

ALLEGATO I

INDICAZIONI OPERATIVE PER LA COLONSCOPIA DI II LIVELLO E LA SORVEGLIANZA POST-POLIPECTOMIA

Documento a cura del Sottogruppo “Recepimento LLGG ESSE 2019, 2020, 2021” del Gruppo di Lavoro per la Revisione delle Linee Guida organizzative per lo screening del colon retto nella Regione Lazio
(n. G02609 del 27/02/2023)

Dott. Emilio Di Giulio
Dott. Paolo Fedeli
Dott. Marco Ferrara
Dott. Federico Iacopini

Il documento è stato condiviso con tutti i componenti del Gruppo di Lavoro (n. G02609 del 27/02/2023).

NB: Il documento rappresenta lo stato dell'arte delle conoscenze al momento della sua emissione e non esime gli operatori dalla necessità di un aggiornamento continuo sugli argomenti trattati.

INTRODUZIONE

La qualificazione del percorso di cura finalizzato alla gestione del tumore del colon retto deve prevedere una integrazione fra le attività del programma di screening e quelle più espressamente cliniche legate alla fase della diagnosi, del trattamento e del follow-up dei casi diagnosticati.

Con il decreto del Commissario ad Acta 20 gennaio 2017, n. U00030, oltre la rete dei soggetti erogatori, è stato definito il percorso di screening riprendendo il documento tecnico contenente il protocollo diagnostico terapeutico dei programmi di screening del colon retto della Regione Lazio, basato sulle LLGG europee del 2013 (Endoscopy 2013).

Dopo la pubblicazione delle linee guida ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) sulla sorveglianza endoscopica post-polipectomia del colon-retto nel 2013, sono stati pubblicati numerosi e ampi studi di coorte che hanno confrontato incidenza e mortalità del cancro del colon-retto (CRC) post-polipectomia in popolazioni sottoposte e non a sorveglianza. I nuovi studi hanno maggiore rilevanza clinica dei precedenti che invece confrontavano il rischio di neoplasia avanzata post polipectomia e, quindi, le LG ESGE sono state aggiornate (Endoscopy 2020) adottando un approccio conservativo e selettivo.

Le principali evidenze prese in considerazione, nelle nuove linee guida ESGE, sono:

- Il ruolo di una adeguata preparazione intestinale
- La corretta gestione dei pazienti che devono eseguire una colonscopia in trattamento con antiaggreganti ed anticoagulanti.
- La Sorveglianza post-polipectomia, considerando che:
 - il rischio di CRC post-polipectomia dei soggetti con adenomi è simile o leggermente superiore a quello della popolazione generale o dei soggetti senza adenomi.
 - l'efficacia della sorveglianza in pazienti ad alto rischio di CRC risulta essere <1% e sembra nulla nei pazienti a basso rischio.
 - il ruolo prognostico di alcune caratteristiche endoscopiche o istologiche è stato ridimensionato: il rischio attribuito alla molteplicità o all'istologia villosa sembra essere basso o trascurabile.
 - al ruolo prognostico delle lesioni serrate >10 mm e/o con displasia è stata data maggior rilevanza

Il presente documento rivede questi aspetti del percorso dello screening del colon retto, adeguandoli alle nuove LLGG ESGE del 2019, 2020 e 2021 e fornendo un quadro di criteri di buona pratica clinica da adottare nei protocolli e procedure dei percorsi di prevenzione.

I. PREPARAZIONE INTESTINALE PER LA COLONSCOPIA DI SCREENING¹

Una adeguata preparazione intestinale è fondamentale nella esecuzione della colonscopia di screening in quanto consente una elevata accuratezza diagnostica e sicurezza operativa della metodica. Il grado di pulizia del colon influenza la percentuale di mucosa visualizzata in corso di esame, la percentuale di esami condotti sino al cieco, la capacità di identificare adenomi (*adenoma detection rate* - ADR) o lesioni del colon e la possibilità di eseguire un esame operativo.

Dieta

Il giorno prima della colonscopia raccomandato bere (2 o più litri di acqua, se non controindicato) e di seguire una dieta a basso contenuto di fibre (ossia con una quantità di fibre <10 g/giorno).

Nella tabella I viene riportato un elenco degli alimenti concessi e da evitare il giorno prima dell'esame.

Timing per quando eseguire la preparazione intestinale

È raccomandata:

- L'assunzione della preparazione per la colonscopia in due tempi (*split-dose bowel preparation*), in cui la prima dose deve essere assunta il pomeriggio/sera prima dell'esame e la seconda dose la mattina dell'esame e comunque completata almeno due ore prima della procedura endoscopica
- L'assunzione della seconda dose della preparazione va iniziata entro le 5 ore precedenti la colonscopia e terminata almeno due ore prima della procedura
- Se la colonscopia è programmata nel pomeriggio la preparazione può, in alternativa alla assunzione frazionata, essere assunta tutta la mattina dell'esame (*same-day bowel preparation*).

Tipo di lassativi utilizzati per la preparazione alla colonscopia

È raccomandato l'utilizzo di preparazioni a base di PEG (*polyethylene glycol*) ad alto, basso o bassissimo volume o in alternativa l'utilizzo di altre preparazioni non a base di PEG clinicamente validate (tabella 2 e tabella 3).

Le preparazioni a base di PEG e le preparazioni non a base di PEG clinicamente validate presentano tutte la stessa efficacia se assunte con un Timing corretto (*split-dose bowel preparation* o *same-day bowel preparation*).

In pazienti a rischio di squilibri elettrolitici la scelta del lassativo va individualizzata.

Farmaci aggiuntivi ai lassativi utilizzati per la preparazione alla colonscopia

Le LLGG non danno indicazione all'uso di routine di farmaci procinetici o alla esecuzione di clisteri evacuativi

L'ESGE suggerisce l'aggiunta alla preparazione intestinale di *simeticone*, o l'utilizzo di preparazioni contenenti *simeticone*, in quanto questo contribuisce a migliorare il grado di pulizia intestinale.

Scelta della preparazione intestinale sulla base delle co-morbidità/tipologia di paziente

- a. **Soggetti anziani:** i pazienti anziani tendono a presentare una preparazione meno adeguata. Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare un tipo di preparazione particolare in questi pazienti. Preparazioni osmoticamente bilanciate a base di PEG sono teoricamente più sicure e vanno privilegiate. L'assunzione della preparazione con modalità frazionata aumenta la compliance del paziente

¹ Hassan C, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:775-794.

- b. **Popolazioni a rischio** (insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco o scompenso epatico con ascite): in questi pazienti è consigliabile impiegare preparazioni osmoticamente bilanciate a base di PEG in quanto più sicure.
- c. **Pazienti con malattie infiammatorie** croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease - IBD): in questi pazienti è raccomandato l'uso di preparazioni intestinali a base di PEG sia ad alto che a basso volume
- d. **Pazienti con stipsi cronica**: non sono disponibili suggerimenti specifici.
- e.

TABELLA 1 - Dieta a basso contenuto di fibre da seguire il giorno precedente la colonscopia

TIPO DI ALIMENTI	CONCESSI	DA EVITARE
Latte e latticini	Latte, burro, formaggio, gelato, sorbetto, yogurt (senza semi, frutti di bosco o noci)	yogurt (con semi, frutti di bosco o noci)
Verdure	Tutte le verdure cucinate e senza semi, lattuga, patate senza buccia, brodo di verdura filtrato	Tutte le verdure crude (eccetto la lattuga), verdure fritte, mais, cipolla e buccia di patate
Cibi con proteine	Uova, tofu, carne morbida cotta, pollame e pesce	Legumi, noci, semi, tagli di carne dura o gommosa
Fruento e derivati	Pane/crackers/pasta di farina raffinata, riso bianco	Riso integrale, pasta/pane/crackers di cereali integrali
Frutta	Succhi senza polpa, purea di frutta in scatola senza buccia (eccetto ananas), mela sbucciata, banana o melone	Tutta la frutta (fatta eccezione per mela sbucciata, banana e melone) frutta secca, succo di prugna
Bevande	Caffè, te, camomilla, acqua	
Condimenti	Tutti	

TABELLA 2 - Lassativi intestinali utilizzati per la preparazione alla colonscopia

TIPI DI LASSATIVO	
Alto volume PEG	4 L PEG (polyethylene glycol)
	4 L PEG + simeticone
Basso volume PEG	2 L PEG + simeticone
	2 L PEG + ac ascorbico
	2 L PEG + citrato + simeticone
	2 L PEG e simeticone + bisacodile
Bassissimo volume PEG	1 L PEG + ac ascorbico
Preparazioni NON a base di PEG	Magnesio citrato più picosolfato (MCSP)

TABELLA 3 - Lassativi intestinali utilizzati per la preparazione alla colonscopia ^{1,2}

TIPO LASSATIVO	SAFETY
Alto volume PEG (polyethylene glycol)	
4 L PEG	Non raccomandato in caso di: - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV)
Basso volume PEG	
2 L PEG + ac ascorbico	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Fenilchetonuria - Favismo
2 L PEG + citrato	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Angina instabile o IMA
2 L PEG + bisacodile	Non raccomandato in caso di: - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) Presenti report di colite ischemica per alte dosi di bisacodile
2 L PEG senza sali	Nessuna controindicazione
Bassissimo volume PEG	
1 L PEG + ac ascorbico	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Fenilchetonuria - Favismo
Preparazioni NON a base di PEG	
Magnesio citrato più picosolfato	Non raccomandato in caso di: - Scompenso cardiaco - Ipermagnesemia - Severa insufficienza renale - Pazienti a rischio per ipermagnesemia o rabdomiolisi
<p>1. Hassan C, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. <i>Endoscopy</i>. 2019;51:775-794.</p> <p>2. Spadaccini M et al. Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i>. 2020;18:1454-1465</p>	

2. L'ENDOSCOPIA NEI PAZIENTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE E ANTICOAGULANTE

La prescrizione di terapie antiaggreganti e soprattutto anticoagulanti è in progressivo aumento; per questi ultimi i dati italiani (AIFA) riportano un incremento di oltre il 30% negli ultimi 10 anni. Il fenomeno incide sulla pratica endoscopica imponendo valutazioni complesse. La decisione di sospendere la terapia deve essere adattata al singolo paziente, bilanciando il rischio cardiovascolare tromboembolico con il rischio di sanguinamento correlato alla procedura (vedi flow chart).

La colonscopia di screening è potenzialmente operativa e la polipectomia deve essere considerata una procedura ad alto rischio emorragico; risulta pertanto fondamentale definire la classe di rischio trombo-embolico sulla base delle comorbidità e dei precedenti anamnestici (valutazione con CHADS₂-score). La valutazione deve essere sempre condivisa con il paziente.

L'uso di aspirina (fino a 100 mg.), in assenza di pre-esistenti disordini della coagulazione, non costituisce una controindicazione a procedure endoscopiche, anche operative, nell'ambito della colonscopia; la terapia può essere mantenuta soprattutto se prescritta in profilassi secondaria. In corso di terapia con anticoagulanti orali un INR nel range terapeutico (1.5-2.5), consente di effettuare endoscopie diagnostiche e biopsie.

Oltre l'acido acetilsalicilico (ASA), le tienopiridine e le più recenti ciclopentiltriazolopirimidine sono gli antiaggreganti più utilizzati; la ticlopidina è un farmaco di prima generazione ed il suo impiego si sta riducendo a vantaggio di nuove molecole (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel).

Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con stent coronarici l'interruzione prematura della terapia può comportare la trombosi dello stent, sia precoce (entro 1 mese) che tardiva, eventi associati ad elevata morbilità e mortalità; pertanto in questi casi non è possibile sospendere i farmaci antiaggreganti prescritti. Si potrà comunque effettuare, dopo aver adeguatamente informato il paziente (con sangue occulto positivo), una colonscopia diagnostica per escludere patologia di rilievo, ma sarà necessario rinviare le procedure endoscopiche operative (concordando tempistica e terapia con il cardiologo).

In corso di terapia anticoagulante tradizionale (warfarin o acenocumarolo) si procede a sostituzione temporanea con eparine a basso peso molecolare (EBPM, dosaggio sempre da definire sulla base della funzionalità renale) solo nei soggetti ad alto rischio trombo-embolico; nelle procedure a maggior rischio di sanguinamento si può ipotizzare di ritardare la reintroduzione del farmaco in accordo con il cardiologo.

I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAc o NAO), inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e della trombina (dabigatran) presentano indicazioni terapeutiche in espansione e richiedono particolare attenzione per la disponibilità di dati ancora scarsa nella pratica endoscopica. Considerate le favorevoli caratteristiche di farmacocinetica, non richiedono la sostituzione con EBPM.

Le valutazioni posologiche e gli intervalli di sospensione sono sempre comunque da correlare alla funzione renale, soprattutto nei soggetti in età avanzata che presentano comorbidità ed assumono altri farmaci. In situazioni particolari può essere opportuno consultare l'ematologo o il nefrologo di riferimento. Sono oggi disponibili antidoti efficaci, ma ad alto costo e con disponibilità limitata, da riservare a situazioni di emergenza-urgenza e generalmente non previsti in un contesto di elezione-screening.

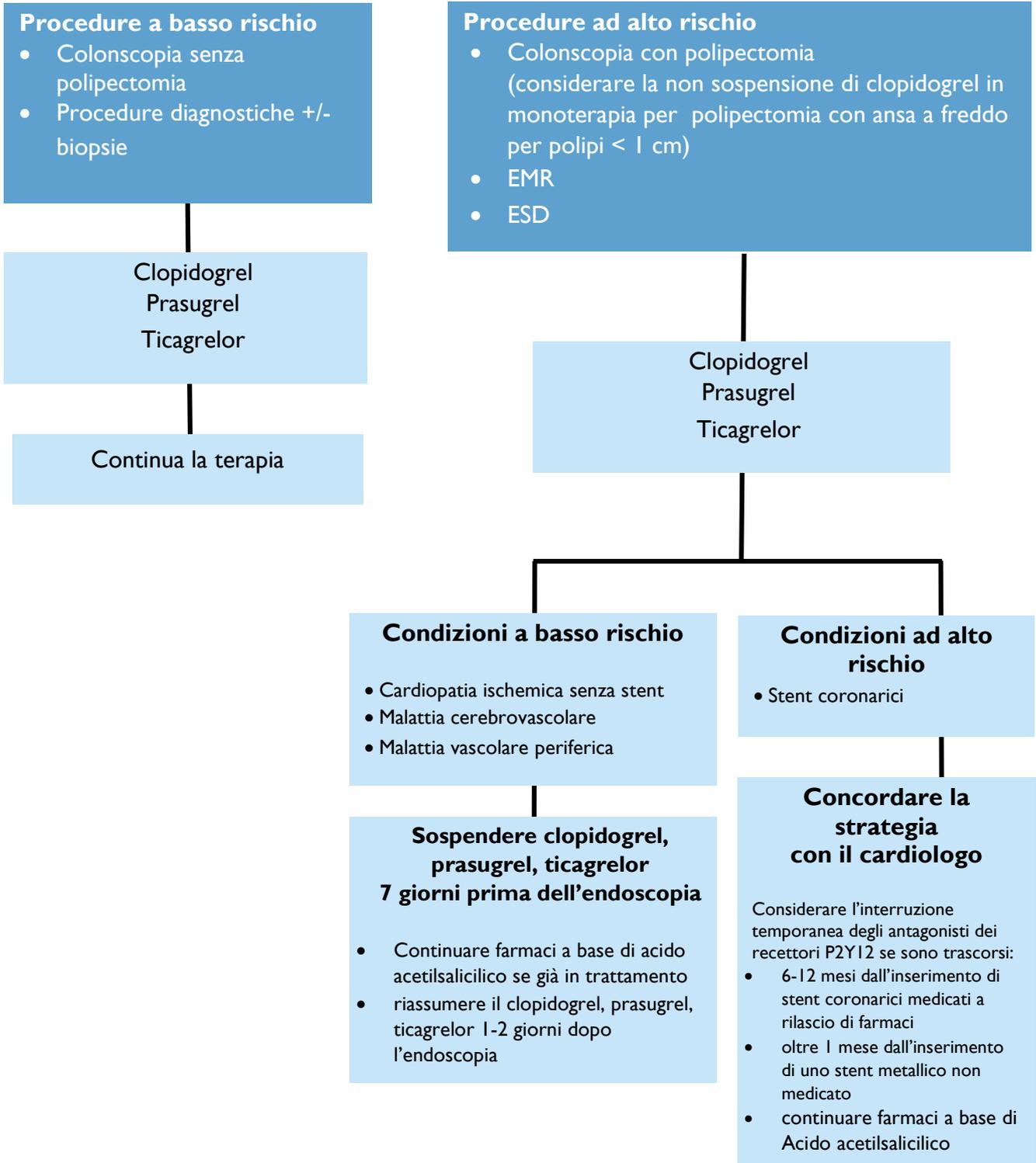
L'utilizzo della polipectomia con ansa "a freddo" per lesioni <10 mm deve essere incoraggiato perché la letteratura supporta questa tecnica per il ridotto rischio di sanguinamento post polipectomia. Anche il posizionamento di clip risulta costo-efficace, soprattutto in caso di resezione di lesioni >20mm e nel colon destro. La disponibilità di elettrobisturi dedicati all'endoscopia, con impostazioni di correnti standardizzate alla polipectomia e con gestione automatica della corrente di taglio e coagulo, garantisce migliori risultati in termini di rischio emorragico.

Si rinvia alle tabelle allegate per i dettagli operativi nella gestione dei farmaci.

Abbreviazioni

FA = fibrillazione atriale;
EMR= resezione endoscopica della mucosa;
ESD = dissezione endoscopica sottomucosa;
LMWH = low molecular weight heparin;
DOAC: anticoagulanti orali diretti
ASA: acido acetil salicilico
PEG: poliethylen glycole
LG: linee guida
TIA = attacco ischemico transitorio

Flow chart - Gestione dei pazienti che devono eseguire una colonscopia in trattamento con antiaggreganti piastrinici antagonisti dei recettori p2y12



Flow chart - Gestione dei pazienti che devono eseguire una colonscopia in trattamento con anticoagulanti

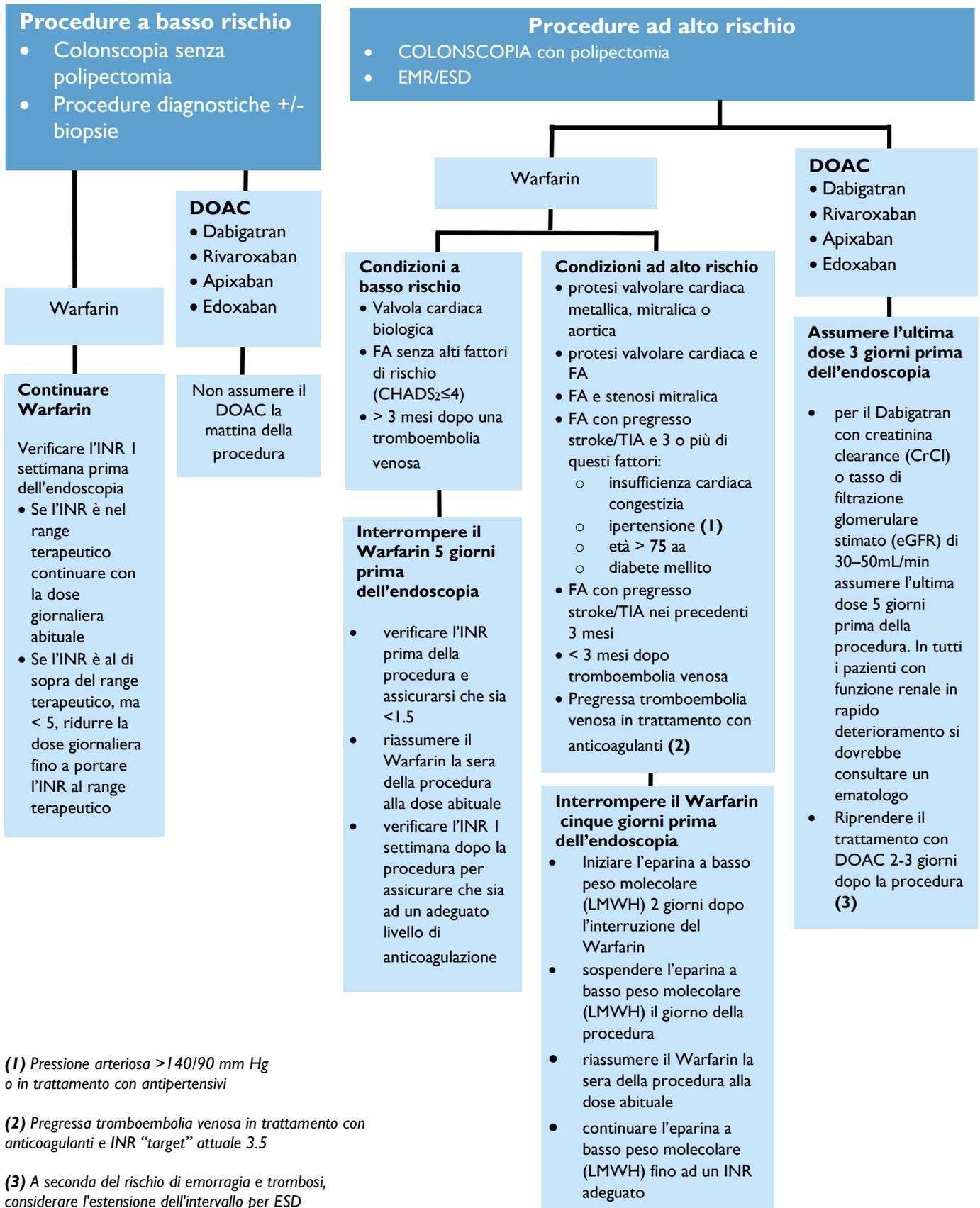


Tabella riassuntiva gestione peri-operativa dei DOAC

DOAC	Interruzione pre-colonscopia del DOAC					Il giorno della colonscopia	Riassunzione post-colonscopia del DOAC				
	5 giorni prima	4 giorni prima	3 giorni prima	2 giorni prima	1 giorno prima		Resezione lesione	1 giorno dopo	2 giorni dopo	3 giorni dopo	4 giorni dopo
APIXABAN	A	A	A	NA	NA	Non assumere DOAC	Si	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
DABIGATRAN ETEXILATO (CrCL ≥50 mL/min)	A	A	A	NA	NA		Si	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
DABIGATRAN ETEXILATO (CrCL <50 mL/min)	A	NA	NA	NA	NA		Si	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
RIVAROXABAN	A	A	A	NA	NA		Si	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A

A = assumere il DOAC

NA = NON assumere il DOAC

F = valutazione flessibile su quando riassumere il DOAC

Veitch Andrew et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update

3. FOLLOW-UP ENDOSCOPICO POST POLIPECTOMIA

Lo scopo principale della sorveglianza endoscopica (follow-up) post polipectomia è quello di identificare e rimuovere neoplasie colo-rettali metacrone che si sviluppano dopo aver ottenuto il “clean colon” (colon privo di lesioni neoplastiche). Tutte le colonscopie diagnostiche ed operative per la visualizzazione dell'intero colon con adeguata preparazione e la resezione delle lesioni identificate non rientrano nella definizione di colonscopie di sorveglianza.

La raccomandazione per la sorveglianza post polipectomia deve essere data solo dopo aver visionato il risultato dell'esame istologico. Ai fini della definizione degli intervalli di sorveglianza la misurazione degli adenomi deve essere effettuata dal patologo nella maniera più accurata possibile.

La sorveglianza post polipectomia è definibile dopo la completata asportazione e definizione istologica di tutte le lesioni identificate e i parametri essenziali per la definizione dell'intervallo temporale di sorveglianza sono:

1. la numerosità degli adenomi;
2. le dimensioni degli adenomi e/o delle lesioni serrate;
3. il grado di displasia.

In base a questi parametri, i soggetti sottoposti a colonscopia sono stratificati in due gruppi con diverse necessità di sorveglianza:

Diagnosi (fino a clean colon)	Sorveglianza
<ul style="list-style-type: none"> • adenomi: fino a n.4, <10mm, con basso grado di displasia (LGD); • lesioni serrate: <10 mm, senza displasia; 	Test FIT dopo 5 anni (colon non necessaria)
<ul style="list-style-type: none"> • adenomi \geqn.5 o \geq10mm o con displasia di alto grado (HGD); • lesione serrata \geq10 mm o con displasia. 	Colonscopia a 3 anni, poi se negativa ripetere dopo 5 anni, poi se negativa, FIT dopo 5 anni

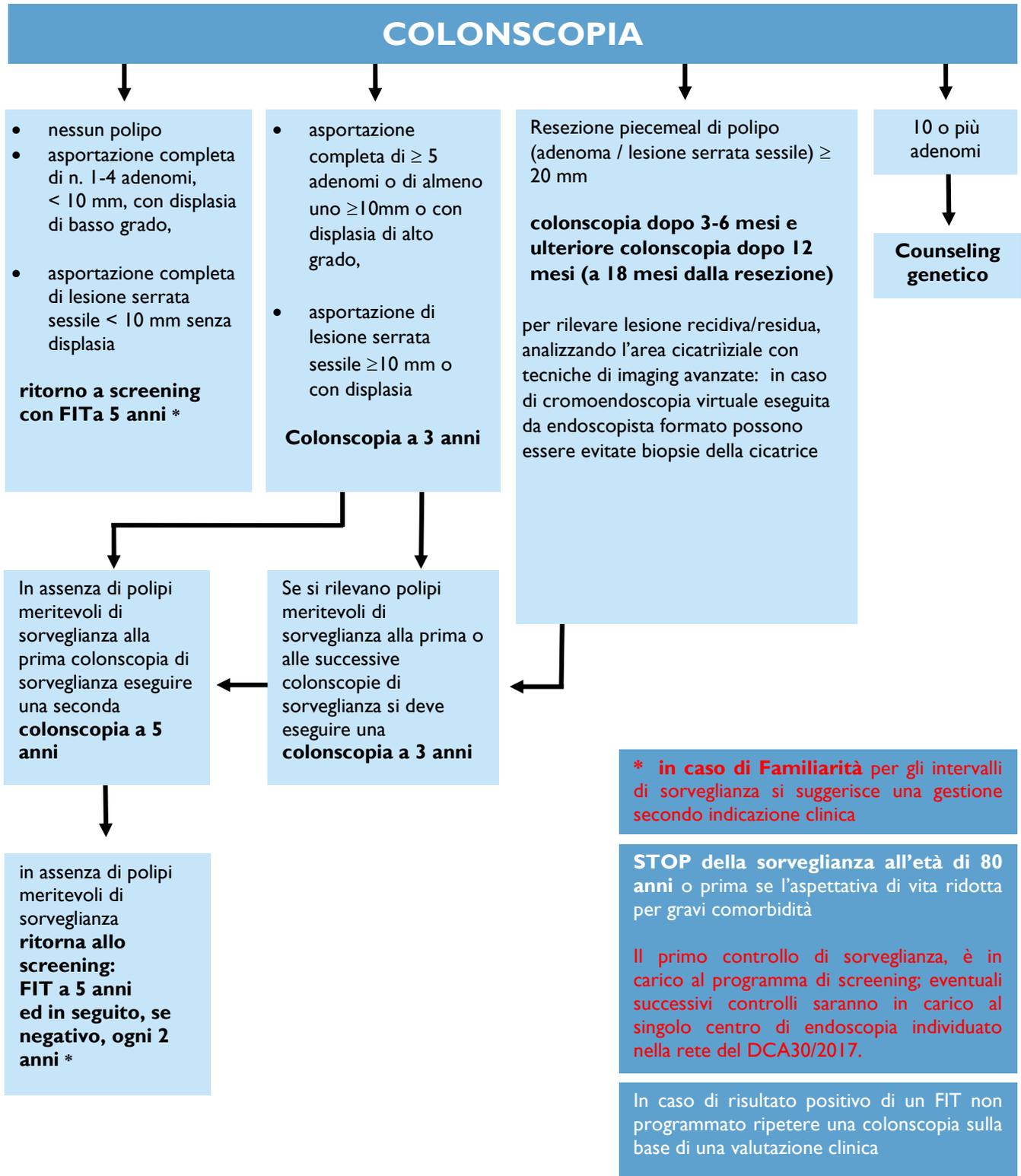
I soggetti sottoposti a resezione di adenoma \geq 20 mm in multipli frammenti (piecemeal), devono eseguire la successiva colonscopia e breve termine per definire la completezza della resezione dopo 3-6 mesi e dopo ulteriori 12 mesi (a 18 mesi dalla resezione).

In presenza di 10 o più adenomi è raccomandato il counseling genetico.

Riguardo ai polipi iperplastici non ci sono evidenze che indichino con certezza la tempistica degli intervalli. Un certo rischio è considerato per i polipi di grandi dimensioni (\geq 10 mm) e per i casi di poliposi iperplastica, soprattutto se localizzati prossimalmente al sigma.

Per la sorveglianza in presenza di adenomi cancerizzati si rimanda alle schede sulla sorveglianza dopo intervento chirurgico o resezione endoscopica: “Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline”

Flow chart sorveglianza post-polipectomia



1) Hassan Cesare et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: ESGE Guideline Update 2020. Endoscopy 2020; 52
 2) van Leerdam Monique E. et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2019; 51: 1082-1093