CCD: in questo modo, si ottiene un quadro endoscopico ad elevata densità ottica.

Secondo alcuni studi^{70,71} l'accuratezza della colonscopia con magnificazione nella differenziazione di lesioni neoplastiche da lesioni non neoplastiche inferiori a 10 mm di diametro (92%) è significativamente superiore rispetto alla colonscopia standard (68%). Nonostante la validazione della cromoendoscopia con zoom-magnificazione sia ancora carente, viene considerata la migliore metodica in vivo per valutare la profondità di invasione delle lesioni neoplastiche⁷¹.

La cromoendoscopia tradizionale, in combinazione alla zoom magnificazione, è una tecnica strumentale che ha migliorato la rilevazione di lesioni displastiche e neoplastiche della mucosa gastrointestinale, in particolare nel contesto delle MICI⁶⁰. Lesioni piatte o depresse della mucosa colica sono di frequente riscontro durante tale procedura e vengono chiamate “flat lesions”, morfologicamente differenti rispetto alle “classiche” lesioni polipoidi. Le “flat lesions” rappresentano il 30-40% di tutte le lesioni colo-rettali e sono caratterizzate da un potenziale maligno significativamente più alto rispetto alle lesioni di tipo polipoide, secondario alla capacità di infiltrare precocemente lo strato di sottomucosa della parete del viscere⁷².

Su tali evidenze si è sviluppata l'esigenza di servirsi della cromoendoscopia come metodo di identificazione precoce di tali alterazioni.

L'attuale **classificazione** morfologica macroscopica delle lesioni neoplastiche superficiali è quella **di Parigi**⁶⁷, che distingue lesioni polipoidi o protrudenti e lesioni non polipoidi o non protrudenti. Le prime sono caratterizzate da altezza della lesione

maggiore di un terzo del suo diametro mentre le lesioni non polipoidi sono definite come qualsiasi irregolarità della mucosa con altezza inferiore a 1/3 del diametro (figura 17).

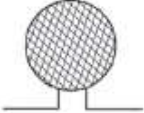
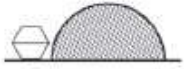
Endoscopic appearance		Description**	Definition	Paris class***
Polypoid lesion protruding from mucosa into lumen ≥ 2.5 mm*		Pedunculated	Lesion attached to mucosa by a stalk	Ip
		Sessile	Lesion not attached to mucosa by a stalk: entire base is contiguous with mucosa	Is
Non-polypoid lesion with little (<2.5mm) or no protrusion above mucosa		Slightly elevated	Lesion with protrusion but < 2.5 mm above mucosa	Ila
		Flat	Lesion without protrusion above mucosa	Ilb
		Depressed	Lesion with at least a portion depressed below the level of mucosa	Ilc

Figura 17: classificazione secondo Parigi delle lesioni neoplastiche superficiali

Dopo la colorazione per contrasto e la magnificazione, la mucosa del colon appare come un insieme di fossette (pits) corrispondenti alle aperture delle cripte di Lieberkuhn.

Un'altra **classificazione** importante è quella **di Kudo**^{66,73} (figura 18) la quale differenzia i pit-pattern che si possono riscontrare dopo la colorazione della mucosa in 6 tipi differenti, correlando questi ultimi alle proprietà endoscopiche e istologiche delle lesioni: i pit pattern di tipo I e II si associano a lesioni di tipo non neoplastico, i tipi IIIS, IIIL e IV si associano a lesioni adenomatose, infine, i tipi Vn e Vi sono fortemente suggestivi di tumori infiltranti la sottomucosa.

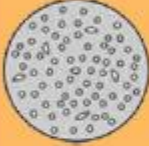
		TIPO I Aperture ghiandolari piccole e regolari	Pit pattern non neoplastico
		TIPO II Aperture ghiandolari stellate, ampie e regolari	
		TIPO IIIs Aperture ghiandolari tubulari, piccole e tondeggianti	Pit pattern adenomatoso
		TIPO IIIl Aperture ghiandolari tubulari allungate	
		TIPO IV Aperture ghiandolari ramificate	
		TIPO VI Aperture ghiandolari irregolari	Pit pattern neoplastico avanzato
		TIPO Vn Aperture ghiandolari destrutturate	

Figura 18: Schema dei pit pattern secondo Kudo

CROMOENDOSCOPIA VIRTUALE (CVC)

La cromoendoscopia virtuale è una tecnica di imaging endoscopica in tempo reale che migliora la visualizzazione sia della rete vascolare sottomucosa che della superficie interna del colon con un guadagno in termini di caratterizzazione, differenziazione e diagnosi precoce delle alterazioni della mucosa. Potrebbe costituire una potenziale alternativa alla cromoendoscopia tradizionale, in quanto fornisce un contrasto più marcato della superficie mucosale, sebbene ancora non siano presenti studi di non inferiorità rispetto alla cromoendoscopia tradizionale.

La CVC utilizza sistemi quali la Narrow Band Imaging (NBI-Olympus), la Fujinon Intelligent Color Enhancement (FICE-Fujinon) o l'iScan di Pentax che elaborano l'immagine elettronicamente applicando filtri ottici alla luce emessa dalla fonte luminosa, massimizzandone l'intensità in maniera tale da essere assorbita dall'emoglobina del sangue.

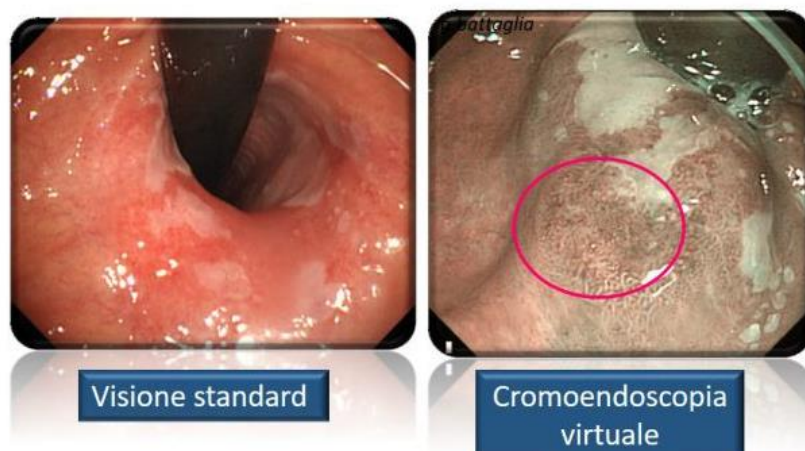


Figura 19: differenza nella visione endoscopica con e senza CVC

Nello specifico, il sistema NBI (Olympus Medical Systems, Tokyo, Giappone) permette di aumentare il contrasto tra la struttura vascolare e la mucosa circostante attraverso due filtri ottici che alterano lo spettro cromatico della luce bianca emessa dalla sorgente luminosa che illumina la mucosa con luce modificata. Un filtro agisce sulla frequenza d'onda dei 415 nanometri, nello spettro del blu enfatizzando i capillari dello strato superficiale della mucosa e mostrandoli in marrone, l'altro agisce sulla frequenza d'onda dei 540 nanometri, nello spettro del verde⁷⁴ corrispondente al piccolo

di assorbimento dell'emoglobina e sottolinea i vasi venosi più profondi della mucosa e della sottomucosa.

A differenza di NBI (che utilizza filtri ottici), il sistema FICE (Fujinon Intelligent Color Enhancement) di Fujinon® utilizza un algoritmo di elaborazione delle immagini basato su metodi di stima spettrale (SET, Spectral Estimation Technology) che separa l'immagine endoscopica nelle tre sub-immagini spettrali RGB (Red, Green, Blue). Ad ogni immagine viene attribuita una determinata lunghezza d'onda così da variarne l'intensità cromatica e, in questo modo, l'immagine finale rielaborata ne risulta potenziata.

Studi hanno dimostrato che l'NBI non è efficace nel migliorare la resa diagnostica di lesioni displastiche rispetto alla CE tradizionale. Studi randomizzati hanno confrontato l'NBI e l'endoscopia a luce bianca per il rilevamento della displasia dimostrando che l'NBI non migliora il tasso di rilevamento delle anomalie mucosali e che non permette di differenziare tessuto neoplastico da quello non neoplastico⁷⁵. Un'altra fonte riporta che la sensibilità dell'NBI di prima generazione è comparabile a quella della colonscopia convenzionale⁷⁶. Non è quindi indispensabile l'uso dell'NBI nella sorveglianza delle MICI, anche se è stata usata durante l'esecuzione dell'esame nel presente studio.

iScan di Pentax è il sistema più recente e anche il più sofisticato in quanto possiede tre diversi metodi di potenziamento cromatico: il *surface enhancement* che evidenzia bordi e confini, il *contrast enhancement* che esalta le aree depresse, e il *tone enhancement* che differenzia cromaticamente i diversi segmenti del tubo digerente.

Non sono disponibili linee guida per la pratica clinica routinaria in quanto non esistono ancora sistemi di classificazione validati del pattern microvascolare e del pit pattern mucosale⁷⁷.

L'elaborazione dell'immagine si attiva con la pressione di un pulsante risultando immediata e riproducibile.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio si basa sul presupposto che il carcinoma del colon-retto in pazienti con RCU di lunga durata si sviluppa attraverso una progressione graduale dall'infiammazione alla displasia di basso grado fino al carcinoma^{77,78}.

Pertanto, tali pazienti vengono sottoposti ad una sorveglianza endoscopica periodica per rilevare la neoplasia in fase iniziale.

Il sottocampionamento delle alterazioni mucosali è comune se si utilizza come tecnica di sorveglianza l'endoscopia a luce bianca: il razionale di tale tecnica è l'esecuzione di 4 biopsie casuali ogni 10 cm di colon, un metodo laborioso e costoso.

La cromoendoscopia tradizionale migliora la rilevazione macroscopica della displasia, facilita la visualizzazione dei dettagli della superficie epiteliale, evidenziando anomalie della mucosa non visibili in luce bianca; permette inoltre di effettuare biopsie mirate e l'asportazione delle stesse.

Il presente studio è stato effettuato in un singolo centro ospedaliero di comunità, l'Ospedale Civile A.Murri di Fermo, al fine di valutare l'efficacia globale dell'impiego della cromoendoscopia per ottenere, come obiettivo primario, una valutazione preliminare dei risultati ottenuti presso il centro di Endoscopia Digestiva dello stesso ospedale.

Si tratta di un'esperienza di organizzazione sistematica dell'attività endoscopica volta all'ottimizzazione delle risorse tecnologiche e umane per la sorveglianza delle neoplasie del colon-retto in pazienti affetti da RCU.

Gli obiettivi sono i seguenti:

- valutare l'efficacia della Cromoendoscopia tradizionale nell'aumentare la rilevazione di displasia rispetto alla colonscopia standard, in pazienti con RCU di lunga data sottoposti a sorveglianza endoscopica;
- determinare la proporzione di lesioni displastiche rilevate da biopsie mirate di anomalie macroscopicamente visibili.

Obiettivi secondari sono stati la valutazione della riduzione del lavoro richiesto al servizio di Anatomia Patologica, per la processazione (tempo tecnico) e l'analisi (tempo medico) dei campioni biotici. Si è analizzata anche la "learning-curve" che esprime la curva di apprendimento della procedura da parte dell'endoscopista dedicato.

MATERIALI E METODI

Il volume di pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato alle MICI dell'ospedale A. Murri di Fermo è pari a circa 746, dei quali 372 hanno una diagnosi di RCU.

I criteri di inclusione nello studio sono stati: la diagnosi di RCU (indipendentemente dall'estensione) da almeno 10 anni, con malattia in fase di remissione endoscopica (subscore Mayo 0) e con pulizia intestinale buona/eccellente (BBPS= 6-9) o almeno sufficiente in ogni macro-segmento (BBPS ≥ 2). I pazienti sono stati arruolati nello studio (**tabella 6**) a partire da Febbraio 2017 fino a Marzo 2020.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati: la presenza di colite refrattaria alla terapia farmacologica, la presenza di cancro del colon-retto, la presenza di displasia diffusa, CCR metastatico, decesso dei pazienti, diagnosi di malattia inferiore a 10 anni, pazienti persi al follow-up clinico, pazienti con RCU attiva. Alcuni dei pazienti sottoposti a colonscopia di sorveglianza sono stati esclusi successivamente dallo studio a causa o di malattia in fase di attività valutata mediante subscore Mayo ≥ 1 ($n = 4$) o di pulizia intestinale insufficiente valutata con BBPS < 6 ($n = 9$). In almeno due casi, l'esame non è stato effettuato anche a causa della scarsa tolleranza da parte dei pazienti alla procedura.

In conclusione, 32 pazienti sono risultati idonei per essere sottoposti a colonscopia di sorveglianza mediante Cromoendoscopia (**Tabella 5**).

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati esaminati durante una seduta appositamente dedicata alla cromosondoscopia, che si svolgeva ogni primo martedì del mese, istituita dalla U.O.C. di Gastroenterologia dell'ospedale A. Murri di Fermo, con personale qualificato e con le tempistiche necessarie. Sono stati utilizzati i seguenti strumenti: colonscopio Olympus CF-H 190 I, dotato di un canale operativo del diametro di 2,8 mm, di un monitor e di cavi compatibili con l'alta definizione.

Tabella 5: flowchart dei pazienti inclusi nello studio.

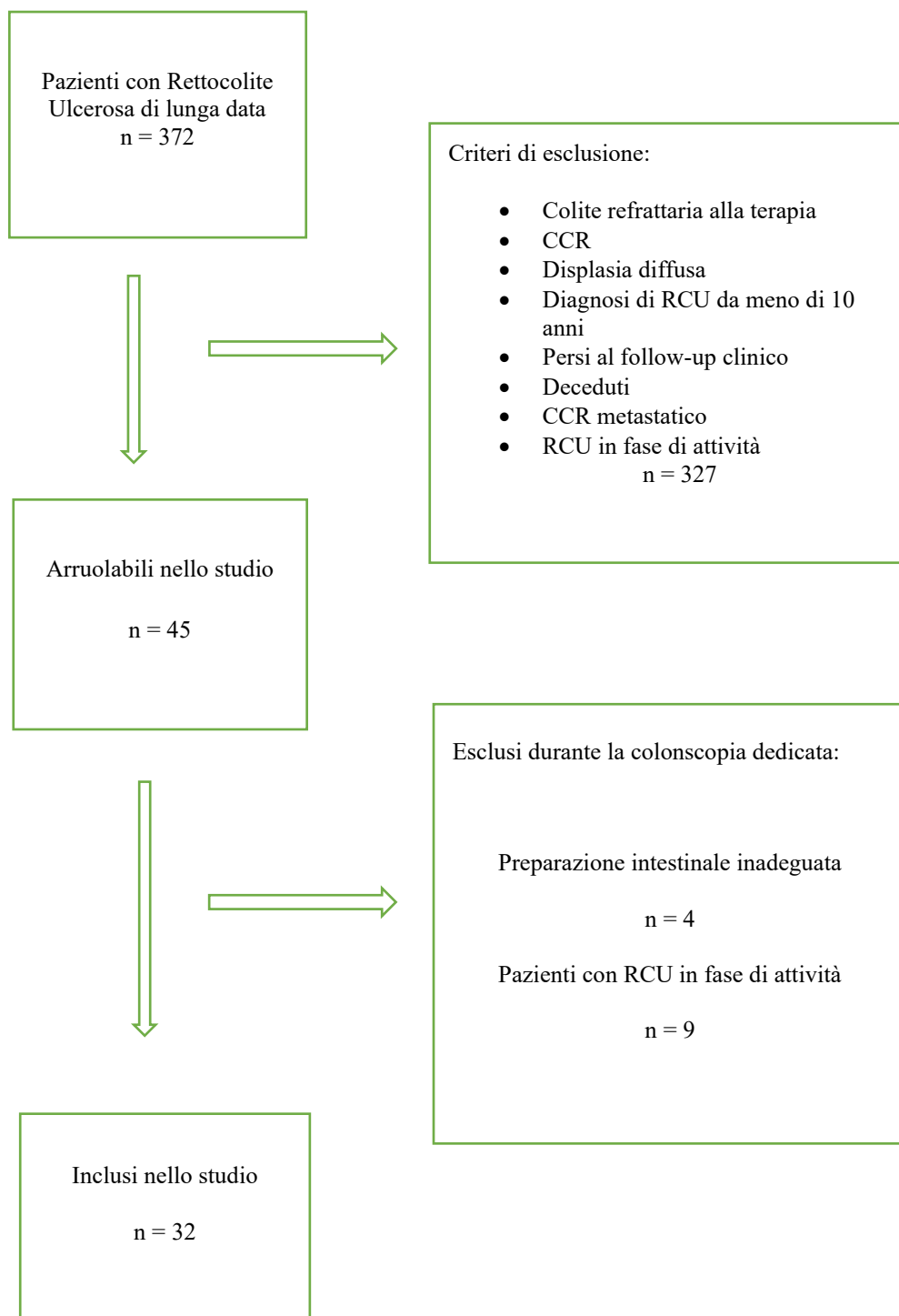


Tabella 6. Dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi nello studio.

PARAMETRO CONSIDERATO	N
Totale pazienti	32
Maschi/Femmine	20/12
Età media (range 40-77)	60,56
Età media all'esordio (range 19-60)	39,06
Estensione di malattia	
Proctite	4
Sigmoidite	1
Colite sinistra	15
Pancolite	12
Età media di malattia (range 10-40)	21,61
Colangite sclerosante primitiva (CSP)	
Assente	31
Presente	1
Cancro del colon-retto (CCR)	
Assente	32
Presente	0
Familiarità per cancro del colon-retto (CCR)	
Assente	31
Presente	3
Terapia	
Mesalazina	25
Salazopirina	3
Azatioprina	1
Infliximab	1
Golimumab	2

Previa raccolta del consenso informato da parte di tutti i pazienti e dopo adeguata sedazione, si procede con l'esame endoscopico, introducendo il colonscopio ad alta definizione e valutando, in un primo momento, l'assenza di attività di malattia e di corretta pulizia intestinale, criteri che non permettono l'applicazione della successiva tecnica cromoendoscopica.

Il grado di infiammazione endoscopica è stato classificato secondo il punteggio endoscopico di Mayo per RCU^{77,78}.

Si analizza, in un primo momento, l'intero tratto di intestino crasso fino all'ultima ansa ileale, aspirando tutti i residui fecali, valutando la presenza di lesioni piatte e/o polipoidi in luce bianca.

Raggiunta l'ultima ansa ileale o il cieco, durante la fase di retrazione dello strumento, si inietta uno dei due coloranti (indaco di carminio o blu di metilene) selezionati a discrezione dell'operatore, mediante un catetere spray (catetere spray pluriuso Heyinovo, diametro 2,5mm; lunghezza 230 cm) inserito all'interno del canale operativo collegato a pompa d'irrigazione attivabile mediante pedale, come mostrato in figura 20.

Purpose	Technique	Method	Dilution*	Color	
Lesion detection	Pan chromo-endoscopy	Water jet channel using auxillary foot pump or biopsy channel using spray catheter	Indigo carmine (0.8%, 5ml ampule): 2 ampules + 250ml water (0.03%) Methylene blue (1%,10ml ampule): 1 ampule + 240ml water (0.04%)		
Lesion characterization and delineation of borders	Targeted chromo-endoscopy	Syringe spray through biopsy channel	Indigo carmine (0.8%, 5ml ampule): 1 ampule + 25ml water (0.13%) Methylene blue (1%,10ml ampule): 1 ampule + 40ml water (0.2%)		

*Various dilutions ranging from 0.03-0.2% of indigo carmine and methylene blue have been reported for for panchromoendoscopy.

Figura 20: introduzione del colorante all'interno del colonscopio e pompa di irrigazione collegata

I coloranti usati nello studio sono stati:

- **blu di metilene:** colorante vitale assorbito dalle cellule della mucosa del colon e dagli epitelii interessati da metaplasia intestinale. Si utilizza in soluzione allo 0.04% nella pan-cromoendoscopia e allo 0,2% per la caratterizzazione delle lesioni; viene distribuito sulla mucosa mediante l'apposito catetere, studiando 20-30 cm di colon alla volta. La tecnica di colorazione vitale si basa sul principio secondo il quale le lesioni precancerose ed i tumori assorbono il blu di metilene in misura inferiore. Il blu potrebbe indurre un danno ossidativo al DNA dell'epitelio colico in combinazione con la fotosensibilizzazione dovuta all'endoscopia a luce bianca. Nonostante ciò, fino ad ora non è stato dimostrato un aumento del rischio di sviluppare cancro nei pazienti sottoposti a cromoendoscopia a base di blu di metilene per cui l'utilizzo di blu di metilene per la cromoendoscopia viene considerato sicuro⁶⁰. L'unico effetto collaterale osservato è una transitoria colorazione blu di urine e feci.
- **Indaco di carminio:** colorante di contrasto che permette lo studio della superficie mucosa e del pit-pattern. Si utilizza in soluzione allo 0.03% per la pan-cromoendoscopia e allo 0,13% per la CE target, distribuita sulla mucosa in fase di uscita mediante l'apposito catetere⁶⁰. Contrariamente al blu di metilene, l'indaco sembra essere un colorante fotostabile con scarso potenziale dannoso nei confronti del DNA dei "colonociti" in vitro.

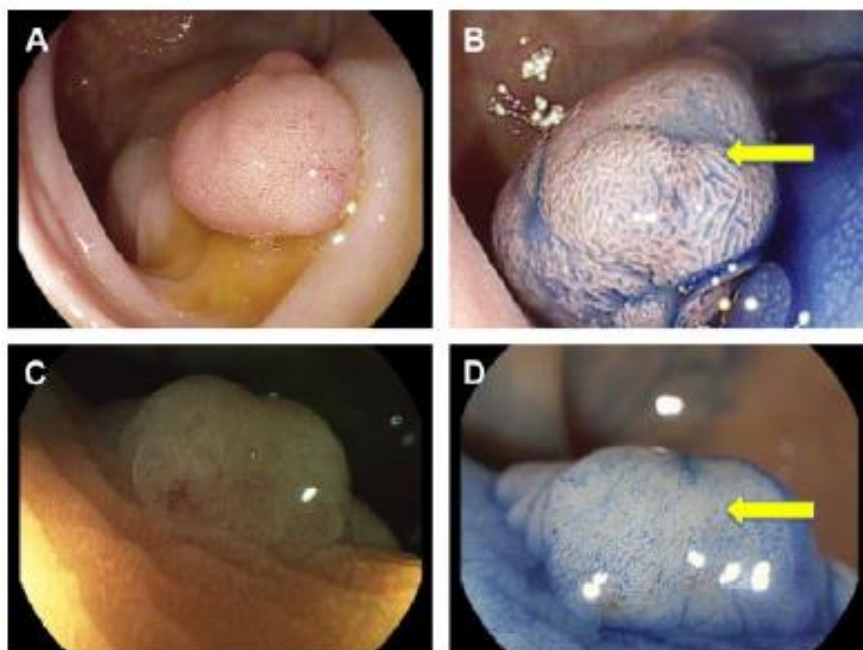


Figura 21: lesione del colon prima e dopo colorazione con blu di metilene

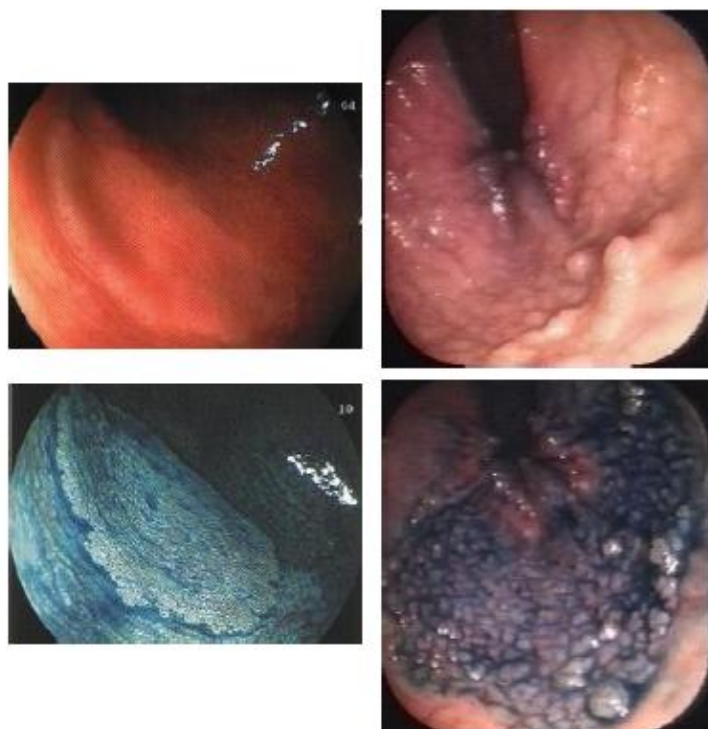


Figura 22: lesione del colon prima e dopo colorazione con indaco di carminio

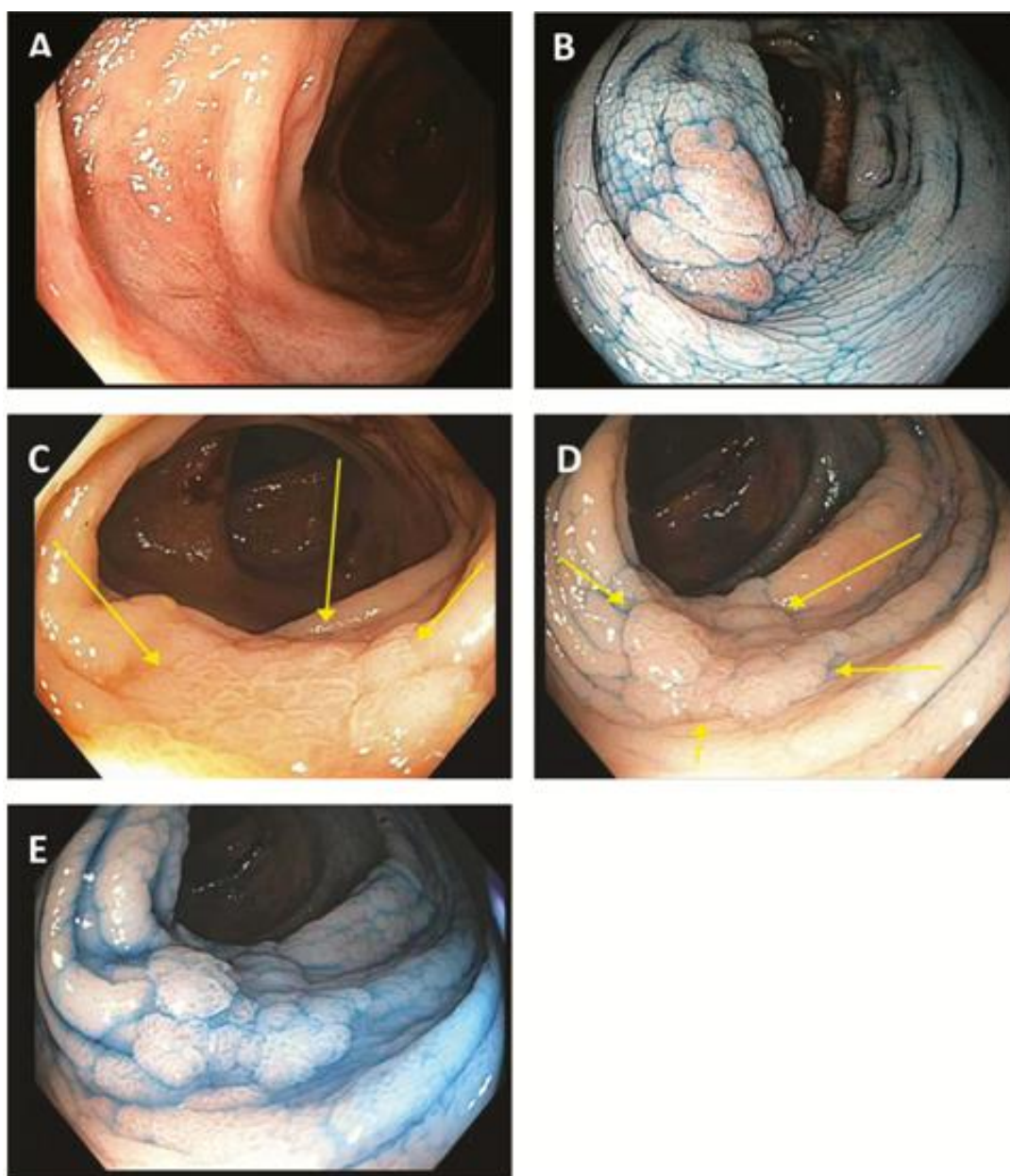
Una volta spruzzato il colorante per la pan-cromoendoscopia, si procede all'osservazione della mucosa col fine di valutare la presenza di lesioni che rimanevano non visibili all'endoscopia a luce bianca; si utilizza eventualmente una diluizione inferiore per applicare la CE target in modo da caratterizzare la lesione e delinearne i bordi. Ogni lesione evidenziata è stata sottoposta a biopsia o rimossa. Un esempio è visibile in **figura 22**.

Una volta terminato l'esame, si procede alla refertazione della procedura con la classificazione delle lesioni riscontrate mediante le classificazioni secondo Parigi e secondo Kudo. I risultati ottenuti sono riportati nella **tabella 8**.

Al termine dell'esecuzione dell'esame viene calcolata la durata totale dell'esame (mediante l'ora di inizio e di fine) per la creazione, al termine dello studio, della curva di apprendimento dell'endoscopista nell'eseguire tale esame.

A un mese dall'esame si ritirano i referti istologici e si verifica se le lesioni erano di natura flogistica o se era presente displasia di vario grado. Le biopsie della mucosa sono state classificate come negativo per neoplasia (solo flogosi in atto), indefinito per displasia, o positivo per displasia di basso grado (LGD), di alto grado (HGD) o adenocarcinoma.

Tutte le procedure di cromoendoscopia sono state condotte da un unico endoscopista dedicato.



*Figura 23: **A** Immagine ad alta definizione in WL, lesione non-polipoide piatta (0-IIb secondo Parigi). **B** Immagine ad alta definizione in WL dopo l'applicazione di indaco di carminio allo 0,03%. **C** Immagine ad alta definizione in WL, lesione non polipoide rilevata (0-IIa secondo Parigi). **D** Immagine ad alta definizione in WL dopo l'applicazione di indaco di carminio a basse concentrazioni (0,03%). **E** Immagine ad alta definizione in WL dopo l'applicazione di indaco di carminio a concentrazioni maggiori (0,13%).*

Tabella 7: protocolli biopsie target VS random. Confronto dei tempi e dei costi a carico del servizio di Anatomia Patologica per la processazione e l'analisi al microscopio delle biopsie prelevate durante lo studio.

Protocollo biopsie target in DCE	Protocollo biopsie random in WL
Stadiazione di malattia: 2 biopsie random per ogni segmento colico (ascendente, trasverso, discendente, retto) = 8×32 colonscopie = 256 biopsie Lesioni visibili in WL (fase 1): 5 biopsie target su 32 colonscopie Lesioni visibili in DCE (fase 2): 21 biopsie target su 32 colonscopie	<i>Adenoma detection:</i> 4 biopsie random ogni 10 cm di colon (150 cm) + ulteriori 4 nel retto = $(4 \times 15) + 4 = 64 \times 32$ colonscopie = 2048 biopsie
Totale biopsie protocollo target in DCE: 282 biopsie	Totale biopsie protocollo random in WL: 2048 biopsie
Tot. blocchetti da analizzare in Anatomia Patologica: $*(4 \text{ blocchetti} \times 32 \text{ colonscopie}) + 26$ blocchetti = 154 blocchetti	Tot. blocchetti da analizzare in Anatomia Patologica: $** (16 \text{ blocchetti} \times 32 \text{ colonscopie}) =$ 512 blocchetti
Tot. tempo (ore) per Anatomia Patologica: $154 \text{ blocchetti} \times 0,25 \text{ ore} =$ 38,5 ore	Tot. tempo (ore) per Anatomia Patologica: $320 \text{ blocchetti} \times 0,25 \text{ ore} =$ 128 ore

*Ogni blocchetto può contenere al massimo 4 biopsie e in ogni blocchetto vengono divise le biopsie in base alla sede di prelievo. In caso di stadiazione di malattia verranno alloggiate 2 biopsie per ognuno dei 4 segmenti colici; invece, in caso di lesioni sospette ogni biopsia alloggerà in un blocchetto a parte.

**Le 4 biopsie prelevate ogni 10 cm di colon verranno alloggiate insieme nello stesso blocchetto in aggiunta al blocchetto contenente le 4 biopsie del retto.

RISULTATI

Dati demografici dei pazienti (Tabella 6)

Dei 32 pazienti esaminati, 20 erano di sesso maschile e 12 femminile, con un'età media di 60,56 anni (range 40-77), un'età media all'esordio della RCU di 39,06 anni (range 19-60) e con durata media di malattia di 21,61 anni (range 10-40). In 12 pazienti la malattia coinvolgeva tutto il colon, in 15 pazienti era estesa fino alla flessura splenica, in 1 caso confinata al sigma e in soli 4 casi limitata al retto. Un solo paziente in studio aveva una concomitante diagnosi di colangite sclerosante primitiva (CSP). Un solo paziente aveva storia di CCR, precedente alla diagnosi di RCU mentre, soli 3 casi presentavano una familiarità di primo grado per CCR. La maggior parte dei pazienti era in trattamento con mesalazina (n=25), mentre i restanti erano in terapia con salazopirina (n=3), con azatioprina (n=1), con infliximab (n=1), con golimumab (n=1) e, in nessun caso, il paziente non assumeva terapia. Tre dei pazienti totali sono stati analizzati per due volte nel corso dello studio applicando i protocolli di sorveglianza post-resezione endoscopica.

Dettagli colonscopici (Tabella 8)

I 32 esami endoscopici totali effettuati sono stati condotti sia mediante esplorazione convenzionale, ovvero colonscopia ad alta definizione a luce bianca (fase 1), sia mediante pan-cromoendoscopia (fase 2). Il blu di metilene allo 0,04% è stato utilizzato in 14 casi mentre l'indaco di carminio allo 0,03% nei restanti 18. La qualità della preparazione intestinale è risultata buona in 27 procedure (BBPS 6) ed eccellente in 5 (BBPS 8). Sono state individuate un totale di 21 lesioni sospette in cromoendoscopia (DCE) e solamente 5 individuabili con la sola luce bianca (WL). Il guadagno offerto dalla pan-cromoendoscopia rispetto alla colonscopia condotta con sola WL in termini di rilevamento di lesioni (*lesion detection yield*) è stato del 50% (65% rispetto al 15% con la sola luce bianca) e l'adenoma detection rate del 9%; tuttavia, la specificità è risultata bassa (SP: 38%), con uno scarso valore predittivo positivo (PPV=14%). Per quanto riguarda la distribuzione delle 21 aree sospette sottoposte a biopsie mirate o rimozione, 3 sono state rilevate nel retto, 8 nel sigma, 2 nel colon discendente, 3 nel colon trasverso e 5 nel colon ascendente-cieco; sono state poi stratificate secondo pattern morfologici (Classificazione di Parigi) e a seconda dello sbocco ghiandolare (pit pattern secondo Kudo).

Il tempo medio della procedura (fase 1 + fase 2) è stato di 54,5 minuti (range 30-105) rispetto al tempo medio richiesto per la colonscopia standard di 30 minuti (20-45); in media, il tempo supplementare richiesto per la colorazione e l'interpretazione delle immagini ottenute in cromoendoscopia è stato in media di 24 minuti. Ne consegue che, nel nostro caso, la cromoendoscopia aumenta i tempi endoscopici dell'80%.

Tabella 8. Caratteristiche delle procedure e delle lesioni rilevate all'endoscopia nello studio.

PARAMETRO CONSIDERATO	N
Lesioni rilevate	
fase 1 (WL)	5
fase 2 (DCE)	21
Colorante utilizzato	
blu di metilene 0,04%	14
indaco di carminio 0,03%	18
Localizzazione delle lesioni rilevate	
retto	3
sigma	8
colon discendente	2
colon trasverso	3
cieco e colon ascendente	5
Classificazione di Parigi (morfologia delle lesioni superficiali)	
O-Ia	3
O-IIa	11
O-IIb	7
O-IIc	0
Pit pattern sec. Kudo (valutazione macroscopica dell'aspetto mucosale)	
I/II	21
IIIL/IIIS/IV	0
VI/Vn	0
Istologia	
flogosi acuta e/o cronica	18
LGD (displasia di basso grado)	2
HGD (displasia di alto grado)	1
carcinoma infiltrante	0
Tempo medio Cromoendoscopia, min. $\pm$ DS (range)	54,51 minuti
Tempo medio colonscopia standard, min. (range)	29,66 minuti

Biopsie random

Sono state prelevate un totale di 256 biopsie random (2 biopsie per ogni segmento colico, una media di 8 per colonscopia) prelevate su mucosa apparentemente normale per stadiazione di malattia. Nessuna displasia è stata rilevata in queste biopsie.

Biopsie mirate

Complessivamente, sono state rilevate 21 aree mucose sospette in 32 colonscopie: 5 lesioni sono state rilevate durante la fase pre-colorante (fase 1) e dopo l'applicazione del colorante sono state rilevate 16 ulteriori lesioni mucosali. La dimensione mediana era 7,5 mm (range 2-40). Le aree sospette sono state tutte rimosse dopo essere state classificate in base al pattern morfologico (Classificazione di Parigi) e al pattern ghiandolare di superficie (pit pattern secondo Kudo): in 3 casi le lesioni sospette erano riferibili a polipi sessili (0-Is, I-II secondo Kudo), 11 erano lesioni non polipoidi lievemente rilevate (0-IIa, I-II secondo Kudo) e 7 sono state descritte come lesioni non polipoidi piatte (0-IIb, I-II secondo Kudo). Il risultato dell'analisi isto-patologica ha documentato 18 campioni con flogosi acuta e/o cronica e in 3 casi si è riscontrata displasia:

1. uomo di 37 anni senza displasia precedente e in assenza di familiarità per CCR, displasia di basso grado su una lesione di 3 mm del cieco, 0-IIa secondo Parigi e pit pattern I-II secondo Kudo. Il colorante utilizzato in questo paziente è stato il blu di metilene.
2. uomo di 69 anni senza displasia precedente e in assenza di familiarità per CCR, displasia di basso grado su una lesione di 3 mm del trasverso, non polipoide piatta (0-IIb) con pit pattern I-II secondo Kudo; Il colorante utilizzato in questo paziente è stato l'indaco di carminio.
3. donna di 62 anni senza displasia precedente e in assenza di familiarità per CCR. displasia di alto grado (HGD) su una lesione del colon ascendente di 15 mm, non polipoide lievemente rilevata (0-IIb) con pit pattern I-II secondo Kudo. Il colorante utilizzato in questo paziente è stato l'indaco di carminio.

Nessuna delle 5 lesioni visualizzate con la WL è risultata essere displastica. La distribuzione, le caratteristiche e le classificazioni endoscopiche con le relative correlazioni istopatologiche delle lesioni individuate nello studio sono riassunte in **Figura 9**.

Sintesi del rilevamento di displasia

La CE ha rilevato un numero maggiore di lesioni rispetto alla colonscopia a luce bianca (16/32 colonscopie vs 5/32 colonscopie). Per quanto riguarda il rilevamento della displasia, in nessuna delle 256 biopsie random è stata rilevata displasia e in 3 delle 21 biopsie prelevate in maniera mirata e successiva resezione endoscopica è stata rilevata displasia. Nessuna delle 5 lesioni visualizzate con la WL è risultata essere displastica. Nel complesso, la displasia su biopsia mirata è stata rilevata nel 14% delle colonscopie totali effettuate.

In relazione al carico di lavoro per l'Anatomia Patologica, il protocollo seguito nelle 32 colonscopie dello studio con l'esecuzione di biopsie mirate dopo applicazione di coloranti vitali e/o di contrasto ha richiesto un totale di 282 biopsie (256 per stadiazione di malattia e 26 su lesioni sospette sia in WL che in DCE), di cui solo tre con displasia (2 LGD e 1 HGD). Il carico di lavoro richiesto all'Anatomia Patologica per l'analisi delle 282 biopsie si traduce in 38,5 ore di lavoro totali divise in “tempo tecnico” (processazione dei campioni) e “tempo medico” (lettura al microscopio) rispetto alle 128 ore che avrebbe impiegato se avessimo effettuato biopsie random, con un guadagno di 90 ore. **(Tabella 7)**.

Come da linee guida⁷⁹, dopo la completa rimozione endoscopica delle lesioni displastiche, si consiglia la colonscopia di sorveglianza piuttosto che la colectomia come mostra la figura 24. Attualmente non c'è un consenso unanime tra gli studi sul timing di follow-up dopo la resezione endoscopica. Nello specifico, le linee guida ECCO raccomandano di eseguire un'endoscopia a tre mesi e se non si riscontra displasia, passare poi a colonscopia annuale per il follow-up, preferibilmente con cromoendoscopia. La ASGE⁸⁰ raccomanda invece un esame iniziale tra 1 e 6 mesi per poi passare al monitoraggio annuale. Lo studio SCENIC⁸¹ distingue tra lesioni polipoidi e non polipoidi, raccomandando un monitoraggio endoscopico da 3 a 6 mesi.

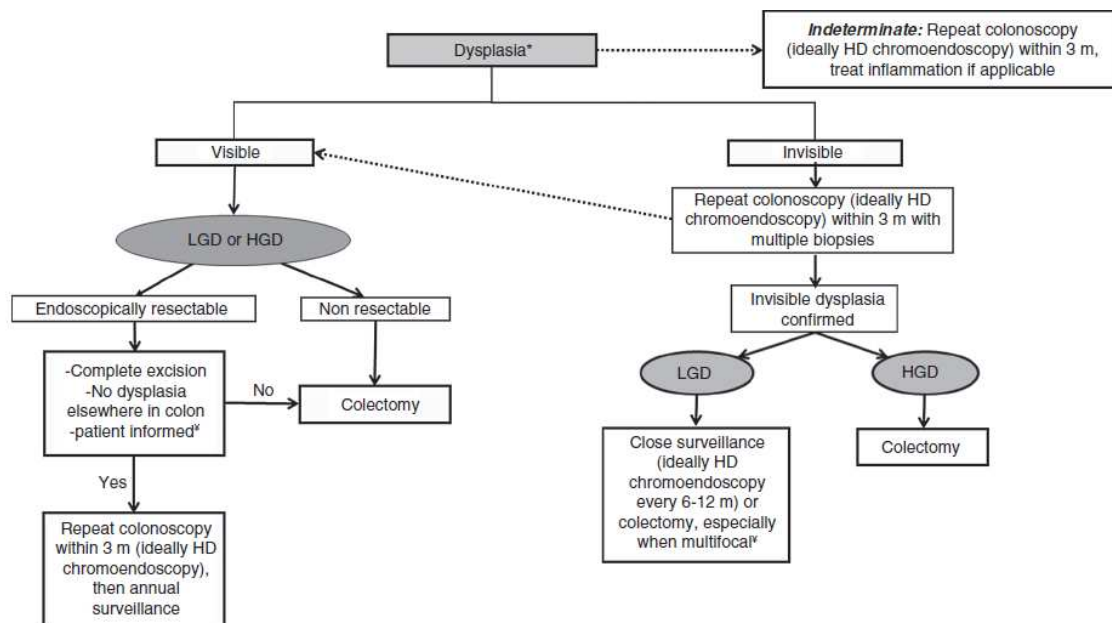


Figura 24: Algoritmo per il follow-up di lesioni displastiche resecate in pazienti con IBD⁶²

Curva di apprendimento

Dal Febbraio 2017 a Marzo 2020, durante ogni seduta di cromoendoscopia, è stata calcolata la durata dell'esame (con tempo di inizio e fine) valutandone la variazione nel tempo negli esami successivi, ottenendo la curva in figura (curva di apprendimento).

Si evince che l'endoscopista dedicato dell'ospedale di Fermo impiegava mediamente 64 minuti (il picco più basso raggiunto è stato di 40 minuti) durante i primi 6 mesi di esecuzione della CE raggiungendo il tempo minimo di 35 minuti (con rialzi verso i 50 e i 60 minuti) nel corso degli esami effettuati nei mesi successivi. Si può quindi affermare che all'aumentare del numero degli esami, diminuiva la durata degli stessi, con qualche rialzo temporale dovuto a necessità tecniche durante la procedura stessa. Il vantaggio ottenuto è stato duplice: per il paziente, a cui veniva somministrato un minor quantitativo di sedativi e che riportava un minor "discomfort", e per gli operatori che acquisivano maggiore dimestichezza con la tecnica trasformandola in routinaria, anche a fini organizzativi.

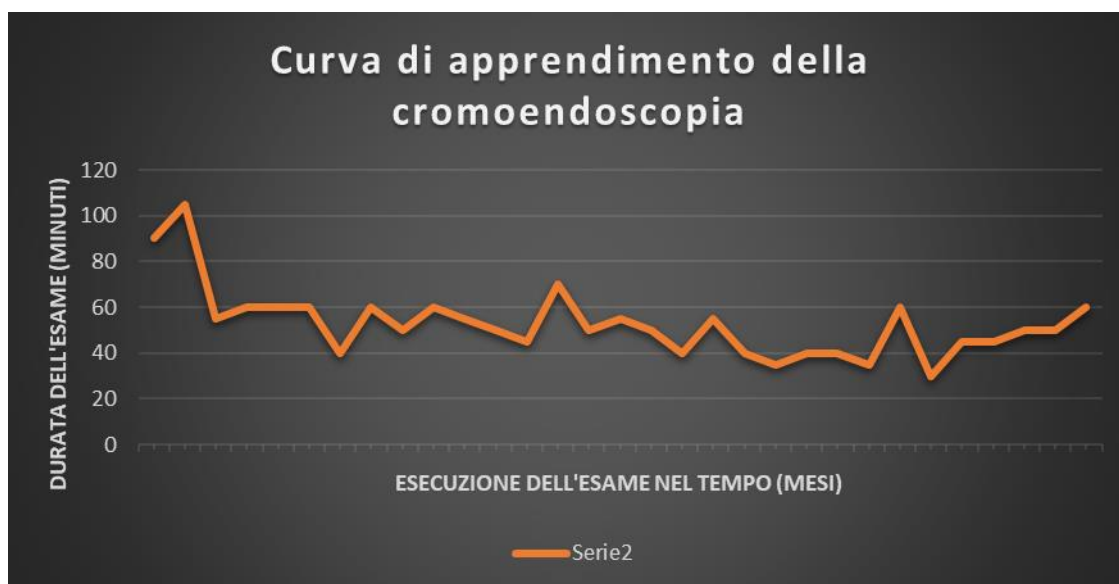


Figura 25: Learning curve

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti dal nostro studio hanno dimostrato che la cromoendoscopia è una procedura che consente una diagnosi più rapida e agevole di displasia e di neoplasia (che non è stata rilevata nella nostra casistica) nei pazienti con RCU di lunga data. Abbiamo dimostrato che, nonostante il campione di pazienti fosse di dimensioni ridotte, utilizzando questa procedura endoscopica, il potenziale diagnostico è aumentato del 50% rispetto alla colonscopia convenzionale con biopsie casuali di tutto il colon.

Nonostante la specificità (38%) e il VPP siano risultati poco elevati, potremmo ipotizzare che il pit-pattern endoscopico non sempre correla con la severità della displasia e, per tale motivo, si dovrebbero sempre asportare tutte le lesioni visibili. Di fatto, delle 16 lesioni che la cromoendoscopia visualizzava durante l'esplorazione dell'intestino, solo 3 sono risultate displastiche, pur mostrando un pit-pattern molto spesso identico a quello delle lesioni che sono poi risultate essere flogosi acute e/o croniche all'istologico.

I nostri dati si trovano in accordo anche con quelli presenti in letteratura: sono diverse le fonti che confermano che l'utilizzo della CE migliora la rilevazione e la diagnosi di lesioni a rischio di degenerazione maligna, garantendo una sorveglianza più sicura ed efficace.

Una metanalisi⁸² del 2018 ha riscontrato che, mediante l'esame cromoendoscopico di pazienti con RCU, si identificano lesioni displastiche o cancerose (ADR) nel 5-7% dei casi, rispetto alla nostra casistica che presenta un ADR pari al 9%. Tale studio provava inoltre che la WLE con biopsie casuali può evidenziare un numero simile di lesioni rispetto alle biopsie target, ma che potrebbe essere necessario un numero maggiore di biopsie per raggiungere tale equivalenza oltre che una standardizzazione delle tecniche (per confrontare biopsie casuali e mirate) prima di poter trarre conclusioni attendibili. Nel nostro studio abbiamo analizzato anche la differenza in termini di tempi tecnici e tempi medici di refertazione dei campioni biotipici, risultando significativamente più elevati nelle biopsie casuali rispetto alle biopsie mirate (con un risparmio potenziale di 90 ore).

Un'analisi economica ha concluso che la CE con biopsie target era più conveniente della WLE con biopsie casuali⁸³. Nonostante il beneficio apportato nella rilevazione della displasia dalla CE, questa presenta importanti limitazioni.

Uno studio di P.J. Trivedi et al. ha dimostrato che la CE con zoom-magnificazione è significativamente migliore rispetto alla sola endoscopia con zoom-magnificazione a luce bianca per l'identificazione della neoplasia intraepiteliale⁶⁰. Gli studi prospettici con CE mirata hanno confermato una migliore rilevazione della neoplasia intraepiteliale rispetto alle biopsie quadrantiche casuali^{84,85}. Ulteriori piccoli studi hanno evidenziato anche la possibilità di poter impiegare la CE con zoom-magnificazione come metodo di valutazione della gravità della RCU e di prevenzione della recidiva di malattia⁸⁶⁻⁸⁸.

Nello studio prospettico dello Scenic 75 pazienti con IBD sono stati esaminati con colonscopia ad alta definizione, identificando un maggior numero di lesioni displastiche nei pazienti sottoposti a cromoendoscopia rispetto a quelli sottoposti a colonscopia a luce bianca: 16 (21%) contro 7 (9%); tra i pazienti con displasia sottoposti a colonscopia a luce bianca ad alta definizione^{75,89} o cromoendoscopia, la displasia^{60,90,91} è stata rilevata solo su biopsie casuali in circa il 10% dei pazienti e su biopsie mirate nel 90%.

Partendo dal presupposto secondo il quale non è stato ancora dimostrato che la sorveglianza endoscopica riduca la mortalità tra i pazienti con colite estesa e che permette solamente una diagnosi precoce di neoplasia⁹² migliorando la prognosi dei pazienti, analizziamo di seguito le criticità del nostro studio, traendo le conclusioni finali.

Il presente studio ha dimostrato che l'applicazione dei coloranti su tutto il colon (pancromoendoscopia) è semplice, relativamente sicura e poco costosa sebbene richieda maggior tempo per l'esecuzione; il prolungamento dei tempi procedurali è infatti uno degli inconvenienti percepiti della cromoendoscopia. Per quanto riguarda la gestione dei tempi endoscopici, nella nostra esperienza abbiamo calcolato che la pancromoendoscopia tradizionale richiede un aumento dei tempi dell'80% (24 minuti) con un guadagno diagnostico positivo.

L'aumento dell'apprendimento delle skills nell'eseguire la tecnica, dimostrato dalla "learning-curve", da parte dell'endoscopista dedicato, ha portato ad una graduale e

costante riduzione del tempo totale di esecuzione della procedura, rendendo l'operatore sempre più sicuro e rapido nell'eseguirlo e i pazienti più tolleranti verso la stessa. Il primo approccio nell'apprendere tale tecnica non è semplice all'inizio e necessita di un'adeguata formazione per l'acquisizione della capacità di interpretare il pattern mucosale e dell'utilizzo delle relative classificazioni. La letteratura, seppure siano presenti ancora poche fonti, sostiene che il training nella cromoendoscopia sia realizzabile tra professionisti senza necessità di corsi preliminari, sia in ambito accademico che comunitario, essendo disponibili diverse metodiche in forma scritta (articoli, libri, atlanti) e in forma di supporti video per promuoverne l'apprendimento; le fonti sono state fornite dallo Scenic e dai seguenti video:

- ASGE Chromoendoscopy for IBD
<https://www.youtube.com/watch?v=OARkbgwlObI>
- ASGE Video Tip of the Week: Chromoendoscopy in IBD surveillance
<https://www.youtube.com/watch?v=uGR4gjxfFjg>
- Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis: How to do it and What to Look for https://www.youtube.com/watch?v=gcN_FkXhR-M.

La differenza in termini di tempo riscontrata tra le due tecniche (CE ed endoscopia a luce bianca) deriva dal confronto del tempo impiegato per la cromoendoscopia di ciascun paziente e l'ultima colonscopia convenzionale a cui era stato sottoposto, senza considerare il tempo che sarebbe stato necessario per il prelievo delle 40-60 biopsie random.

Una metanalisi statunitense⁹³ ha analizzato 3 diversi centri di gastroenterologia per valutare i tempi della procedura, riscontrando all'inizio tempi lunghi e variabili. Il centro del Minnesota era quello con il tempo di esecuzione più lungo, probabilmente dovuto all'esecuzione di un minor numero di procedure. Gli altri due centri avevano invece tempi di esecuzione più brevi e che sembravano stabilizzarsi dopo che gli endoscopisti eseguivano da 5 a 10 procedure. Complessivamente, la CE aumentava il tempo totale della procedura di 11 minuti. Tuttavia, Rutter et al. hanno dimostrato che, durante le procedure di cromoendoscopia con biopsie mirate, l'estubazione richiedeva lo stesso tempo di un'estubazione standard con più biopsie random (10 minuti). Il protocollo con biopsie mirate richiedeva molte meno biopsie (157, di cui 9 displastiche, rispetto alle 2904, di cui nessuna era displastica), quindi, in termini di resa

diagnostica, la maggior durata dell'esame veniva dedicata all'osservazione più accurata della mucosa co CE⁹⁴.

Una ulteriore limitazione all'impegno della CE è la presenza in sala endoscopica di strumentazione adatta alla messa in pratica della procedura stessa quale ad esempio strumentazione ad alta definizione, cateteri spray, pompa di irrigazione e personale dedicato.

Il nostro studio presenta diverse criticità, prima fra tutte la ridotta dimensione del campione e, di conseguenza, i risultati ottenuti necessitano di validazione. La selezione dei pazienti deve essere accurata e, in qualche caso, gli stessi pazienti si sono rifiutati, nonostante fossero informati sul razionale della procedura, di sottoporsi a colonscopia durante la fase di benessere clinico. Uno studio francese⁹⁵ registrava bassi tassi di aderenza all'endoscopia di sorveglianza, in termini di grado di informazione, accettazione e rispetto dei programmi di sorveglianza, sebbene i motivi risultavano poco chiari. Fattori predittivi di aderenza alla sorveglianza indipendenti di questo studio erano: sesso maschile, durata della malattia lunga, precedente storia di cancro del colon-retto e la gestione in un centro con grande affluenza di pazienti con IBD.

I risultati del nostro studio rafforzano il concetto di prestare una maggiore attenzione all'ispezione endoscopica con esecuzione di biopsie mirate di tutte le anomalie del colon. Come tutti gli esami di sorveglianza endoscopica, un esame meticoloso è essenziale per garantire un'adeguata visione della mucosa e per minimizzare la possibilità che qualche lesione rimanga inosservata e, a questo riguardo, la cromoendoscopia può costituire un ulteriore vantaggio. I risultati della real life del presente studio possono rappresentare un'occasione di riflessione sull'ampio scenario di problematiche comuni ai centri che praticano sorveglianza endoscopica e dove la cromoendoscopia non viene effettuata routinariamente. In quest'ottica, l'istituzione di una seduta dedicata con personale formato e tempistiche adeguate permettono di effettuare un lavoro di sorveglianza più efficace.

In sintesi, abbiamo dimostrato che la colorazione di tutto il colon con blu di metilene o indaco carminio è fattibile, sicura e, in termini di rilevazione della displasia, più efficace rispetto al prelievo di un gran numero di biopsie random. Inoltre, si riduce anche il tempo di lavoro richiesto al servizio di Anatomia Patologica per la processazione (tempo tecnico) e l'analisi (tempo medico) dei campioni biotici.

Le evidenze attualmente disponibili dei metodi di sorveglianza colonscopica più adeguati per i pazienti con IBD sono ancora piuttosto limitate. Pertanto, sarebbero utili ulteriori ricerche volte alla risoluzione dei problemi riscontrati mediante la messa in atto di:

- studi più ampi sulla cromoendoscopia con zoom-magnificazione;
- confronto tra le diverse tecniche di cromoendoscopia;
- un registro di endoscopisti, che eseguono la CE, per determinare i tassi di rilevamento delle lesioni e le curve di apprendimento;
- una valutazione dell'equipaggiamento e dei materiali usati;
- la storia naturale delle lesioni displastiche visibili dopo resezione endoscopica;
- la storia naturale dei pazienti con displasia endoscopicamente invisibile, anche dopo cromoendoscopia⁸¹.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha evidenziato che l'utilizzo della cromoendoscopia tradizionale permette di rilevare un maggior numero di lesioni coliche sospette, migliorando la diagnosi delle alterazioni displastiche, la loro caratterizzazione, differenziazione e resezione endoscopica, evitando colectomie profilattiche. È considerata inoltre una metodologia di sorveglianza endoscopica più efficace rispetto all'esecuzione di biopsie random della mucosa colica, essendo una procedura sicura, relativamente economica e di durata leggermente superiore al tempo di una normale colonscopia. In aggiunta, grazie a tale approccio, il lavoro dell'Anatomia Patologica è stato ottimizzato riducendo il numero di campioni da analizzare. Nell'ottica della programmazione di una endoscopia dedicata, è importante la presa in carico del paziente presso una IBD-UNIT.

Sebbene siano necessari studi più ampi, la cromoendoscopia sembra ricoprire un ruolo primario nella sorveglianza delle neoplasie del colon-retto nei pazienti affetti da RCU in un contesto ospedaliero di comunità. Non sono comunque assenti limitazioni riguardo questa procedura: un maggior grado di infiammazione, la presenza di pseudopolipi o stenosi possono limitare l'efficacia della sorveglianza stessa, anche in assenza di tecnica aggiuntiva. In secondo luogo, la CE rimane attualmente una procedura dipendente dall'esperienza dell'endoscopista dedicato che la esegue.

La letteratura attuale è ancora limitata riguardo i benefici reali della cromoendoscopia che sono stati evidenziati anche dal nostro studio, pertanto è necessaria una casistica più ampia per l'approfondimento degli utilizzi e dei vantaggi di tale pratica endoscopica.

BIBLIOGRAFIA

1. Livia, B. & Francesco, P. *Manuale di Gastroenterologia - UniGastro*. (2010).
2. R., I. Crohn's disease incidence and municipal soft water in the province of Quebec. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* (2016) doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4792898>.
3. Baumgart, D. C. *et al.* IBD Around the world: Comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: Proceedings of the World Digestive Health Day 2010 - Inflammatory bowel disease task force meeting. in *Inflammatory Bowel Diseases* (2011). doi:10.1002/ibd.21409.
4. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* (2012) doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001.
5. Società Italiana di Medicina Generale. *SIMG n.5*, (2011).
6. Peeters, M., Cortot, A., Vermeire, S. & Colombel, J.-F. Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Disease: Different Entities? *Inflamm. Bowel Dis.* (2000) doi:10.1097/00054725-200011000-00008.
7. Hampe, J. *et al.* Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* (2001) doi:10.1016/S0140-6736(00)05063-7.
8. Hugot, J. P. *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* (2001) doi:10.1038/35079107.
9. Feller, M. *et al.* Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*

Infectious Diseases (2007) doi:10.1016/S1473-3099(07)70211-6.

10. Bernstein, C. N., Rawsthorne, P. & Blanchard, J. F. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* (2007) doi:10.1002/ibd.20089.
11. Chen, W., Li, D., Paulus, B., Wilson, I. & Chadwick, V. S. Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (2000) doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02331.x.
12. Wei, B. *et al.* *Pseudomonas fluorescens* encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen. *Infect. Immun.* (2002) doi:10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002.
13. Riis, L. *et al.* The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm. Bowel Dis.* (2007) doi:10.1002/ibd.20047.
14. Joossens, S. *et al.* Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin. Chem.* (2004) doi:10.1373/clinchem.2004.032318.
15. Lopes, S. *et al.* Capsule endoscopy in inflammatory bowel disease type unclassified and indeterminate colitis serologically negative. *Inflamm. Bowel Dis.* (2010) doi:10.1002/ibd.21249.
16. Odze, R., Antonioli, D., Peppercorn, M. & Goldman, H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am. J. Surg. Pathol.* (1993) doi:10.1097/00000478-199309000-00002.
17. Guslandi, M. Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors:

- Fact or fiction? *World Journal of Gastroenterology* (2006) doi:10.3748/wjg.v12.i10.1509.
18. Loftus, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* (2004) doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063.
 19. DeRoche, T. C., Xiao, S. Y. & Liu, X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report* (2014) doi:10.1093/gastro/gou031.
 20. Dignass, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003.
 21. Rao, S. S. C., Holdsworth, C. D. & Read, N. W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* (1988) doi:10.1136/gut.29.3.342.
 22. Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* (2007) doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X.
 23. Vavricka, S. R. *et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol.* (2011) doi:10.1038/ajg.2010.343.
 24. Vavricka, S. R. *et al.* Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* (2015) doi:10.1097/MIB.0000000000000429.
 25. Autenrieth DM & DC., B. Toxic megacolon. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012 Mar; (2012).

26. Jalan, K. N. *et al.* An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* (1969) doi:10.1016/S0016-5085(19)33962-9.
27. Travis, S. P. L. *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut* (2006) doi:10.1136/gut.2005.081950b.
28. Stange, E. F. *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Gut* (2006) doi:10.1136/gut.2005.081950a.
29. Lennard-Jones, J. E. & Shivananda, S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* (1997) doi:10.1097/00042737-199704000-00007.
30. Schwartz, D. A. *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* (2002) doi:10.1053/gast.2002.32362.
31. Konikoff, M. R. & Denson, L. A. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* (2006) doi:10.1097/00054725-200606000-00013.
32. Hassan, C. *et al.* Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* (2013) doi:10.1055/s-0032-1326186.
33. Torres, J. *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis* (2020) doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180.
34. Feagan, B. G., Chande, N. & MacDonald, J. K. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis?

- Evidence from cochrane reviews. *Inflammatory Bowel Diseases* (2013) doi:10.1097/MIB.0b013e3182920108.
35. Bressler, B. *et al.* Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology* (2015) doi:10.1053/j.gastro.2015.03.001.
 36. Van Assche, G. *et al.* Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: Results from a double-blind, randomized, parallel group study. *Am. J. Gastroenterol.* (2015) doi:10.1038/ajg.2015.114.
 37. Sandborn, W. J. *et al.* Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2015) doi:10.1111/apt.13076.
 38. Panaccione, R. *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* (2014) doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052.
 39. Carbonnel, F. *et al.* Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* (2016) doi:10.1053/j.gastro.2015.10.050.
 40. Danese, S., Siegel, C. A. & Peyrin-Biroulet, L. Review article: Integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2014) doi:10.1111/apt.12712.
 41. Järnerot, G. *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* (2005) doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003.

42. Rutgeerts, P. *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* (2005) doi:10.1056/NEJMoa050516.
43. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L. & Colombel, J. F. Ulcerative colitis. *The Lancet* (2017) doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
44. Bonovas, S. *et al.* Guía ECCO-EFCCA para pacientes con enfermedad de Crohn. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2017) doi:10.1111/bcp.13456.
45. Panaccione, R. *et al.* Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2008) doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03753.x.
46. Smith, M. A., Irving, P. M., Marinaki, A. M. & Sanderson, J. D. Review article: Malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2010) doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04330.x.
47. Lichtenstein, G. R. *et al.* Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology* (2009) doi:10.1038/ajg.2008.168.
48. Steinhart, A. H., Ewe, K., Griffiths, A. M., Modigliani, R. & Thomsen, O. O. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2003) doi:10.1002/14651858.cd000301.
49. Rutgeerts, P. J. Review article: The limitations of corticosteroid therapy in crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2001) doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01060.x.
50. Rezaie, A. *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015) doi:10.1002/14651858.CD000296.pub4.

51. Rieder, F. *et al.* European Crohn's and colitis organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* (2016) doi:10.1093/ecco-jcc/jjw055.
52. Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Crohn's disease. in *The Lancet* (2012). doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
53. Dassopoulos, T., Sultan, S., Falck-Ytter, Y. T., Inadomi, J. M. & Hanauer, S. B. American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* (2013) doi:10.1053/j.gastro.2013.10.046.
54. Colombel, J. F. *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* (2010) doi:10.1056/NEJMoa0904492.
55. Dulai, P. S., Siegel, C. A., Colombel, J. F., Sandborn, W. J. & Peyrin-Biroulet, L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor α agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut* (2014) doi:10.1136/gutjnl-2014-307126.
56. Cheifetz, A. *et al.* The incidence and management of infusion reactions to infliximab: A large center experience. *Am. J. Gastroenterol.* (2003) doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x.
57. Deye, N., Vincent, F., Michel, P., Ehrmann, S., Da Silva, D., Piagnerelli, M., ... Laterre, P.-F. (2016). Changes in cardiac arrest patients' TTM temperature management after the 2013 'TTM' trial: Results from an international survey. *Annals of Intensive Care*, 6(1). <http://doi.org/10.1186/s13613-015-0104-6> *et al.* Evaluation of food habits in healthy subjects and patients with cardiovascular disease (Constantine-Algeria). *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2012)

doi:10.1111/j.1472-8206.2012.01032.x.

58. Eaden, J. A., Abrams, K. R. & Mayberry, J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* (2001) doi:10.1136/gut.48.4.526.
59. Lakatos, P. L. & Lakatos, L. Challenges in Calculating the Risk for Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2012) doi:10.1016/j.cgh.2012.04.021.
60. Kiesslich, R. *et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* (2003) doi:10.1053/gast.2003.50146.
61. Trivedi, P. J. & Braden, B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM* (2013) doi:10.1093/qjmed/hcs186.
62. Beintaris, I. & Rutter, M. Advanced imaging in colonoscopy: Contemporary approach to dysplasia surveillance in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology* (2016) doi:10.1136/flgastro-2016-100735.
63. Van Rijn, J. C. *et al.* Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: A systematic review. *American Journal of Gastroenterology* (2006) doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00390.x.
64. Rembacken, B. J. *et al.* Flat and depressed colonic neoplasms: A prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* (2000) doi:10.1016/S0140-6736(00)02086-9.
65. Togashi, K. *et al.* A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy, and the optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. *Gastrointest. Endosc.* (2009) doi:10.1016/j.gie.2008.10.063.

66. Kudo, S. E. *et al.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* (1996) doi:10.1016/S0016-5107(96)70222-5.
67. Kato, S. *et al.* Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* (2001) doi:10.1055/s-2001-13700.
68. Kaltenbach, T., Sano, Y., Friedland, S. & Soetikno, R. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technology Assessment on Image-Enhanced Endoscopy. *Gastroenterology* (2008) doi:10.1053/j.gastro.2007.10.062.
69. Bandres Fernando, Castells Antoni, M. J. D. *La prevenció del cancer colorrectal en Espana.* (2009).
70. Konishi, K. *et al.* A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointest. Endosc.* (2003) doi:10.1067/mge.2003.31.
71. Bianco, M. A. *et al.* Predictive value of magnification chromoendoscopy for diagnosing invasive neoplasia in nonpolypoid colorectal lesions and stratifying patients for endoscopic resection or surgery. *Endoscopy* (2006) doi:10.1055/s-2006-925399.
72. Hurlstone, D. P. *et al.* A Prospective Clinicopathological and Endoscopic Evaluation of Flat and Depressed Colorectal Lesions in the United Kingdom. *Am. J. Gastroenterol.* (2003) doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07679.x.
73. Fujiya, M. & Kohgo, Y. Image-enhanced endoscopy for the diagnosis of colon neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy* (2013) doi:10.1016/j.gie.2012.07.031.
74. Rastogi, A. *et al.* Narrow-band imaging colonoscopy-a pilot feasibility

- study for the detection of polyps and correlation of surface patterns with polyp histologic diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* (2008) doi:10.1016/j.gie.2007.07.036.
75. Ignjatovic, A. *et al.* Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: A randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* (2012) doi:10.1038/ajg.2012.67.
 76. Dekker, E. *et al.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* (2007) doi:10.1055/s-2007-966214.
 77. Galloro, G. High technology imaging in digestive endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* (2012) doi:10.4253/wjge.v4.i2.22.
 78. Teixeira, C. R. *et al.* Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest. Endosc.* (2009) doi:10.1016/j.gie.2008.09.062.
 79. Huguet, J. M. *et al.* Endoscopic recommendations for colorectal cancer screening and surveillance in patients with inflammatory bowel disease: Review of general recommendations. *World J. Gastrointest. Endosc.* **9**, 255 (2017).
 80. Kaltenbach, T. R. *et al.* Optimizing the quality of endoscopy in inflammatory bowel disease: focus on surveillance and management of colorectal dysplasia using interactive image- and video-based teaching. *Gastrointest. Endosc.* (2017) doi:10.1016/j.gie.2017.07.045.
 81. Laine, L. *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* (2015) doi:10.1053/j.gastro.2015.01.031.
 82. Azizi, S. *et al.* Detecting dysplasia using white light endoscopy or

- chromoendoscopy in ulcerative colitis patients without primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery* (2018) doi:10.1016/j.ijso.2018.02.028.
83. Konijeti, G. G., Shrimel, M. G., Ananthakrishnan, A. N. & Chan, A. T. Cost-effectiveness analysis of chromoendoscopy for colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest. Endosc.* (2014) doi:10.1016/j.gie.2013.10.026.
 84. Hurlstone, D. P. *et al.* Further Validation of High-Magnification Chromoscopic-Colonoscopy for the Detection of Intraepithelial Neoplasia and Colon Cancer in Ulcerative Colitis [7] (multiple letters). *Gastroenterology* (2004) doi:10.1053/j.gastro.2003.05.021.
 85. Hurlstone, D. P., Sanders, D. S., Lobo, A. J., McAlindon, M. E. & Cross, S. S. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: A prospective evaluation. *Endoscopy* (2005) doi:10.1055/s-2005-921032.
 86. Hurlstone, D. P., Sanders, D. S., McAlindon, M. E., Thomson, M. & Cross, S. S. High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: A valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy* (2006) doi:10.1055/s-2006-944732.
 87. Nishio, Y. *et al.* Pit patterns in rectal mucosa assessed by magnifying colonoscope are predictive of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* (2006) doi:10.1136/gut.2005.086900.
 88. Kunihiro, M. *et al.* Magnifying colonoscopic features of ulcerative colitis reflect histologic inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* (2004) doi:10.1097/00054725-200411000-00007.
 89. Van Den Broek, F. J. C. *et al.* Narrow-band imaging versus high-

- definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* (2011) doi:10.1055/s-0030-1255956.
90. Moussata, D. *et al.* Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* (2018) doi:10.1136/gutjnl-2016-311892.
 91. Efthymiou, M. *et al.* Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* (2013) doi:10.1097/MIB.0b013e31829637b9.
 92. Collins, P. D., Mpofu, C., Watson, A. J. & Rhodes, J. M. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2006). doi:10.1002/14651858.cd000279.pub3.
 93. Subramanian, V., Mannath, J., Ragunath, K. & Hawkey, C. J. Meta-analysis: The diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2011) doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04525.x.
 94. Kornbluth, A. & Sachar, D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology* (2010) doi:10.1038/ajg.2009.727.
 95. Vienne, A. *et al.* Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: A clinical practice survey nested in the CESAME cohort. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2011) doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04711.x.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento particolare va al *professor Macarri* per avermi dato l'opportunità di frequentare il reparto di cui è direttore in compagnia delle *dottorresse Simona Piergallini* e *Sara Traini* che si sono dimostrate gentili e disponibili verso di me, rendendomi attivamente partecipe durante il periodo di frequentazione. La *dottorressa Traini* è stata anche una guida pronta a fornirmi strumenti, miglorie, tempo, suggerimenti utili ai fini della stesura dell'elaborato e non solo.

Un sentito grazie va anche al *professor Benedetti* per la sua disponibilità e tempestività dimostrata ad ogni mia richiesta.

Ringrazio *Riccardo* che mi ha accompagnata in questi sei anni e che è stato il mio punto di riferimento in ogni momento, sia esso gioioso che di sconforto.

Ringrazio *la mia famiglia* per avermi dato la possibilità di arrivare a questo traguardo e costruire un inizio di futuro.

Ringrazio *tutti gli amici* incontrati durante questo cammino che hanno reso piacevole e serena la quotidianità di una studentessa di medicina qualunque, in special modo *Marco* che in pochi mesi ha cambiato totalmente il mio approccio allo studio. Senza di loro, non sarebbero stati anni così spensierati.

Alle *amiche di una vita* spetta il ringraziamento finale: mi hanno incoraggiata in ogni momento di questo percorso, senza mai dar peso alle assenze per la preparazione degli esami.