

*14^η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ
Εξελίξεις στην Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία*

Κλινικές Περιπτώσεις Ασθενής με ΙΦΝΕ και Καρκίνο Παχέος Εντέρου

Κωνσταντίνος Φασούλας
Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογικής Κλινικής
«Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης



Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

- Καμία

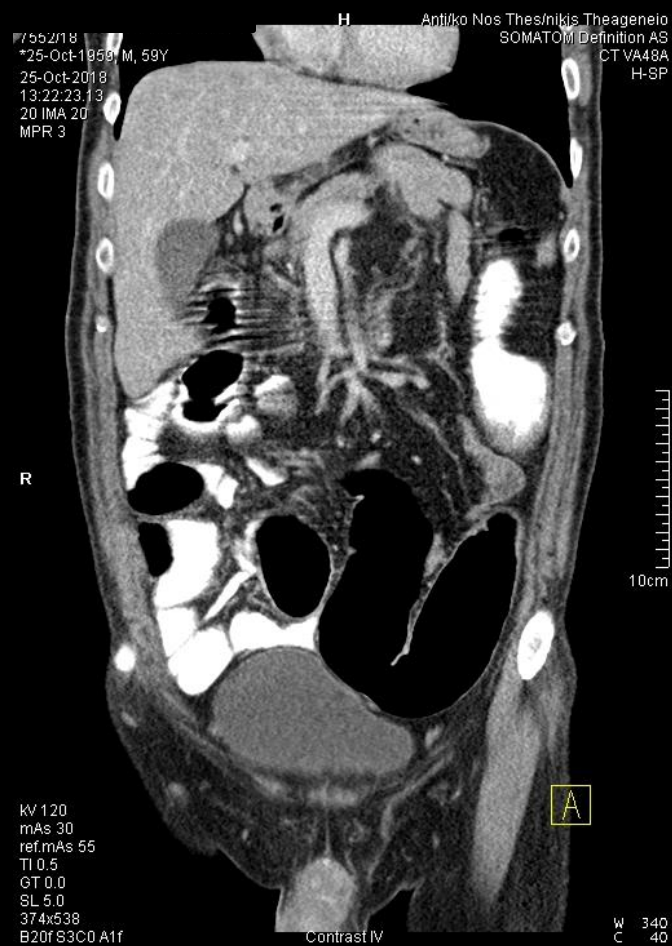
Εισαγωγή

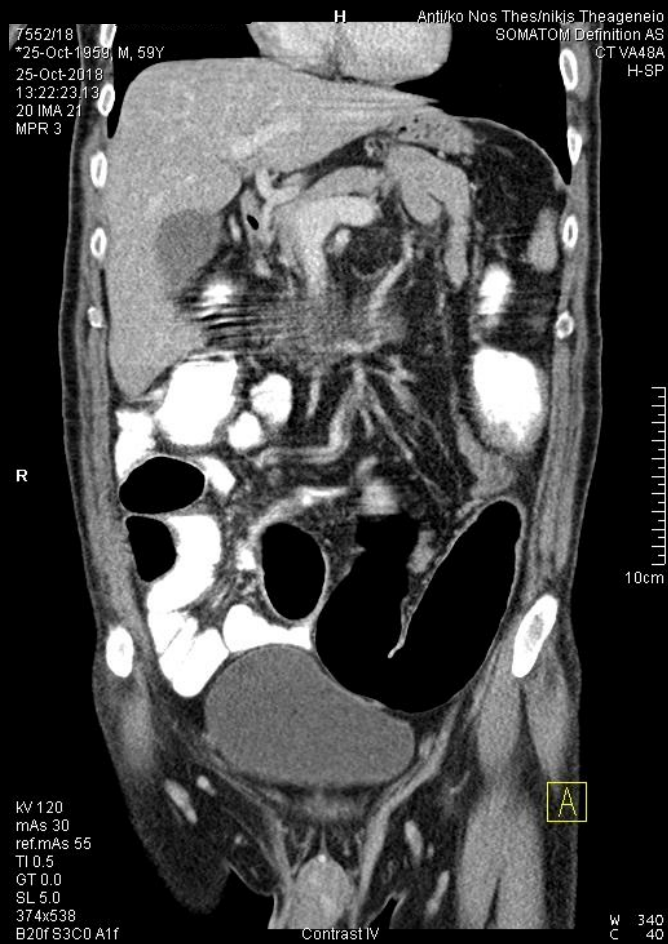
ΙΦΝΕ και Δυσπλασία-Καρκίνος Παχέος Εντέρου

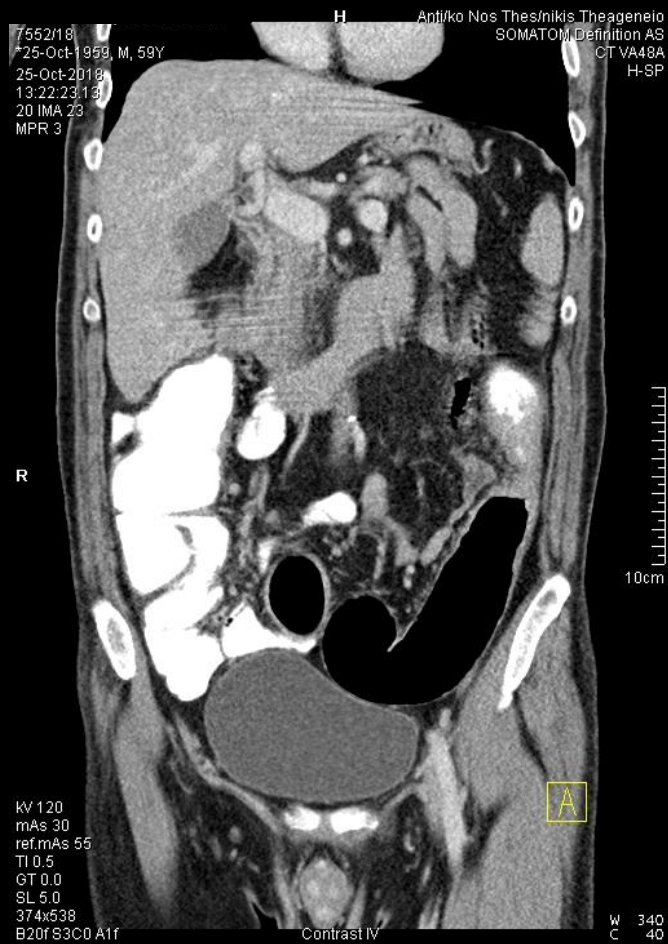
- Ασθενής με ΙΦΝΕ σε αυξημένο κίνδυνο για ορθοκολικό καρκίνο
- Μικρότερος από ότι στο παρελθόν, 15% ΙΦΝΕ Θνητότητας
- Ενδοσκοπική επιτήρηση ως πρόληψη...
- Κατευθυντήριες οδηγίες (BSG, ECCO, AGA, ASGE, SCENIC) ναι, αλλά:
 - μεσοδιαστήματα και έναρξη επιτήρησης;
 - ενδοσκοπική εκτίμηση και τεχνική;
 - εκτίμηση της δυσπλασίας από τον παθολογοανατόμο;
 - χειρουργική αντιμετώπιση;
 - ογκολογική αντιμετώπιση;
- Εξειδικευμένη εμπειρία και γνώση (expertise)

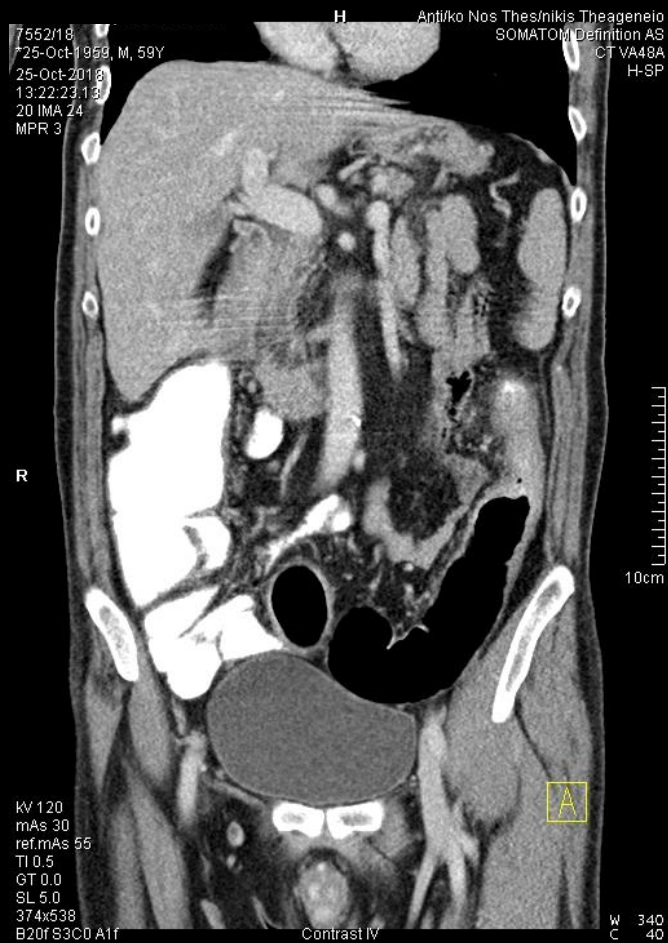
Περίπτωση 1

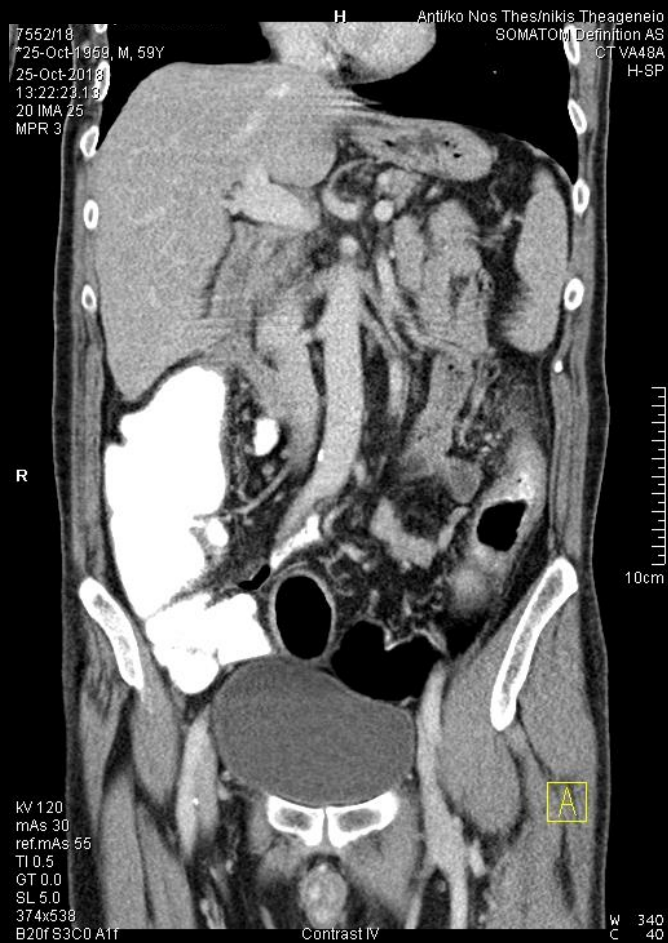
- Άνδρας 60 ετών με συννοσηρότητες
(αιμορραγικό ΑΕΕ με υπολειπόμενη νευρολογική συνδρομή)
- Εμφανίζει σιδηροπενική αναιμία
- Σε προσεκτική λήψη ιστορικού, «μαλακές» κενώσεις >10 έτη
- Υποβάλλεται σε ενδοσκοπικό έλεγχο
- Ανευρίσκεται στένωση με ανώμαλο βλεννογόνο, ψευδοπολυποειδή διαμόρφωση στα όρια σιγμοειδούς-κατιόντος που δεν επιτρέπει τη διέλευση του ενδοσκοπίου (9 mm)
- Βιοψίες: χαμηλόβαθμη δυσπλασία
- Περιφερικότερα στο ορθοσιγμοειδές παρουσία φλεγμονής με στοιχεία χρονιότητας (ίνωση, ψευδοπολύποδες)
- CT κολονογραφία: υπόνοια νεοεξεργασίας, φλεγμονή εγγύτερα











Περίπτωση 2

- Γυναίκα 65 ετών
- Συνταξιούχος, Κατάθλιψη
- Γνωστή εδώ και >10 έτη στενωτική νόσος του Crohn με ειλεο-κολική εντόπιση (A2L3B2)
- Σε αγωγή με anti-TNFα (adalimumab) και αμινοσαλικυλικά
- Χωρίς σαφή κλινική εικόνα εντερικής απόφραξης
- Υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση
- Ομαλή συγκεντρική ουλώδης στένωση στην σπληνική καμπή, αδυναμία διέλευσης του ενδοσκοπίου (9 mm)
- Βιοψίες: κοκκιώδης ιστός, φλεγμονή
- CT-εντερογραφία: στένωση μήκους 8 εκ., στενώσεις τελικού ειλεού

KARYDA, LOUKIA
2013/14
*08-May-1953, F, 64Y
08-May-2017
11:07:28.30
6 IMA 11
MPR 3

H

Ant/ko Nos Thes/nikis Theageneio
SOMATOM Definition AS
CT VA48A
H-SP

R



kV 120
mAs 117
ref.mAs 190
TI 0.5
GT 0.0
SL 5.0
364x494
B30f S3C0 A1f

supine

A

W 340
C 40







Περίπτωση 3

- Άνδρας 49 ετών
- Εργαζόμενος, έγγαμος, χωρίς συννοσηρότητες
- Αριστερόπλευρη Ελκώδης Κολίτιδα, πρώτη διάγνωση σε ηλικία 16 ετών
- Σε κλινική ύφεση με 5-ASA χωρίς στενή ενδοσκοπική επιτήρηση
- Υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση επιτήρησης
- Επίπεδη βλάβη με υψηλόβαθμη δυσπλασία στο σιγμοειδές

Οι βιοψίες...



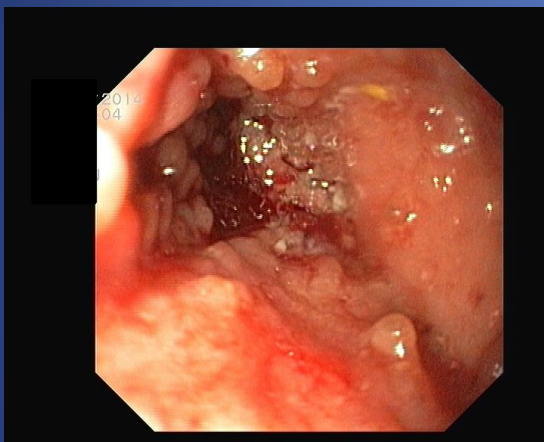
Π. Ξηρού, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

Περίπτωση 1

Περίπτωση 2

Περίπτωση 3

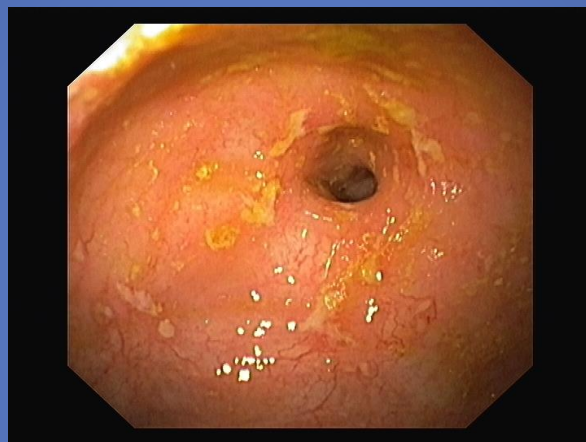
Ενδοσκοπική εικόνα και αρχικές βιοψίες



Περίπτωση 1



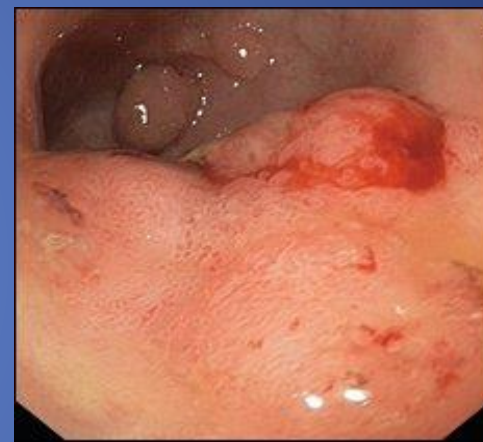
Low-Grade Dysplasia



Περίπτωση 2



No Dysplasia



Περίπτωση 3



High-Grade Dysplasia

Η κλινική απόφαση...



ΙΦΝΕ και Επιτήρηση για Δυσπλασία

Society	Start surveillance	Risk stratification	Surveillance interval
ECCO (2017)	8 years after onset of symptoms	Stricture or dysplasia within past 5 years, PSC, extensive colitis with severe active inflammation	1 year
		Extensive colitis with mild to moderate active inflammation, post-inflammatory polyps, or first-degree relative with CRC >50 years	2–3 years
		No intermediate- or high-risk features	5 years
AGA (2010)	8 years after disease onset	Active inflammation, stricture, post-inflammatory polyps, history of dysplasia, first-degree relative with CRC, PSC	1 year
		After 2 negative examinations	1–3 years
ACG (2010)	8–10 years after disease onset	no stratification	1–2 years
BSG (2010)	10 years after onset of symptoms	Moderate or severe active inflammation on the previous surveillance examination, stricture or dysplasia within past 5 years, PSC, first-degree relative with CRC <50 years	1 year
		Mild active inflammation on the previous surveillance examination, post-inflammatory polyps, first-degree relative with CRC >50 years	3 years
		No active inflammation on the previous surveillance procedure, left-sided colitis or CD colitis affecting >50% surface area of the colon	5 years

CD, Crohn's disease; CRC, colorectal cancer.

8 έτη από συμπτώματα, παράγοντες κινδύνου (πανκολίτιδα, PSC, κληρονομικότητα)

Ενδοσκόπηση και Επιτήρηση

TABLE 2. Summary of recommendations for surveillance and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease

Detection of dysplasia on surveillance colonoscopy

1. When performing surveillance with white-light colonoscopy, high definition is recommended rather than standard definition (strong recommendation, low-quality evidence).
2. When performing surveillance with standard-definition colonoscopy, chromoendoscopy is recommended rather than white-light colonoscopy (strong recommendation, moderate-quality evidence).
3. When performing surveillance with high-definition colonoscopy, chromoendoscopy is suggested rather than white-light colonoscopy (conditional recommendation, low-quality evidence).
4. When performing surveillance with standard-definition colonoscopy, narrow-band imaging is not suggested in place of white-light colonoscopy (conditional recommendation, low-quality evidence).
5. When performing surveillance with high-definition colonoscopy, narrow-band imaging is not suggested in place of white-light colonoscopy (conditional recommendation, moderate-quality evidence).
6. When performing surveillance with image-enhanced high-definition colonoscopy, narrow-band imaging is not suggested in place of chromoendoscopy (conditional recommendation, moderate-quality evidence).

Management of dysplasia discovered on surveillance colonoscopy

7. After complete removal of endoscopically resectable polypoid dysplastic lesions, surveillance colonoscopy is recommended rather than colectomy (strong recommendation, very low-quality evidence).
8. After complete removal of endoscopically resectable nonpolypoid dysplastic lesions, surveillance colonoscopy is suggested rather than colectomy (conditional recommendation, very low-quality evidence).
9. For patients with endoscopically invisible dysplasia (confirmed by a GI pathologist) referral is suggested to an endoscopist with expertise in IBD surveillance using chromoendoscopy with high-definition colonoscopy (conditional recommendation, very low-quality evidence).

Ενδοσκοπική Εκτίμηση της Δυσπλασίας Ορατή, Πολυποειδής, Διακριτά όρια, Εξαιρέσιμη

TABLE 1. Terminology for reporting findings on colonoscopic surveillance of patients with inflammatory bowel disease (modified from Paris Classification¹⁵)

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

SCENIC International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease 2015

Στένωση σε Ελκώδη Κολίτιδα

Statement 3.1.2. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]

Any colonic stricture should be carefully surveyed due to risk of carcinoma [EL4]; surgery should be considered

- ✓ Αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας...
- ✓ Δεν υπάρχει αξιόπιστη μέθοδος που να αποκλείει την κακοήθεια...
- ✓ Παιδιατρικά ενδοσκόπια...
- ✓ Βιοψίες πριν από διαστολές...
- ✓ Συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος...
- ✓ Στενή επιτήρηση...

Στένωση σε Crohn Κολίτιδα

5.2.4. ECCO-ESCP Statement 4D

The treatment of choice for large bowel stricture is balloon dilatation or segmental resection. Stricturoplasty is not recommended [EL3]

*ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease
Bemelman, Journal of Crohn's and Colitis 2018*

- 3. Patients with strictures of the colon that cannot be adequately surveyed endoscopically should be considered for resection. Grade of Recommendation: Strong recommendation based on low- or very low-quality evidence, 1C.**

*Clinical Practice Guideline for the Surgical Management
of Crohn's Disease
American Society of Colon and Rectal Surgeons
Strong, Dis Colon Rec 2015*

- Κίνδυνος **κακοήθειας**
- βραχείες στενώσεις
- μεγάλη ηλικία
- μακρά διάρκεια νόσου
- Εκτομή (τμηματική κολεκτομή;)
- Όχι στενωματοπλαστική
- Ενδοσκοπική διαστολή (βραχεία στένωση)
- Τοπική έγχυση IFX, stents;;;
- Βιοψίες, επιτήρηση!

Ελκώδης Κολίτιδα, Δυσπλασία, Χειρουργείο

European Evidence Based Consensus on Surgery for Ulcerative Colitis

2.1.4.3. ECCO Statement 3C

The current evidence is insufficient to assess the balance of risks and benefits of colectomy for flat low-grade dysplasia. The decision to recommend colectomy or continued surveillance is best tailored to the individual after careful discussion (EL5)

2.1.4.6. ECCO Statement 3F

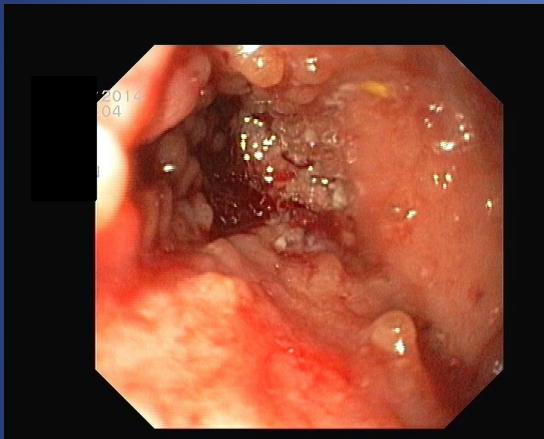
The recommended operation in case of dysplasia/cancer is proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis, taking into account oncologic principles (EL5). There is no evidence to support an oncologic advantage of mucosectomy and hand sewn anastomosis over stapled anastomosis in this setting. (EL2) Colectomy with ileorectal anastomosis could be considered in selected patients (EL5)

2.8.4.2. ECCO Statement 5F

In performing pouch surgery a stapled anastomosis is preferred as it results in decreased nocturnal incontinence. However a long rectal cuff/retained rectum (>2 cm) with a subsequent risk for inflammation and/or dysplasia should be avoided (EL 3)

Έκβαση Χειρουργείου...

1

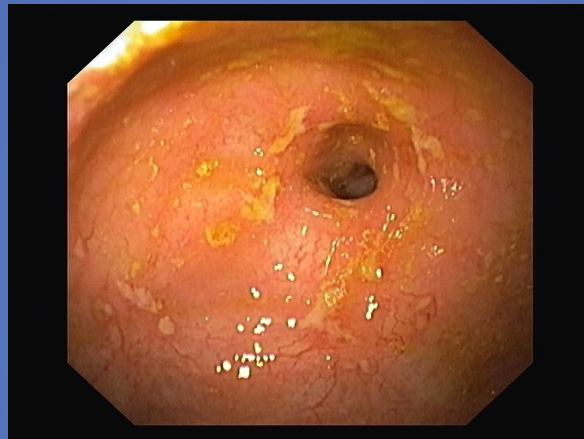


Ileostomy



Chronic Active Colitis

2

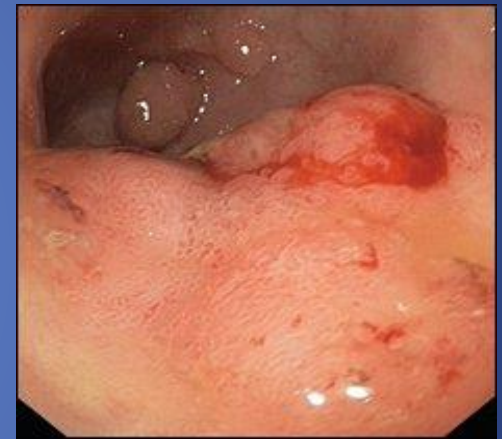


**Ileo-sigmoid
Anastomosis**



Adenocarcinoma

3



**Stapled Ileal Pouch-
Distal Rectal
Anastomosis**



High-Grade Dysplasia

Περίπτωση 2, f-up, 3 μήνες

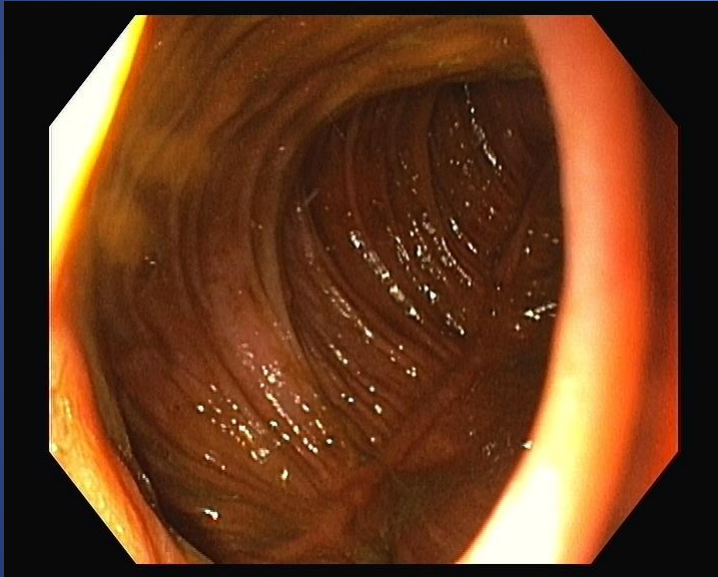
- Πλήρης ανάρρωση από χειρουργείο
- Χωρίς επιπλοκές
- Εκπαίδευση σε χειρισμό στομίας
- Χωρίς αγωγή
- Χωρίς ειδική παρακολούθηση

Περίπτωση 2, f-up, 6 μήνες

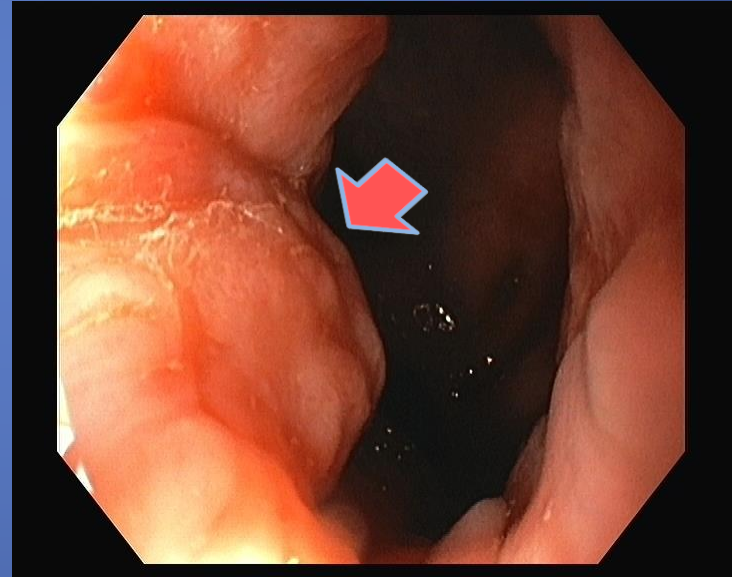
- Προσωρινή Ειλεοστομία
- MSI-stable stage II adenocarcinoma, no risk factors, adjuvant capecitabine
- Αδυναμία ολοκλήρωσης και διακοπή επικουρικής χημειοθεραπείας (διάρροιες, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νοσηλείες)
- Σύγκλειση στομίας
- Παρακολούθηση
- Θεραπεία για μετεγχειρητική πρόληψη υποτροπής νόσου του Crohn;

Περίπτωση 3, f-up 1έτος

Σύγκλειση προσωρινής στομίας
Καλή λειτουργία νεοληκύθου, μικρό ορθικό κολόβωμα
ενδοσκοπικός έλεγχος της νεοληκύθου



Νεολήκυθος καλώς
λειτουργούσα



Μικρή επίπεδη βλάβη anal
transitional margin

Περίπτωση 3, f-up...

- Βιοψίες: αδеноκαρκίνωμα
- Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή της νεοληκύθου και μόνιμη ειλεοστομία
- Ιστολογία:
 - pT2N0 adenocarcinoma, low-moderate differentiation, mucinous
- Μοριακή Βιολογία:
 - MSI-S, RAS WT, BRAF WT
- Επικουρική χημειοθεραπεία με καπεσιταμπίνη για 6 μήνες
- Υποτροπή 6 μήνες μετά: περιτοναϊκές εμφυτεύσεις και λεμφαδένες ελάσσονος πυέλου
- 1^η γραμμή χημειοθεραπείας (panitumumab, oxaliplatin, 5-FU):
Χωρίς αποτέλεσμα, Progressive Disease
- 2^η γραμμή χημειοθεραπείας (aflibercept, irinotecan, 5-FU):
τοξικότητα (γαστρεντερολογική και αιματολογική)

Επιτήρηση του pouch-guidelines

Table 1. Overview of pouch surveillance guidelines.

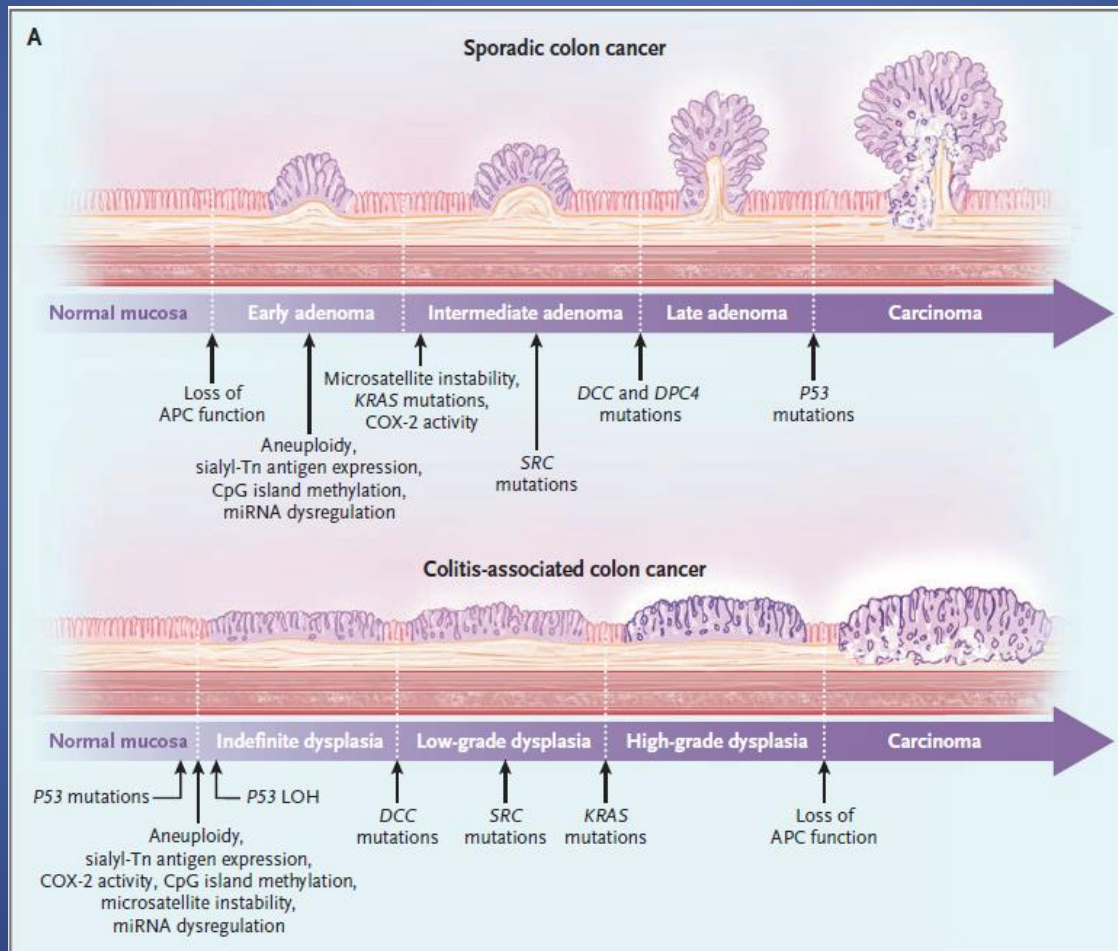
Guideline	Year of publication	Risk stratification		Surveillance strategy
		Yes/no	Risk categories	
AGA ²	2010	n/a	n/a	No recommendations
BSG ¹	2010	Yes	• High risk: - Previous rectal dysplasia - Dysplasia/cancer at the time of pouch surgery - Primary sclerosing cholangitis - Type C pouch mucosa^a • Low risk: - Absence of high risk factors	Yearly 5-yearly
ASGE ⁶	2015	Yes	• Highest risk: - History of dysplasia or cancer. • High risk: - Primary sclerosing cholangitis - Type C pouch mucosa^a - Refractory pouchitis • Other patients	Yearly surveillance should be considered Yearly surveillance may be considered
ECCO ⁵	2015	Yes	• High risk: - Dysplasia/cancer at the time of pouch surgery - Primary sclerosing cholangitis - Type C pouch mucosa^a - Unremitting pouchitis • Absence of high risk factors	No recommendations Yearly No evidence that supports routine surveillance

Ετήσια σε ιστορικό δυσπλασίας, ΠΣΧ

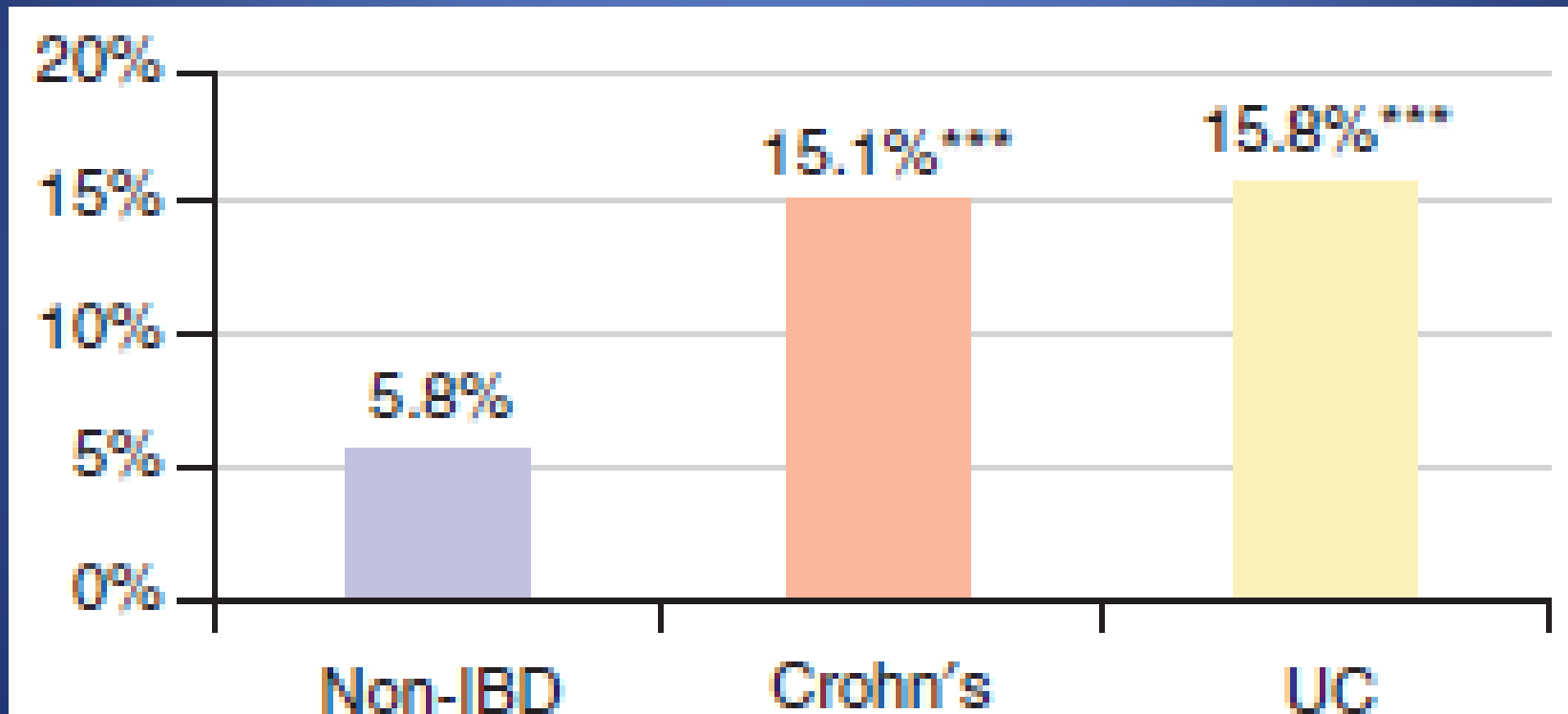
Είναι ο ΙΦΝΕ σχετιζόμενος Ορθοκολικός Καρκίνος διαφορετικός από τον Σποραδικό Ορθοκολικό καρκίνο;

- Μικρότερη ηλικία εμφάνισης (40ό-50ό έτος)
- Αυξημένη πιθανότητα παρουσίας πολυεστιακής νόσου
- Συχνότερη παρουσία signet ring cells, επιθετική βιολογική συμπεριφορά, περιτοναϊκή νόσος
- Φτωχότερη επιβίωση στις περισσότερες matched case-control μελέτες
- Προβληματική ανοχή στη χημειοθεραπεία (στομίες, διαταραχές θρέψης)

Διαφορετική Βιολογία



Rate of Early / Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy in Older Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease in the United States



Yize, *American Journal of Gastroenterology* 2013

Συμπεράσματα

- Η ΙΦΝΕ καρκινογένεση βιολογικά διαφορετική
- Η επιτήρηση των ασθενών με ΙΦΝΕ για Δυσπλασία κρύβει παγίδες και εκπλήξεις
- Κατευθυντήριες οδηγίες χωρίς ισχυρή τεκμηρίωση
- Συχνά εξατομικευμένη προσέγγιση
- Απαιτείται συνεργασία και υψηλού επιπέδου τεχνογνωσία κλινικού ιατρού, ενδοσκόπου, παθολογοανατόμου, χειρουργού, ογκολόγου
- Ο ρόλος του γαστρεντερολόγου θα ενισχυθεί μελλοντικά, όχι μόνο διάγνωση και πρωκτοκολεκτομή

Σας Ευχαριστώ Πολύ