

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### S.C. Endoscopia Interdisciplinare

<b>Identificazione di nuovi criteri diagnostici per ottimizzare la sorveglianza e il trattamento di pazienti con polipi duodenali nella poliposi adenomatosa familiare (FAP)</b>
--

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* a - Caratterizzazione del paziente con diagnostica convenzionale e biologica finalizzata all'ottimizzazione del trattamento

*Responsabile:* Emanuele Meroni

*Partecipanti:* Enzo Dellachà Perino, Alberto Fasoli, Ivana Galeazzo

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* polipi duodenali; poliposi adenomatosa familiare; diagnosi endoscopica; terapia

*Altre strutture IST:* S.S. Endoscopia Digestiva Oncologica (F. Munizzi); S.S. Nutrizione Clinica (F. Frascio); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Gatteschi); S.S. Centro Tumori Ereditari (L. Varesco, C. Bruzzone); S.C. Anestesia e Rianimazione (L. Zappi); S.C. Clinical Trials e Bioetica

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* diagnostica

#### *Background*

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è una sindrome causata da una mutazione autosomica dominante del gene APC (adenomatous polyposis coli) e caratterizzata dallo sviluppo di adenomi multipli (> 100) nel colon-retto. La poliposi coloretale si manifesta nel 95% dei soggetti entro il trentacinquesimo anno di età ed è associata ad altre manifestazioni gastrointestinali, tra cui gli adenomi duodenali che interessano il 30-70% dei pazienti affetti da FAP. La causa principale di morte in questa sindrome è il cancro coloretale (CCR), seguito dall'adenocarcinoma duodenale; infatti il rischio di cancro duodenale nell'adenomatosi duodenale può essere anche 300 volte superiore a quello della popolazione generale (dove l'incidenza è pari a 0.01-0.04%). Mentre la colectomia totale è codificata come misura preventiva del CCR nei casi di adenomatosi diffusa del colon, la condotta clinica è più critica per la poliposi duodenale. Le attuali linee guida raccomandano la sorveglianza endoscopica associata all'esecuzione di biopsie; i reperti endoscopici (numero e dimensioni delle lesioni) vengono poi utilizzati, insieme al dato istopatologico (displasia ghiandolare), per assegnare un punteggio - definito da Spigelman et al (Lancet 2:783-5, 1989) - e guidare la strategia clinica in funzione della gravità della patologia. Tuttavia è possibile che il grado di displasia degli adenomi duodenali venga sottostimato dall'esame istologico delle biopsie a causa della modalità stessa di campionamento tessutale endoscopico, che è casuale se non esistono alterazioni sospette della superficie mucosa. I recenti sviluppi biotecnologici hanno condotto alla realizzazione di strumentazione endoscopica ad alta definizione, il cui potere di risoluzione è così elevato da avvicinare l'imaging endoscopico all'analisi tessutale per l'esecuzione di cosiddette "biopsie ottiche". L'utilità potenziale di questa nuova tecnologia risiede nella capacità di valutare, nel contesto di lesioni estese o di adenomi "a tappeto", le aree più sospette per displasia ad alto grado su cui eseguire biopsie convenzionali da inviare all'istopatologo.

Scopo della ricerca è identificare possibili criteri clinici, parametri morfologici o marcatori tissutali predittivi di alto rischio neoplastico, utilizzabili per impostare una sorveglianza e una strategia terapeutica più mirate di quelle attuali.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Il progetto, di tipo osservazionale retrospettivo, ha preso in considerazione 20 pazienti afferenti per FAP alla S.S. Centro Tumori Ereditari dell'IST e sottoposti a sorveglianza endoscopica del tratto digestivo superiore e inferiore.

Nei casi con documentata progressione delle lesioni duodenali, definite secondo classificazione di Spigelman, è stata valutata la possibile esistenza di correlazione tra la progressione delle lesioni duodenali ed i reperti endoscopici e istopatologici degli adenomi coloretali. Gli adenomi della papilla di Vater sono stati esclusi dalla valutazione, poiché associati ad altre problematiche cliniche specifiche.

Il protocollo prevedeva, nei pazienti con progressione di patologia, uno studio più approfondito degli adenomi duodenali per identificare possibili elementi morfologici o istopatologici, compresa la determinazione della cinetica cellulare, predittivi per aumentato rischio neoplastico. Allo scopo di tipizzare istologicamente le lesioni è stato stabilito di elettroresecare gli adenomi pedunculati o sessili con diametro uguale o inferiore a 1 cm e di utilizzare la nuova strumentazione ad alta definizione per eseguire biopsie convenzionali mirate dopo biopsie ottiche nei casi con adenomi (pedunculati o sessili) di maggiori dimensioni. Tutte le procedure endoscopiche sono state eseguite in sedazione profonda con assistenza anestesiológica a causa della complessità e della durata.

La ricerca si proponeva di avviare una seconda fase di studio prospettico qualora l'analisi statistica dei dati preliminari avesse consentito di identificare possibili fattori predittivi per rischio neoplastico degli adenomi duodenali.

#### *Beneficiari*

Pazienti affetti da FAP con polipi duodenali.

#### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Nel 2007 l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con cromoendoscopia per sorveglianza di adenomatosi duodenale associata a FAP è stata condotta in 4 pazienti (2 M, 2 F; età media 40,2 anni, range 27-53 anni).

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

I reperti endoscopici e istopatologici sono stati confrontati con quelli del precedente esame di controllo per determinare eventuali variazioni dello stadio di Spigelman. La progressione di quest'ultimo (da stadio 0 a stadio 1) è stata documentata in un solo paziente, già sottoposto a colectomia totale e proctectomia con ileostomia definitiva. L'ileoscopia transtomale effettuata nella stessa seduta endoscopica non ha evidenziato lesioni ileali.

Nel 2008 la EGDS con cromoendoscopia ha rilevato la presenza di adenomi duodenali in 5 pazienti (3 M, 2 F; età media 38,4 anni, range 19-51 anni), per i quali la descrizione macroscopica è stata completata dalla valutazione macroscopica con narrow band imaging (NBI) e successiva tipizzazione istologica delle lesioni.

Lo stadio di Spigelman è risultato invariato in 3 casi (1 stadio III e 2 stadi IV), mentre il paziente più giovane (19 anni) è stato esaminato per la prima volta con riscontro di un microadenoma (stadio I) asportato in toto con pinza. La progressione dello stadio di Spigelman (da III a IV) è stata documentata in un paziente, che è stato poi sottoposto a intervento chirurgico di duodenocefalopancreasectomia in considerazione dell'incremento dimensionale delle lesioni.

In nessun caso l'analisi morfologica endoscopica degli adenomi mediante NBI ha evidenziato alterazioni suggestive per malignità. Il confronto di tali reperti con l'esame istopatologico dei prelievi biotici o del pezzo operatorio ha confermato l'assenza di adenocarcinoma invasivo.

Nel paziente con documentata progressione dello Spigelman da stadio III a IV, l'esame con NBI non è stato seguito dall'esplorazione preoperatoria mediante endocitoscopia a causa di problemi tecnici legati alla sede anatomica delle lesioni, né è stato possibile acquisire ulteriori informazioni dall'esame endocitoscopico ex-vivo del pezzo poiché l'intervento chirurgico è stato effettuato presso altro Ospedale.

La scarsità numerica della casistica non ha consentito di identificare fattori predittivi per rischio neoplastico degli adenomi duodenali né di elaborare statisticamente i dati con finalità di produzione scientifica.