



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE E
TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE*

**XXII ciclo
Coordinatore: Prof. Andrea Renda**

INDIRIZZO COLO-RETTALE

Tesi di dottorato

**CONFRONTO TRA CROMOENDOSCOPIA CON MAGNIFICAZIONE
ED ECOENDOSCOPIA AD ALTA FREQUENZA NELLA PREVISIONE
DI INFILTRAZIONE SOTTOMUCOSA DELLE LESIONI PRECOCI
COLO-RETTALI PIATTE E DEPRESSE**

Relatore
Ch.mo Prof. Andrea Renda

Candidato
Dott. Luca Magno

ANNO ACCADEMICO 2008/2009

INDICE

	pagina
INTRODUZIONE.....	3
Le lesioni colo-rettali precoci piatte e depresse.....	3
La Cromoendoscopia con Magnificazione d'immagine.....	8
L' Ecoendoscopia ad alta frequenza.....	13
MATERIALI E METODI.....	17
RISULTATI.....	22
DISCUSSIONE.....	24
CONCLUSIONI.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30

Introduzione

Le lesioni colo-rettali precoci piatte e depresse

Il cancro del colon retto è una neoplasia di grande rilevanza socioeconomica che nei paesi occidentali si colloca al secondo posto per incidenza e mortalità dopo il tumore del polmone nell'uomo e della mammella nella donna. L'incidenza in Italia è stimata in circa 30.000 nuovi casi (20.000 colon, 10.000 retto) per anno, con un numero di circa 18.000 decessi ogni anno (10% di tutti i decessi per tumore nei due sessi).

Negli ultimi trenta anni si è assistito a un aumento dell'incidenza di questa neoplasia, anche se la mortalità è rimasta pressoché invariata, probabilmente grazie all'emergere di nuove tecniche che permettono una diagnosi più accurata e precoce.

La principale e più accreditata teoria sullo sviluppo del cancro colo-rettale è la cosiddetta “sequenza adenoma-carcinoma” che prevede la trasformazione maligna a partire da una lesione adenomatosa attraverso alterazioni cumulative che avvengono nel genoma che determinano un aumento progressivo delle dimensioni, dei livelli di displasia e delle potenzialità invasive della lesione neoplastica¹⁻³.

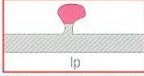
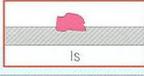
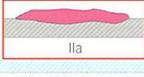
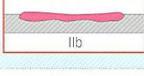
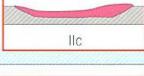
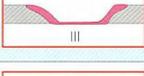
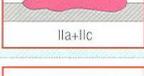
Fino agli anni '70 si riteneva che il precursore delle neoplasie del colo-retto fosse rappresentato unicamente da una lesione polipoide della mucosa, cioè da una

formazione protrudente di conformazione sessile o pedunculata con caratteristiche istologiche di tipo adenomatoso.

Alla fine degli anni '70 e durante gli anni '80, la Scuola giapponese riportò una serie di casi di lesioni neoplastiche colo-rettali, di aspetto piatto o depresso, che infiltravano gli strati sub-mucosali, già a partire da dimensioni di pochi millimetri⁴⁻⁶. In seguito, grazie alla maggiore esperienza, allo sviluppo di nuove tecniche ed allo sviluppo di nuove apparecchiature che garantivano un maggiore potere risolutivo dell'immagine endoscopica, gli autori giapponesi hanno riportato un'incidenza sempre crescente di lesioni colo-rettali piatte e depresse che attualmente si attesta intorno al 40% di tutte le lesioni precoci. Recentemente anche gli Autori occidentali, utilizzando le metodiche "giapponesi", hanno dimostrato che nella popolazione Occidentale, le lesioni non polipoidi piatte e depresse rappresentano il 30-40% di tutte le lesioni colo-rettali e che il loro potenziale maligno è significativamente più alto delle lesioni di tipo polipoide per la loro capacità di infiltrare precocemente lo strato sottomucosa della parete del viscere⁷⁻⁹.

L'attuale classificazione morfologica macroscopica delle lesioni neoplastiche superficiali è quella di Parigi¹⁰ pubblicata nel 2003, che infatti 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. Queste ultime vengono inoltre distinte in vari sottogruppi secondo lo schema riportato in figura 1.

Fig. 1. Classificazione endoscopica delle lesioni neoplastiche superficiali

CLASSIFICAZIONE ENDOSCOPICA DI PARIGI DELLE LESIONI NEOPLASTICHE SUPERFICIALI [1]		
Classe	Morfologia	Schema
O-I Polipoide	O-Ip pedunculata	
	O-Is sessile	
O-II Non polipoide	O-IIa lievemente rilevata	
	O-IIb piatta	
	O-IIc depressa	
O-III Non polipoide	O-III scavata o ulcerata	
Forme miste	O-IIa + O-IIc rilevata con depressione centrale	
	O-IIc + O-IIa depressione centrale con margini rilevati	

Da Bianco MA. et al. Alla scoperta di un mondo magnificato. Area Qualità 2005

Vengono inoltre classificati a parte i laterally spreading tumors (LST), lesioni a diffusione laterale delle dimensioni superiori a 10 mm caratterizzate da un tappeto di multipli polipi, questa tipologia di lesione viene a sua volta sottoclassificata in: granulare (uniforme o mista) e non granulare.

Per migliorare l'identificazione delle lesioni non polipoidi e per studiarne le caratteristiche morfologiche viene utilizzata la tecnica della Cromoendoscopia. Per Cromoendoscopia si intende l'impiego di sostanze che, applicate sulla mucosa del canale digerente, rendono più visibile o meglio contrastate aree di alterazione morfo-strutturale della superficie in corso di esame endoscopico. Il colorante di riferimento per lo studio del colon è l'indaco di carminio a diluizioni di 0.2-0.4%,

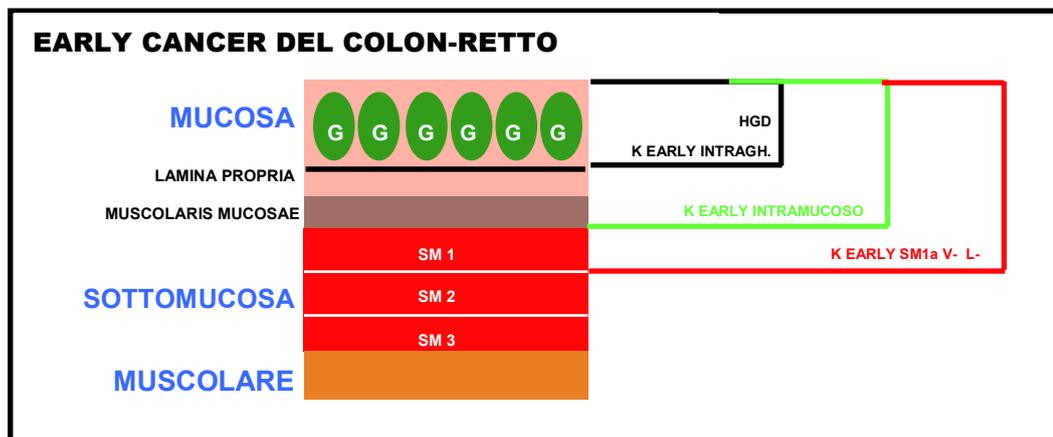
un colorante di contrasto non assorbito dalle cellule, che accumulandosi tra i solchi e le fossette ghiandolari accentua la microarchitettura mucosa e rende più demarcati i bordi e la forma della lesione. I coloranti vengono applicati sulla mucosa direttamente con una siringa connessa con il canale operativo dello strumento o mediante l'impiego di cateteri spray. I segni che durante un esame endoscopico ordinario devono insospettire l'operatore, spingendolo ad uno studio più approfondito mediante colorazione sono le aree di discromia (pallore focale, eritema) le aree di irregolarità della superficie mucosa (rilevate o depresse), le convergenze plicali e le aree in cui il pattern vascolare della mucosa appare interrotto¹¹.

L'evoluzione di una lesione neoplastica del colon-retto passa da una fase non invasiva limitata alla mucosa ad una invasiva che coinvolge dapprima la sottomucosa per poi interessare gli altri strati della parete. La fase non invasiva comprende le neoplasie intraepiteliali di basso e di alto grado, le neoplasie intraghiandolari confinate alla lamina propria e le neoplasie intramucose che superano la lamina propria ed infiltrano ma senza oltrepassare la muscolaris mucosae, il superamento di quest'ultima con la progressiva infiltrazione dello strato sottomucoso rappresenta il punto di passaggio alla fase invasiva.

I lavori scientifici dimostrano che le forme precoci, non invasive, non presentano metastasi linfonodali pertanto sono candidate alla resezione endoscopica¹²⁻¹⁴, mentre le neoplasie sottomucose si accompagnano a metastasi linfonodali nel 6-12% dei casi¹⁵⁻¹⁸, pertanto richiedono, salve alcune eccezioni, una resezione chirurgica con dissezione linfonodale per un trattamento con intenti curativi.

Recentemente alcune evidenze supportano la teoria che anche lesioni con un'infiltrazione sottomucosa inferiore a 1000 µm, che corrisponde ad un'invasione limitata al terzo superiore della sottomucosa, senza infiltrazione linfovaskolare e/o una componente scarsamente differenziata non presentano metastasi linfonodali^{10,19}. Da ciò si evince che prevedere e stimare la possibilità di un'infiltrazione della sottomucosa nelle lesioni precoci del colon-retto è di cruciale importanza per una corretta strategia terapeutica.

Fig. 2. Le lesioni neoplastiche precoci del colon-retto



La Cromoendoscopia con Magnificazione d'immagine e l'Ecoendoscopia ad alta frequenza sono due metodiche recentemente utilizzate per lo studio delle neoplasie colo-rettali precoci in grado di dare informazioni sulla possibile infiltrazione della sottomucosa di queste neoplasie²⁰⁻²⁸.

Lo scopo di questo studio è di confrontare le due metodiche sulla capacità di predire l'eventuale infiltrazione sottomucosa nelle lesioni colo-rettali di tipo piatto e depresso.

La Cromoendoscopia con Magnificazione d'immagine

La Cromoendoscopia con Magnificazione d'immagine consiste nell'abbinare alla tecnica della cromosondoscopia la visione magnificata, cioè ingrandita decine di volte, che possiamo ottenere grazie a strumenti di ultima generazione dotati di tale funzione. Gli endoscopi zoom hanno la capacità di effettuare un ingrandimento ottico dell'immagine fino a 150 volte attraverso l'impiego di un sistema di lenti mobili controllate dall'operatore, forniscono un'immagine ad alta risoluzione con una densità dei pixel fino a 850.000 e sono dotati di un sistema regolabile di messa a fuoco.

Questa metodica consente una dettagliata visualizzazione della microstruttura superficiale della mucosa colica determinata dalla disposizione spaziale degli orifizi delle cripte ghiandolari (pit pattern) (fig 3). Sebbene i risultati diagnostici non sostituiscono la conferma istologica, tuttavia sono in grado di anticipare la natura istologica della lesione studiata e quindi orientare l'approccio terapeutico.

I coloranti utilizzati nel colon-retto sono l'indaco carminio 0,4% ed il cristal violetto; il primo è un colorante di contrasto che mette in risalto la microarchitettura mucosa e consente la visualizzazione del pit pattern, il secondo è un colorante vitale captato dalle ghiandole del Lieberkuhn e da cellule con alto grado di sintesi proteica il cui impiego è riservato alle aree di sospetta infiltrazione neoplastica sottomucosa.

Fig. 3 (a-d). Cromoendoscopia con Magnificazione



Le principali applicazioni della metodica, grazie ai numerosi studi degli Autori giapponesi, riguardano principalmente:

- Differenziazione tra lesioni iperplastiche e adenomatose
- Previsione istologica delle lesioni neoplastiche
(adenoma/carcinoma/carcinoma infiltrante)
- Valutazione della profondità dell'invasione tumorale
- Identificazione di tessuto tumorale residuo o recidivo dopo resezione endoscopica
- Esecuzione di biopsie mirate

- Identificazione dei foci di cripte aberranti ritenute precursori microscopici del cancro colo-rettale.

La classificazione dei pit pattern universalmente adottata per la caratterizzazione delle lesioni non polipoidi del colon-retto è quella di Kudo²⁹. Essa prevede 5 tipi di pit pattern con le seguenti caratteristiche (fig. 4-5):

tipo I: orifizi ghiandolari rotondeggianti a distribuzione regolare, corrisponde alla mucosa normale o a lesioni di tipo iperplastico

tipo II: pit stellati o a croce di dimensioni poco più grandi della norma, tipici di lesioni iperplastico/infiammatorie

tipo III: pit tubulari larghi o allungati, leggermente ricurvi o rotondeggianti, corrisponde a lesioni di tipo adenomatoso

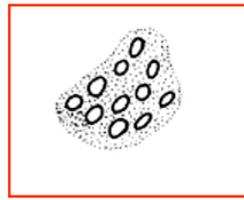
tipo III: pit tubulari piccoli, tondeggianti o lievemente deformati, compatti e più piccoli della norma, può corrispondere ad una lesione adenomatosa o in alcuni casi a carcinomi di tipo depresso

tipo IV: pit cerebriformi, tubulari larghi e tortuosi, caratteristico di lesioni adenomatose di tipo protrudente

tipo V: pit irregolare per forma, disposizione e dimensioni o destrutturato, tipico dell'adenocarcinoma

Il pit di tipo V in particolare è stato suddiviso in due gruppi, un tipo V_I con pattern irregolare per forma, dimensione e disposizione ed un tipo V_N non strutturato con assenza del pit pattern.

Fig. 4. Schema dei pit pattern sec. Kudo



TIPO I - ROTONDI
0.07 ± 0.02 mm



TIPO II - STELLATI
0.09 ± 0.02 mm



TIPO III S - TUBULARI O TONDEGGIANTI
0.03 ± 0.01 mm



TIPO III L - TUBULARI O TONDEGGIANTI
0.22 ± 0.09 mm

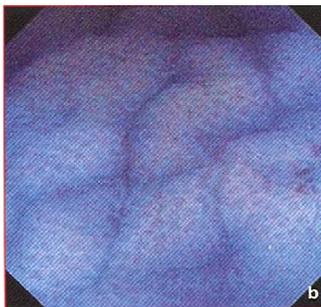


TIPO IV - CEREBRIFORMI
0.93 ± 0.32 mm

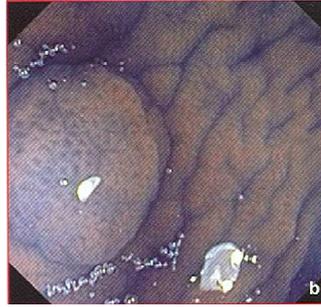


TIPO V - ANARCHICI O ASSENTI

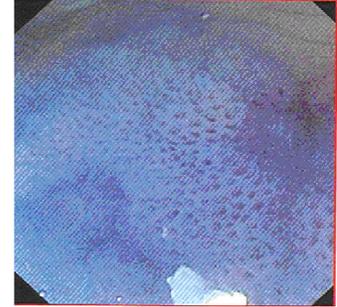
Fig. 5. Visione endoscopica dei pit pattern sec. Kudo alla Cromoendoscopia con Magnificazione



PIT PATTERN I



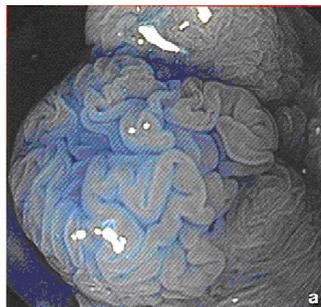
PIT PATTERN II



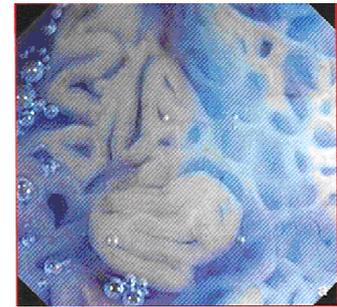
PIT PATTERN III S



PIT PATTERN III L



PIT PATTERN IV



PIT PATTERN V

In base a questa distinzione è stata proposta da Fujii³⁰ una classificazione clinica del pit pattern che distingue:

- lesioni non neoplastiche: pit pattern I e II sec. Kudo
- lesioni neoplastiche non invasive: pit pattern IIIs, III_L, IV e V_I sec. Kudo
- lesioni neoplastiche invasive: pit pattern V_N sec. Kudo

La correlazione esistente tra morfologia dei pit pattern valutati con magnificazione endoscopica e reperto istologico è stata inequivocabilmente dimostrata da due importantissimi lavori di Kudo e Kato pubblicati nel 2001^{29,31}, i cui risultati sono riportati nelle seguenti tabelle.

Tab. 1. Correlazione tra pit pattern e reperto istologico (Kato 2001)

PIT PATTERN (MAGNIFICAZIONE)		LESIONI NON NEOPLASTICH	ADENOMA/ K	K INFILTRANTE	VALUTAZIONE DI ATTENDIBILITA'		
TIP	N	N	N	N	ACCUR	SENS	SPEC
I, II	157	117	40	0	75	42	99
III, IV	3186	162	3006	18	94	98	52
V	95	0	14	81	85	82	99
Total	3438	279	3060	99	93		

Tab. 2. Correlazione tra pit pattern e reperto istologico (Kudo 2001)

PIT PATTERN (MAGNIFICAZIONE)	TIPO	N°	LESIONI NON NEOPLASTICHE		ADENOMA/DISPLASIA		Carcinoma	
			N°	N°	Basso grado	Alto grado	SM	Musc
I, II		726	504	212	10	0	0	
III L		8661	267	6278	1751	0	365	
III S		285	3	167	79	11	25	
IV		1971	52	1082	395	73	369	
V irregular		266	0	40	64	56	106	
V Non structural		195	0	0	13	128	54	
Totale		12104	826	7779	2312	268	919	

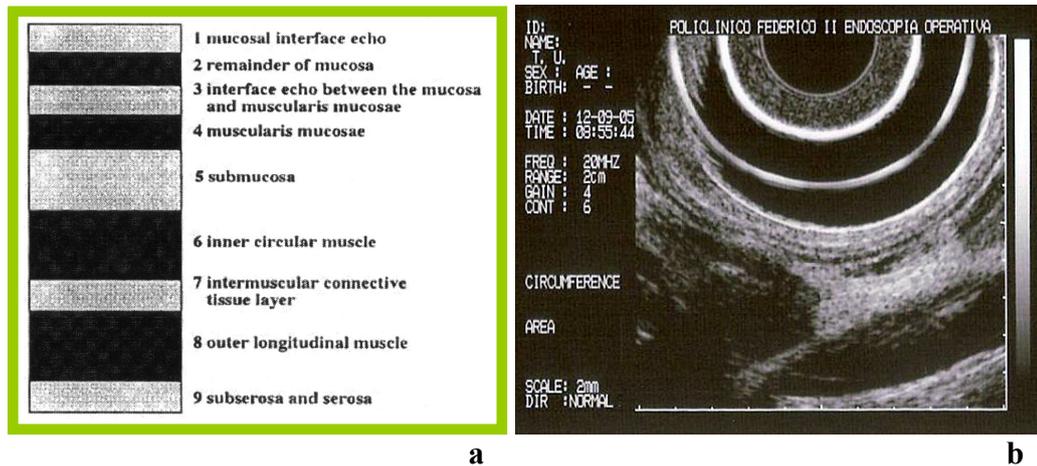
L' Ecoendoscopia ad alta frequenza

L' ecografia endoscopica è una combinazione di endoscopia ed ultrasuoni ad alta frequenza. Un piccolo trasduttore ultrasonico del diametro di 11-13 mm è montato sulla punta di un endoscopio e può effettuare una scansione radiale, generando un'immagine di 360° orientata perpendicolarmente all'asse del raggio dello strumento o una scansione lineare generando un'immagine diretta parallelamente all'asse del raggio dell'endoscopio. Il primo tipo di scansione ha il vantaggio di dare una migliore panoramica della parete intestinale e delle strutture adiacenti extraluminari, mentre il secondo permette soprattutto di eseguire procedure operative come ad esempio la puntura con ago sottile. Le frequenze utilizzate variano dai 5 MHz ai 20 MHz e dal momento che la frequenza utilizzata è inversamente proporzionale al potere di penetrazione del fascio ultrasonoro si deduce che basse frequenze permettono di visualizzare meglio le strutture extraluminari (linfonodi, organi adiacenti), mentre le alte frequenze consentono uno studio dettagliato della parete del viscere. Negli ecoendoscopi di ultima generazione la generazione degli ultrasuoni è elettronica, ciò ha permesso l'utilizzo anche del color-Doppler.

Poiché gli organi cavi gastroenterici contengono aria, l'accoppiamento acustico del trasduttore ecografico alla parete intestinale viene ottenuta attraverso l'uso di un palloncino ripieno d'acqua attorno alla punta dello strumento oppure attraverso l'istillazione di acqua all'interno dell'organo cavo.

L'aspetto ecoendoscopico della parete dei visceri gastrointestinali utilizzando le frequenze più basse consiste in cinque strati distinti, alternati, iperecogeno e ipoecogeno, tale pattern parietale corrisponde approssimativamente agli strati istologici pertanto i due strati più interni (iperecogeno e ipoecogeno) rappresentano l'interfaccia lume/mucosa superficiale e mucosa profonda/muscularis mucosae; il terzo strato, iperecogeno, corrisponde alla sottomucosa; il quarto, ipoecogeno, alla muscularis propria ed il quinto (iperecogeno) alla sierosa (dove presente) che tuttavia risulta mal distinguibile dal tessuto iperecogeno circostante. L'utilizzo di alte frequenze (20-30 MHz) consente un maggior dettaglio della parete del viscere con l'identificazione di 9 strati alternati iperecogeni/ipoecogeni, utile a valutare anche minime infiltrazioni di lesioni neoplastiche precoci (fig 6).

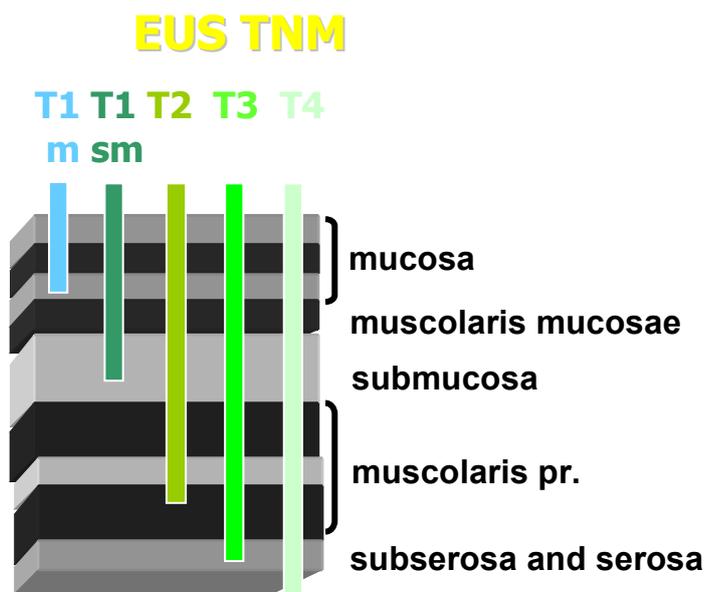
Fig 6 a-b. a. Schema della stratificazione parietale all'Ecoendoscopia ad alta frequenza. b. visione ecoendoscopica della parete rettale.



La stratificazione parietale visualizzata mediante eco-endoscopia permette di valutare il grado di infiltrazione di una lesione del colon-retto effettuando una stadiazione locoregionale che rispecchia la classificazione TNM.

Limitatamente al grado di infiltrazione parietale distinguiamo infatti lesioni EUS-T1m limitate alla mucosa, EUS-T1sm con infiltrazione della sottomucosa, EUS-T2 con infiltrazione della muscolare propria, EUS-T3 con superamento della sierosa o con infiltrazione del grasso perirettale ed infine uno stadio EUS-T4 con infiltrazione agli organi adiacenti (fig 7).

Fig. 7. Schema della classificazione Ecoendoscopica delle neoplasie colo-rettali.



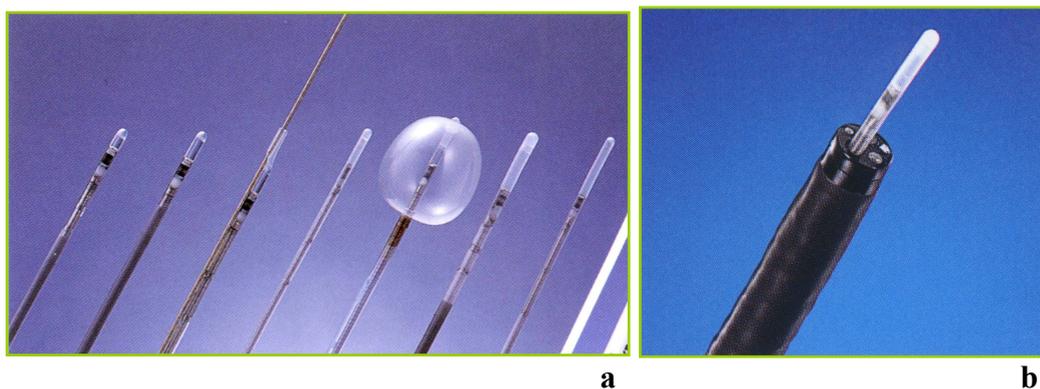
I principali campi di applicazione della metodica nel colon-retto comprendono:

- Stadiazione tumorale loco-regionale
- Identificazione di recidiva anastomotica

- Diagnosi e caratterizzazione di tumori sottomucosi e differenziazione da compressioni extraluminali
- Identificazione di ascessi e fistole nelle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali
- Ristadiazione dopo chemio-radioterapia

Gli ultimi sviluppi tecnologici hanno consentito inoltre la miniaturizzazione delle parti ecografiche con la produzione di minisonde che possono essere introdotte attraverso il canale operativo degli endoscopi tradizionali (fig 8). Le minisonde presentano frequenze dai 12 ai 30 MHz e vengono pertanto utilizzate per lo studio della parete del viscere, inoltre, per la possibilità di essere posizionate sotto visione endoscopica ad di sopra della lesione da analizzare senza determinare eccessiva compressione rende questi dispositivi ideali per lo studio delle lesioni superficiali precoci del tubo digerente.

Fig. 8 a-b. **a.** Gamma minisonde ultrasonografiche. **b.** minisonda nel canale operativo di un endoscopio standard



Materiali e Metodi

Da Gennaio 2007 a Settembre 2009 abbiamo arruolato 55 pz con evidenza ad un esame endoscopico convenzionale di una lesione non polipoide del colon-retto di tipo piatto o depresso. Pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, poliposi familiare o HNPCC sono stati esclusi dallo studio.

Sono state individuate un totale di 68 lesioni non polipoidi, 43 pz presentavano una singola lesione, 11 pz presentavano 2 lesioni mentre in un singolo paziente sono state diagnosticate 3 lesioni.

La distribuzione e le caratteristiche delle lesioni riscontrate sono schematizzate nella seguente tabella.

Tab. 3. Caratteristiche cliniche ed endoscopiche dei pazienti inclusi nello studio

Caratteristica	n
Tot. Pz.	55
Maschi/Femmine	26/29
Età media (aa. \pm DS)	62 \pm 21
Totale lesioni identificate	68
Localizzazione	
colon ascendente e cieco	22
sigma	16
retto	15
colon discendente	8
colon trasverso	7
Classificazione macroscopica	
IIa	46
IIb	2
IIc	1
miste (IIa+IIc o IIc+IIa)	15
LST	4 (3 granulari – 1 misto)
Dimensioni medie mm (range)	11 (6 – 32)

Lo studio è stato condotto in maniera prospettica.

Ogni lesione è stata studiata prima mediante Cromoendoscopia con Magnificazione (fase 1) utilizzando un endoscopio Fujinon EC 590WZ secondo il seguente protocollo standardizzato:

- Esplorazione convenzionale
- Lavaggio
- Mucolisi (N-Acetyl cystein)
- Colorazione mediante catetere spray con indaco carminio 0,4 %
- Classificazione morfologica della lesione in accordo con la classificazione di Parigi
- Magnificazione
- Classificazione del pit pattern secondo Kudo

In caso di pit pattern di tipo V

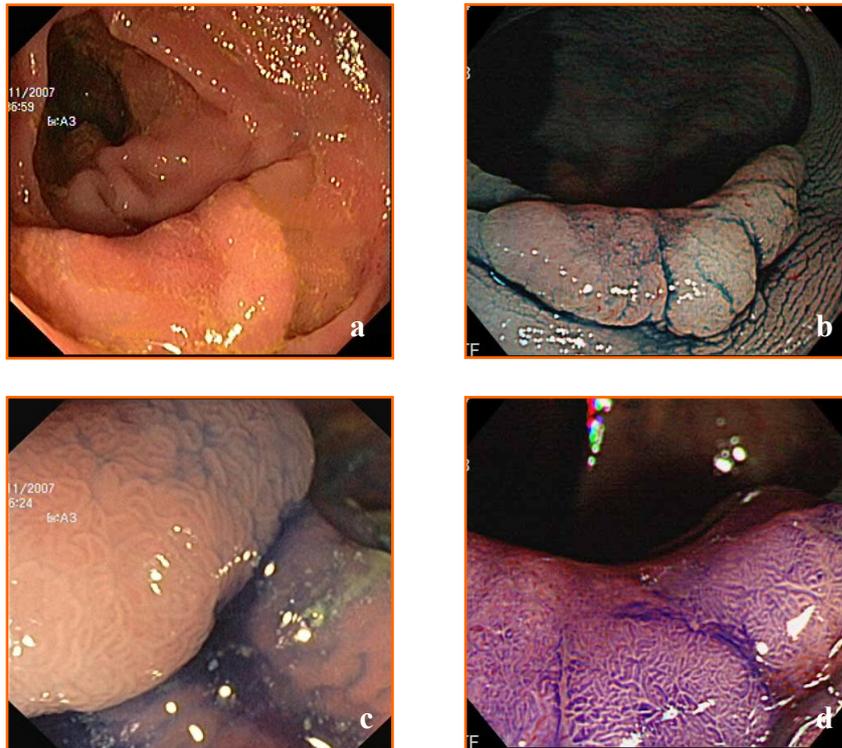
- Colorazione mediante catetere spray con crystal violet 0,2 %
- Lavaggio
- Magnificazione
- Classificazione del pit pattern secondo Kudo

In accordo con la classificazione clinica dei pit pattern sec. Fujii³⁰:

- Lesioni che non presentano un pit pattern di tipo V_N sono state classificate come non invasive
- Lesioni con pit pattern di tipo V_N sono state classificate come invasive

Tutte le procedure di Cromoendoscopia con Magnificazione sono state condotte da un unico endoscopista esperto nella metodica.

Fig. 9 a-d. Fasi del protocollo di Cromoendoscopia con Magnificazione **a.** Visione convenzionale. **b.** visione dopo colorazione con indaco carminio. **c.** visione magnificata con visione del pit pattern **d.** visione magnificata dopo colorazione con Cristal violetto.



Ogni lesione è stata successivamente analizzata mediante Eco-endoscopia ad alta frequenza (fase 2) utilizzando un ecoprocessore Fujinon SP 701 con minisonde Fujinon SP-PL22620, l'accoppiamento acustico con il trasduttore è stato ottenuto con la tecnica del palloncino o con tecnica ad immersione mediante irrigazione con acqua.

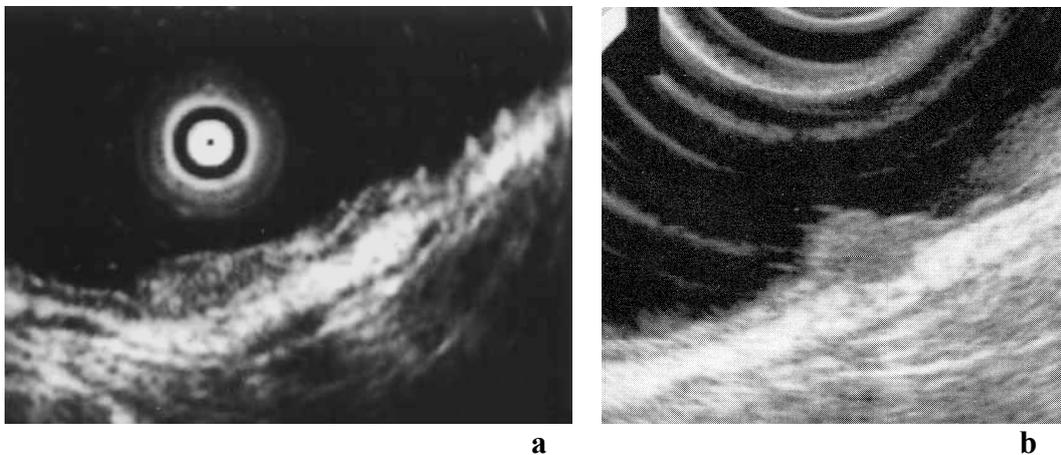
Sono state ottenute scansioni radiali con stadiazione della lesione in accordo con la classificazione EUS-TNM (fig. 10):

- Lesioni visualizzate come una massa ipoecogena localizzata entro i primi strati di pertinenza della mucosa o con una lieve irregolarità del margine

con lo strato sottomucoso sono state stadiate come EUS-T1m e classificate come non invasive.

- Lesioni visualizzate come una massa ipoecogena che si estendeva chiaramente nello strato sottomucoso o oltre sono state stadiate come EUS-T1sm o più e sono state classificate come invasive.

Fig. 10 a-b. Esempi di lesioni neoplastiche precoci all'ecoendoscopia ad alta frequenza **a.** lesione confinata alla mucosa senza coinvolgimento dello strato sottomucoso. **b.** lesione con infiltrazione dello strato sottomucoso



È stata inoltre valutata come dato accessorio la presenza in sede perilesionale di formazioni linfonodali sospette per ripetizione metastatica.

Tutte le procedure eco-endoscopiche sono state condotte in cieco da un secondo endoscopista esperto nella metodica.

Tutte le lesioni identificate sono state asportate mediante resezione endoscopica con tecnica della Endoscopic Mucosal Resection oppure rimosse mediante resezione chirurgica. Criteri che escludevano la resezione endoscopica erano: lesioni che occupavano più di 1/3 della circonferenza del viscere o due haustrature consecutive, lesioni con posizione anatomica non ben accessibile alla resezione

endoscopica, lesioni positive al “no lifting sign”, lesioni che mostravano un pattern invasivo alle due metodiche diagnostiche o la presenza di linfonodi metastatici.

Un singolo anatomopatologo designato ha analizzato i campioni istologici. Le lesioni sono state classificate secondo i criteri di Vienna. In ogni campione il patologo ha analizzato l'eventuale presenza e la profondità dell'infiltrazione sottomucosa. Quest'ultima è stata suddivisa in 3 gruppi: invasione del terzo superiore (sm1), del terzo medio (sm2) e del terzo inferiore (sm3).

Dall'analisi anatomopatologica in base alla profondità di invasione tumorale ogni lesione alla fine è stata suddivisa in due gruppi:

- p-M lesioni confinate alla mucosa o al primo strato della sottomucosa (m-sm1)
- p-SM lesioni che infiltravano il secondo strato della sottomucosa o oltre.

Il risultato dell'analisi istologica è stato poi confrontato con le precedenti classificazioni della fase 1 e 2 dello studio.

La comparazione statistica tra le due metodiche è stata effettuata mediante test del Chi-quadro, differenze con un valore p inferiore a 0.05 sono state considerate statisticamente significative

Risultati

Tutte le 68 lesioni individuate sono state studiate e classificate con entrambe le metodiche. 57 lesioni sono state asportate endoscopicamente, 11 hanno richiesto una resezione chirurgica poiché non rispettavano i criteri di resecabilità endoscopica.

Dall'analisi istopatologica 16/68 lesioni presentavano un'infiltrazione profonda della sottomucosa (sm2 ed oltre); delle lesioni asportate mediante resezione chirurgica, 4 presentavano localizzazione metastatica ai linfonodi loco regionali.

Dalla comparazione tra la classificazione anatomopatologica e la precedente classificazione ottenuta mediante le due metodiche diagnostiche oggetto dello studio, l'accuratezza diagnostica complessiva della Cromoendoscopia con Magnificazione è stata del 88% mentre per l'Ecoendoscopia ad alta frequenza del 87%, i valori di sensibilità, specificità, VPP e VPN sono stati rispettivamente del 81%, 90%, 72%, 94% per la Cromoendoscopia con Magnificazione e del 87%, 86.5%, 67%, 96% per l'Ecoendoscopia ad alta frequenza. I dati complessivi sono riportati nella tabella 4.

Le differenze di accuratezza riscontrate non sono risultate statisticamente significative.

Come dato aggiuntivo si segnala l'individuazione in due casi mediante la procedura eco-endoscopica di positività per ripetizione metastatica dei linfonodi loco regionali.

Tab. 4. Accuratezza diagnostica nella previsione di invasione sottomucosa nelle lesioni coloretali precoci piatte e depresse

Metodo	Diagnosi Endoscopica	Istologia		Accuratezza diagnostica
		p-M	p-SM	
Cromoendoscopia con Magnificazione	Non invasivo	47	3	94% (47/50)
	Invasivo	5	13	72% (13/18)
	Totale	52	16	88% (60/68)
Ecoendoscopia ad alta frequenza	T1-M	45	2	96% (45/47)
	T1-SM	7	14	67% (14/21)
	Totale	52	16	87% (59/68)

Sensibilità: CM 81% EcoAF 87%
 Specificità: CM 90% EcoAF 86.5%

Discussione

Numerosi studi hanno dimostrato che lesioni di tipo piatto e depresso del colon-retto presentano una capacità di infiltrare gli strati profondi della mucosa che si verifica precocemente rispetto a lesioni di tipo polipoide delle medesime dimensioni³²⁻³⁴. Tali lesioni tuttavia, se individuate in fase precoce, possono essere trattate con tecniche endoscopiche con indubbio beneficio per il paziente. La resezione endoscopica con intenti curativi, oltre a criteri legati alle dimensioni ed a problemi tecnici legati alla localizzazione, necessita che la lesione non presenti infiltrazione della sottomucosa o, secondo recenti acquisizioni, che tale infiltrazione sia inferiore a 1000 µm senza infiltrazione linfovaskolare e/o un grado istologico scarsamente differenziato. In queste condizioni la possibilità di una ripetizione metastatica linfonodale è ritenuta del tutto improbabile.

La Cromoendoscopia con Magnificazione grazie alla capacità di evidenziare la microarchitettura superficiale della mucosa si è dimostrata efficace nel differenziare lesioni colo-rettali neoplastiche da quelle non neoplastiche e lesioni invasive da non invasive.

Alcuni studi hanno dimostrato la possibilità di predire l'invasione della sottomucosa di lesioni neoplastiche colo-rettali precoci mediante Cromoendoscopia con Magnificazione. Kudo²⁰ per primo ha riportato in un suo lavoro che 11 di 22 (50%) lesioni con un pit pattern di tipo V alla magnificazione endoscopica erano cancro invasivi con interessamento dello strato sottomucoso. Lavori più recenti hanno riportato un'accuratezza diagnostica per il pit pattern V_N

per la diagnosi di invasione sottomucosa del 78%, 79% ed 85% rispettivamente^{21,22,31}. In un recentissimo lavoro condotto su un'ampissima casistica di oltre 4000 lesioni neoplastiche precoci polipoidi e non polipoidi ottenuta presso il National Cancer Center Hospital di Tokyo, Matsuda ha riportato una sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica del pattern invasivo, nel differenziare lesioni m o sm1 da lesioni sm2-3, rispettivamente del 85.6%, 99.4% e 98.8%²³.

Diverse evidenze scientifiche hanno dimostrato anche l'utilità dell'Eco-endoscopia ad alta frequenza nella diagnosi di infiltrazione sottomucosa di neoplasie precoci del colon-retto, riportando, con l'utilizzo di minisonde, un valore predittivo positivo dal 80% al 84% ed un valore predittivo negativo dal 95% al 100%^{26,27,35}.

Il primo studio che ha confrontato le due metodiche è stato pubblicato da Matsumoto et al. nel 2002 su 50 pazienti con lesioni neoplastiche polipoidi e non polipoidi³⁶. L'Autore ha riportato un'accuratezza diagnostica per l'infiltrazione profonda delle lesioni neoplastiche del 91.8% per l'Ecoendoscopia con minisonde e del 63.3% per la Cromoendoscopia con Magnificazione, tale differenza è risultata statisticamente significativa. Altri due lavori successivi hanno riportato risultati discordanti. Nel primo Hurlstone et al. analizzando 52 lesioni non polipoidi di tipo II secondo la classificazione di Parigi hanno confermato la superiorità dell'Ecoendoscopia ad alta frequenza dimostrandosi significativamente più accurata nella diagnosi di infiltrazione sottomucosa profonda rispetto alla Cromoendoscopia con Magnificazione, con un'accuratezza

complessiva rispettivamente del 93% e del 59%³⁷; nel secondo, recentissimo studio Fu et al. hanno riportato al contrario un'accuratezza diagnostica complessiva del 87% per la Magnificazione Endoscopica contro il 75% dell'Ecoendoscopia e rispettivamente del 85% e del 79% se considerate solo le lesioni di tipo piatto o depresso, tali differenze, tuttavia, non sono risultate statisticamente significative, l'Autore pertanto ha concluso che le due metodiche erano ugualmente accurate nel predire l'infiltrazione sottomucosa profonda di lesioni neoplastiche precoci del colon-retto³⁸.

Anche i risultati del nostro studio hanno dimostrato che le due metodiche sono ugualmente accurate nel predire l'infiltrazione sottomucosa di lesioni neoplastiche precoci del colon-retto, con un'accuratezza diagnostica del 88% per la Cromoendoscopia con Magnificazione e del 87% per l'Ecoendoscopia ad alta frequenza, non sono state infatti riscontrate differenze statisticamente significative tra le due metodiche.

Analizzando in dettaglio la casistica possiamo fare alcune considerazioni.

A differenza dei precedenti studi riportati in letteratura che includevano lesioni precedentemente diagnosticate come cancro colo-rettali mediante campionamento biotico, il nostro lavoro ha considerato tutte le formazioni non polipoidi individuate durante il periodo dello studio che rientravano nei criteri di inclusione, ciò ha determinato un cospicuo numero di lesioni non invasive rispetto alle invasive. Entrambe le metodiche hanno la tendenza a sovrastadiare le lesioni, ciò può verificarsi per la Magnificazione Endoscopica per una non corretta interpretazione del pit pattern in presenza di depressioni o erosioni della mucosa e

per l'Ecoendoscopia a causa di un non corretto accoppiamento acustico con la superficie della lesione in particolare con le formazioni con componente depressa o a causa di un'eccessiva compressione della sonda ecografica sulla lesione, inoltre la presenza di aree di fibrosi o di un'infiltrazione di cellule infiammatorie può portare a sovrastimare l'entità dell'infiltrazione³⁹. Nel nostro studio, infatti, un maggior numero in percentuale di errori diagnostici si è verificato per lesioni con componente depressa. Considerando che lesioni con tale morfologia sono quelle che più frequentemente presentano un'infiltrazione sottomucosa è indispensabile una loro attenta valutazione eventualmente integrando le due metodiche.

Entrambe le metodiche richiedono un'adeguata esperienza, pertanto l'accuratezza diagnostica può variare a seconda dell'esperienza dell'operatore.

L'Ecoendoscopia è sicuramente una metodica costosa e che richiede un adeguato training e può non sempre essere disponibile, anche la Cromoendoscopia con Magnificazione richiede uno strumento tecnologicamente più avanzato e più costoso di un endoscopio convenzionale, tuttavia ha il vantaggio di poter essere effettuata immediatamente ogni qual volta si individua una lesione sospetta. Considerando che in centri di riferimento è auspicabile l'utilizzo routinario di un endoscopio zoom, la Cromoendoscopia con Magnificazione a nostro avviso rappresenta la metodica da utilizzare in prima istanza. In caso di dubbio e per lesioni all'apparenza asportabili per via endoscopica può essere necessario integrarla con un Ecoendoscopia ad alta frequenza ed eventualmente con un ecoendoscopia convenzionale per la valutazione di eventuali metastasi linfonodali.

In caso di asportazione endoscopica della lesione risulta fondamentale in ogni caso valutare la presenza del “no lifting sign”, cioè il mancato scollamento della lesione durante l’iniezione sottomucosa, che depone per un’infiltrazione profonda della sottomucosa.

Conclusioni

Stimare la profondità di invasione di una lesione neoplastica colo-rettale precoce è di fondamentale importanza per una corretta strategia terapeutica.

Nel nostro studio la Cromoendoscopia con Magnificazione e l'Ecoendoscopia ad Alta Frequenza, sono risultate efficaci ed ugualmente accurate nel predire l'infiltrazione sottomucosa profonda in lesioni neoplastiche colo-rettali precoci di tipo piatto e depresse e rappresentano a nostro avviso due metodiche indispensabili per orientare la scelta terapeutica.

Bibliografia

1. Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1974;34(3):suppl:845-9
2. Morson BC. Genesis of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol.* 1976;5(3):505-25
3. Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978;1(8058):245-7
4. Kariya A, et al. A case of early colonic cancer type IIc associated with familiar polyposis coli. *I to Cho (Stomach and Intestine)* 1977;12:1359
5. Iscizawa T, et al. Two lesions of IIc-like early colonic cancer associated with multiple polyps of the large intestine – report of a case. *I to Cho (Stomach and Intestine)* 1979;14:529
6. Shida H, et al. Flat type of intramucosal carcinoma of the sigmoid colon – report of a case. *I to Cho (Stomach and Intestine)* 1985;20:1351
7. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-14
8. Saito Y, Waxman I, West AB, et al. Prevalence and distinctive biological features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001;120:1657-65
9. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the UK. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2543-9
10. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43
11. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, et al. Chromoendoscopy with indigo carmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001;33:367-73

12. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Hystopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25:437-44
13. Fujimori T, Kawamata H, Kashida H. Precancerous lesion of the colorectum. *J Gastroenterol* 2001;36:587-94
14. Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, et al. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. *Cancer (Phila)* 1992;70:2044-50
15. Haggitt RC, Glotzbach Re, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications of lesions removed by endoscopi polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-36
16. Minamoto T, Mai M, Ogino T, et al. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J gastroenterol* 1993;88:1035-9
17. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983;7:613-23
18. Nusco G, Mansmann U, Partzsch U, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: Multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997;29:626-31
19. Nascinbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-6
20. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 1996;44:8-14
21. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the Kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Disease* 2004;6:369-75
22. Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, 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;38(5):470-6

23. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2700-06
24. Cho E., Nakajima M, Yasuda K, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of colorectal cancer invasion. *Gastroint Endosc* 1993;39:521-7
25. Hizawa K, Suekane H, Aoyagi K, et al. Use of endosonographic evaluation of colorectal tumor depth in determining the appropriateness of endoscopic mucosa resection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:768-71
26. Saitoh Y, Obara T, Einami K, et al. Efficacy of the high-frequency ultrasound probes for the preoperative staging of invasion depth in flat and depressed colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 1996;44:34-9
27. Tsuruta O, Kawano H, Fujita M, et al. Usefulness of the high-frequency ultrasound probe in pretherapeutic staging of superficial-type colorectal tumors. *Int J Oncol* 1998;13:677-84
28. Harada N, Hamada S, Kudo H, et al. Preoperative evaluation of submucosal invasive colorectal cancer using a 15-MHz ultrasound miniprobe. *Endoscopy* 2001;33:237-40
29. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-373
30. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y et al. Chromoendoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001;33:1036-41
31. Kato S, Fujii T, Koba I, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye-spraying: Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-10
32. Minamoto T, Mai M, Ogino T, et al. Barely invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development *Am J Gastroenterol* 1993;88:1035-9
33. Tada S, Yao T, Iida M, et al. A clinicopathologic study of small flat colorectal carcinoma. *Cancer* 1994;74:2430-5
34. Kurisu Y, Shimoda T, Ochiai A, et al. Histologic and immunohistochemical analysis of early submucosal invasive carcinoma of the colon and rectum. *Pathol Int* 1999;49:608-16

35. Tsuda S, Hoashi T, Yao T. Endoscopic ultrasonography versus probe for the diagnosis of depth of infiltration of colorectal cancer. *Endoscopy* 1998;30:A85-7
36. Matsumoto T, Hizawa K, Esaki M, et al. Comparison of EUS and magnifying colonoscopy for assessment of small colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2002;56:354-60
37. Hurlstone DP, Brown S, Cross SS et al. High magnification chromoscopic colonoscopy or high frequency 20 MHz mini probe endoscopic ultrasound staging for early colorectal neoplasia: a comparative prospective analysis. *Gut* 2005;54:1585-9
38. Fu KI, Kato S, Sano Y, et al. Staging of early colorectal cancers: magnifying colonoscopy versus endoscopic ultrasonography for estimation of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 2008;53:1886-92
39. McClave SA, Jones WF, Woolfolk GM, et al. Mistakes on EUS staging of colorectal carcinoma: error in interpretation or deceiving from innate pathologic features? *Gastrointest Endosc* 2000;51:682-9