

Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline

**Monika Ferlitsch^{1,2}, Alan Moss^{3,4}, Cesare Hassan⁵, Pradeep Bhandari⁶, Jean-Marc Dumonceau⁷,
Gregorios Paspatis⁸, Rodrigo Jover⁹, Cord Langner¹⁰, Maxime Bronzwaer¹¹, Kumanan Nalankilli^{3,4},
Paul Fockens¹¹, Rawi Hazzan¹², Ian M. Gralnek¹², Michael Gschwantler², Elisabeth Waldmann^{1,2},
Philip Jeschek^{1,2}, Daniela Penz^{1,2}, Denis Heresbach¹³, Leon Moons¹⁴, Arnaud Lemmers¹⁵,
Konstantina Paraskeva¹⁶, Juergen Pohl¹⁷, Thierry Ponchon¹⁸, Jaroslaw Regula¹⁹, Alessandro Repici²⁰,
Matthew D. Rutter²¹, Nicholas G. Burgess^{22,23}, Michael J. Bourke^{22,23}**

¹ Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Austria

² Quality Assurance Working Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology

³ Department of Endoscopic Services, Western Health, Melbourne, Australia

⁴ Department of Medicine, Melbourne Medical School Western Precinct, The University of Melbourne, St. Albans, Victoria, Australia

⁵ Digestive Endoscopy Unit, Nuovo Regina Margherita Hospital, Rome, Italy

⁶ Solent Centre for Digestive Diseases, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK

⁷ Gedyt Endoscopy Center, Buenos Aires, Argentina ⁸ Department of Gastroenterology, Benizelion General Hospital, Heraklion, Crete, Greece

⁸ Department Gastroenterology and Endoscopy, Ospedale di Sanremo, Sanremo, Italy

⁹ Unidad de Gastroenterología, Servicio de Medicina Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain

¹⁰ Department of Pathology, Medical University of Graz, Graz, Austria

¹¹ Department of Gastroenterology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

¹² Institute of Gastroenterology and Hepatology, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel and Rappaport Family Faculty of Medicine Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

¹³ Department of Digestive Endoscopy, University Hospital, CHU Fort de France, France

¹⁴ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands

¹⁵ Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology and Digestive Oncology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium

¹⁶ Konstantopoulou General Hospital, Athens, Greece

¹⁷ Department of Gastroenterology, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Germany

¹⁸ Department of Endoscopy and Gastroenterology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

¹⁹ Department of Gastroenterology, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center and Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland

²⁰ Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy

²¹ School of Medicine, Pharmacy and Health, Durham University, Durham, UK

²² Department of Gastroenterology and Hepatology, Westmead Hospital, Sydney, Australia

²³ University of Sydney, Sydney, Australia

DOI: 10.1055/s-0043-102569 *Endoscopy* 2017; 49(03): 270-297

Corresponding author: Monika Ferlitsch

Polipectomia e resezione mucosa endoscopica (EMR) nel Colon-Retto: linee guida cliniche della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)

Traduzione a cura di Federico Iacopini*, Francesco Laterza**

* Gastroenterologica ed Endoscopia Digestiva Ospedale San Giuseppe, ASL ROMA H, Roma

** U.O.S.D. Endoscopia Digestiva e Gastroenterologia Ospedale Clinicizzato Ss. Annunziata, Chieti

Coordinamento a cura di Maria Caterina Parodi*, Matteo Neri, Antonio Pisani*****

* Consigliere Coordinatore Commissione Politica e Affari generali SIED

** Consigliere Coordinatore Commissione Scientifica SIED

*** Consigliere Coordinatore Commissione Medico-Legale SIED

Questa linea guida rappresenta la posizione ufficiale della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (European Society of Gastrointestinal Endoscopy: ESGE). Il grading delle raccomandazioni e delle valutazioni (GRADE system) è stato utilizzato per definire la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze.

● RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- 1) ESGE raccomanda la polipectomia con ansa "a freddo" (Cold Snare Polypectomy: CSP) come tecnica preferenziale per la rimozione dei cosiddetti polipi diminutivi (dimensione ≤ 5 mm). Questa tecnica possiede elevati tassi di resezione completa, un campionamento adeguato dei tessuti per l'esame istologico e bassi tassi di complicanze. **(raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata).**
- 2) ESGE suggerisce il CSP per i polipi sessili di 6-9 millimetri di grandezza per il suo superiore profilo di sicurezza, sebbene manchino evidenze che confrontino l'efficacia di tale tecnica con la polipectomia con ansa "a caldo" (Hot Snare Polypectomy: HSP) **(raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata).**
- 3) ESGE suggerisce HSP (con o senza iniezione sottomucosa) per la rimozione di polipi sessili della grandezza di 10-19 mm. Nella maggior parte dei casi il danno termico profondo è un rischio potenziale e, pertanto, l'iniezione sottomucosa prima della HSP dovrebbe essere considerata **(raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa).**
- 4) ESGE consiglia HSP per i polipi peduncolati. Per prevenire il sanguinamento nei polipi peduncolati colon-rettali con testa ≥ 20 mm o con peduncolo di ≥ 10 mm di diametro, ESGE raccomanda il pretrattamento del peduncolo con iniezione di adrenalina diluita e/o con emostasi meccanica **(raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata).**
- 5) ESGE raccomanda che gli obiettivi della mucosectomia endoscopica (Endoscopic Mucosal Resection: EMR) siano quelli di ottenere una resezione completa della lesione con il minor numero di frammenti, con margini adeguati e senza la necessità di utilizzare tecniche ablativo aggiuntive **(raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa).**
- 6) L'ESGE raccomanda un'attenta valutazione delle lesioni prima della EMR al fine di individuare le caratteristiche suggestive per un esito non ottimale. Le caratteristiche associate ad una resezione incompleta o a recidiva comprendono la dimensione della lesione > 40 mm, la localizzazione della lesione sulla valvola ileocecale, precedenti tentativi falliti di resezione, e la dimensione, la morfologia, il sito ed il livello di accesso (SMSA) 4 **(raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata).**
- 7) Per il sanguinamento intraprocedurale, ESGE raccomanda la coagulazione endoscopica (coagulazione "soft" con la punta dell'ansa o con pinze coagulanti) o emostasi meccanica, con o senza l'uso combinato di iniezione di adrenalina diluita **(raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa).**

ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	LST	Laterally spreading tumor
CBF	Cold biopsy forceps	MP	Muscularis propria
CI	Confidence interval	NBI	Narrow-band imaging
CRC	Colorectal cancer	NICE	NBI International Colorectal Endoscopic Classification
CSP	Cold snare polypectomy	NPV	Negative predictive value
EMR	Endoscopic mucosal resection	PEC	Prophylactic endoscopic coagulation
ESD	Endoscopic submucosal dissection	PPB	Post polypectomy bleeding
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	PPV	Positive predictive value
FICE	Flexible spectral imaging color enhancement (also Fuji Intelligent Chromo Endoscopy)	RCT	Randomized controlled trial
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	RR	Relative risk
HBF	Hot biopsy forceps	SMI	Submucosal invasion
HD-WLE	High definition white light endoscopy	SMSA	Size, morphology, site, and access
HSP	Hot snare polypectomy	STSC	SNARE-TIP SPFT COAGULATION
IPB	Intraprocedural bleeding	TEMS	Transanal endoscopic microsurgery
I-SCAN	i-SCAN digital contrast (Pentax; image processing providing digital image-enhanced endoscopy [IEE])	WHO	World Health Organization
LSL	Laterally spreading lesion	WLE	White light endoscopy

● INTRODUZIONE

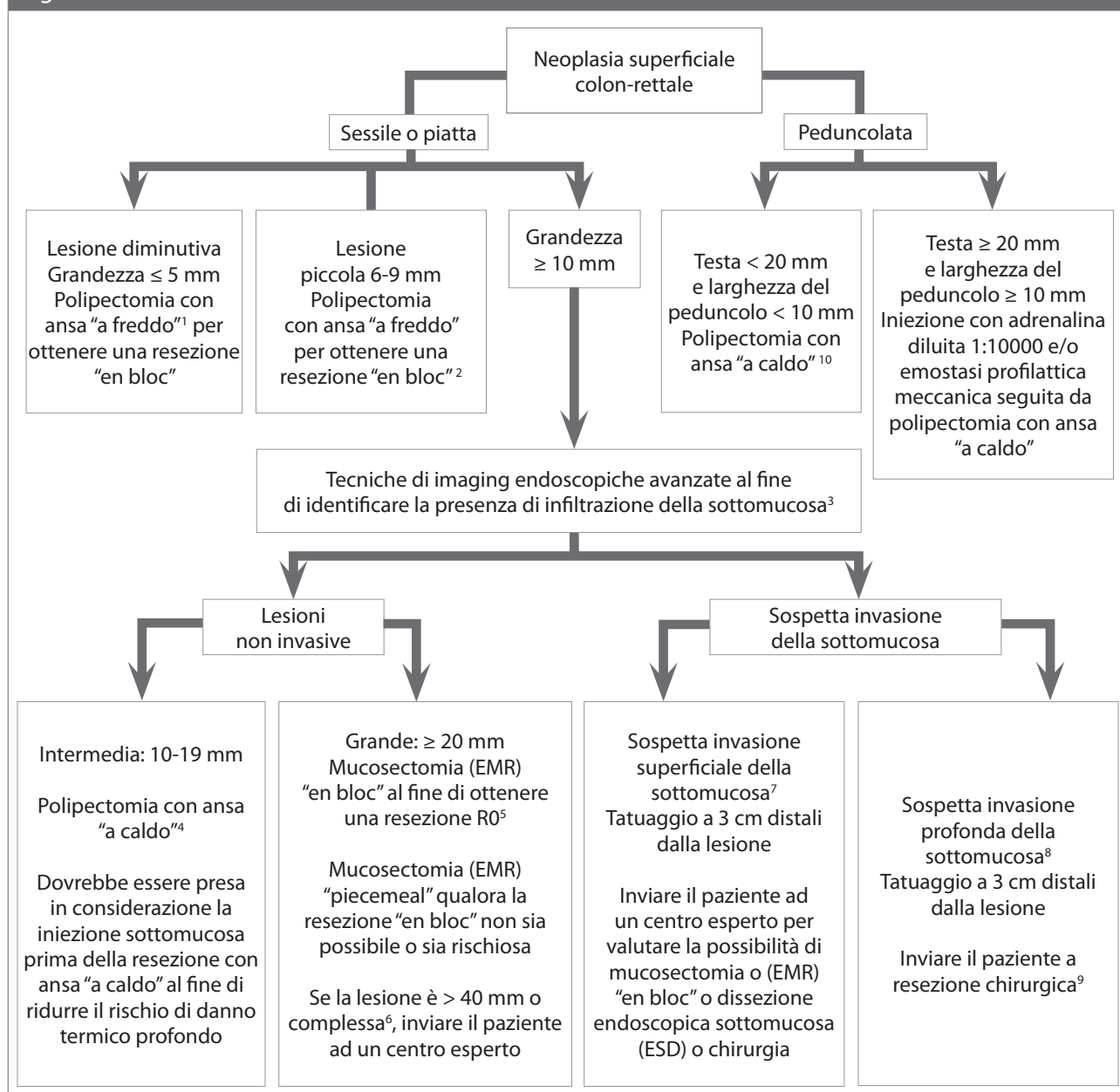
La rimozione endoscopica dei polipi coloretali riduce l'incidenza e la mortalità del cancro del colon-retto (CRC) ed è considerata un'abilità fondamentale per tutti gli endoscopi che eseguono colonscopia [1-3]. Esistono diverse tecniche e dispositivi per la polipectomia, il loro utilizzo varia spesso in base alle preferenze locali e alla loro disponibilità [4-6]. Queste linee guida basate sull'evidenza sono state commissionate dalla Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE). Essa affronta tutti gli aspetti più importanti riguardanti la politectomia e la mucosectomia (EMR), al fine di fornire informazioni e sostenere questa tecnica fondamentale nella colonscopia e nella prevenzione del cancro colon-rettale. Queste linee guida non trattano la gestione degli anticoagulanti e di altri farmaci nel periodo peri-procedurale, e neanche la sorveglianza post-polipectomia o le misure della qualità, essendo tali aspetti affrontati in linee guida specifiche [7-9].

● METODI

La Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE) ha commissionato questa linea guida e ha nominato un leader (M.F.) che ha invitato gli autori elencati a partecipare allo sviluppo del progetto. Le domande chiave sono state preparate dal team di coordinamento (M.F., A.M., M.J.B., C.H.) e quindi approvate dagli altri membri. Il team di coordinamento ha formato i sottogruppi di lavoro, ognuno con il proprio capo, e ha diviso gli argomenti chiave tra questi gruppi (classificazione dei polipi, polipectomia per polipi di dimensioni <20 mm, EMR per polipi ≥20mm, considerazioni tecniche, eventi avversi, istopatologia).

Ogni gruppo di lavoro ha eseguito una ricerca sistematica della letteratura al fine di formulare una posizione equilibrata e basata sulla evidenza per ciò che concerneva l'argomento loro assegnato. Le ricerche sono state eseguite con Medline. Gli articoli sono stati selezionati prima di tutto per titolo; la loro rilevanza scientifica è stata quindi confermata dalla revisione del relativo articolo, e gli articoli con contenuti ritenuti irrilevanti sono stati esclusi. Sono state generate tabelle per ciascuna domanda chiave, riassumendo l'evidenza degli studi disponibili. Per i risultati importanti, agli articoli è stato individualmente assegnato il livello di evidenza e la forza della raccomandazione in accordo al Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [10, 11]. Ogni gruppo di lavoro ha formulato una posizione sull'argomento loro assegnato; queste poi sono state discusse e votate durante il meeting di Barcellona nell'ottobre 2015. Nel luglio del 2016, una bozza preparata dai leaders e dal team di coordinamento è stata inviata a tutti i membri del gruppo. Il manoscritto è stato anche rivisto da due membri del consiglio direttivo di ESGE e inviato per ulteriori commenti alle Società Nazionali e ai singoli membri. Dopo l'accordo su una versione finale, il manoscritto è stato presentato alla rivista *Endoscopy* per la pubblicazione. Tutti gli autori concordarono sulla versione definitiva.

Figura 1 - Tecniche di resezione raccomandate dei polipi colon-rettali in base alla loro grandezza e forma



1. La resezione "a freddo" con pinza biottrica deve essere utilizzata come opzione di seconda linea, ma dovrebbe essere utilizzata solamente per polipi di grandezza < 3 mm qualora la resezione "a freddo" con ansa risultasse difficoltosa;
2. Quando non è possibile ottenere una resezione en bloc, è accettabile una resezione piece-meal con un numero di frammenti il più basso possibile; ad ogni modo è importante il recupero di tutti i frammenti per l'esame istologico;
3. Cromo-endoscopia standard se non sono disponibili tecniche di imaging endoscopiche avanzate;
4. La resezione piece-meal con ansa "a freddo" può essere considerata nei casi in cui il rischio di danno termico profondo è alto o non può essere tollerato, ma sono necessarie ulteriori evidenze di efficacia;
5. Ciò è fattibile per lesioni di grandezza < 25 mm e specialmente per quelle localizzate nel colon sinistro e nel retto.;
6. Localizzazione difficoltosa o accesso difficile (es. valvola ileo-ciecale, regione peri-appendicolare o giunzione ano-rettale); precedenti fallimenti di resezione; mancato sollevamento della mucosa dopo infiltrazione; grandezza, morfologia, sito e accesso (SMSA) di livello 4;
7. Kudo Vi, Sano IIIa;
8. Kudo Vn, Sano IIIb, Narrow Band Imaging (NBI) International Colorectal Endoscopic (NICE) classificazione di grado 3; morfologia del polipo incluso: ulcerazione, escavazione, depressione profonda ben evidente;
9. La resezione chirurgica è necessaria sia per il tipo di lesione che per la necessità di asportare i linfonodi loco-regionali;
10. Quando il rischio di sanguinamento è elevato a causa di concomitante terapia antiaggregante o anticoagulante, è giustificato un approccio individuale, e pertanto deve essere presa in considerazione la possibilità di una emostasi meccanica di profilassi

1. DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, RIMOZIONE E RECUPERO DEI POLIPI

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che l'aspetto macroscopico dei polipi dovrebbe essere descritto usando il sistema di classificazione di Parigi e la grandezza misurata in millimetri (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

ESGE raccomanda che per le lesioni piatte e sessili (Parigi II e Is) ≥ 10 mm, chiamate lesioni a crescita laterale (LSLs) o tumori a crescita laterale (LSTs), la morfologia di superficie dovrebbe anche essere descritta come granulare o non granulare (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La classificazione delle lesioni neoplastiche superficiali di Parigi [12] aggiornata nel 2005 [13], è stata adattata dalla classificazione Kudo dei tumori coloretali precoci pubblicata in 1993 [14]. La classificazione di Parigi permette la previsione di istologia avanzata e cancro invasivo (lesioni di tipo IIc) [15 - 17] ed è associata alla radicalità della resezione endoscopica [18]. Tuttavia, la sua validità è stata messa in discussione dato che, in un recente studio, l'accordo inter-osservatore tra 7 endoscopisti esperti occidentali era solamente moderato (κ 0.42); e anche la concordanza "in coppia", prima e dopo il training, è risultata essere bassa (60%) [19]. Gli LST, descritti

nella classificazione originale di Kudo, non sono stati inclusi nella classificazione di Parigi. Gli LST sono stati ulteriormente suddivisi in granulari (omogenei o nodulari misti) e non granulari (elevati o pseudo-depressi) a causa di differenze sostanziali nel rischio di cancro invasivo [13, 20, 21]. La grandezza sia delle lesioni polipoidi sia di quelle non-polipoidi è stata dimostrata essere un altro fattore predittivo per il rischio di cancro invasivo, consentendo una stratificazione più accurata del rischio in accordo con la morfologia e la dimensione [12, 15-17].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che tutti i polipi siano resecati, fatta eccezione per i cosiddetti "polipi diminutivi" rettali e retto-sigmoidei (≤ 5 mm) che, con alta probabilità, possono essere lesioni iperplastiche (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda il recupero di tutti i polipi resecati per la valutazione istopatologica. In centri qualificati, dove la diagnosi visiva può essere fatta con un alto grado di fiducia, per i polipi diminutivi può essere presa in considerazione una strategia di "resecta e scarta" (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

I polipi diminutivi del colon presentano un rischio molto basso di cancro (0-0,6%) tale da giustificare una strategia di "resecta e scarta". Per i polipi iperplastici localizzati nel rettosigma, la strategia di "fai diagnosi e lascia" è appropriata dato che queste lesioni presentano un rischio estremamente basso di sviluppare il cancro [22]. Per guidare le decisioni in caso di polipi diminutivi, sarebbe opportuno che il loro esame istopatologico avvenisse in tempo reale durante l'esame endoscopico con elevata accuratezza, e la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ha proposto che, al fine di:

1. Seguire la strategia del "fai diagnosi e lascia" in presenza di polipi diminutivi iperplastici del rettosigma, la tecnologia utilizzata dovrebbe fornire un valore predittivo negativo (NPV) $\geq 90\%$ per una istopatologia adenomatosa;
2. Seguire la strategia del "resecta e scarta" per i polipi diminutivi, la tecnologia, quando utilizzata con alta sicurezza e in combinazione con la valutazione istopatologica dei polipi > 5 mm, dovrebbe fornire un accordo $\geq 90\%$ nell'assegnare gli intervalli di sorveglianza post-polipectomia quando confrontata alla decisione basata invece sulla valutazione istopatologica di tutti i polipi [23].

Una meta-analisi ha mostrato che il valore predittivo negativo (NPV) della Narrow Band Imaging (NBI), della Flexible spectral Imaging Color Enhancement

Tabella 1 - La classificazione di Parigi delle lesioni neoplastiche superficiali [12-14]

Pedunculate	Ip
Semipedunculate	Isp
Sessile, più alta che larga rispetto alla pinza chiusa (2.5mm)	Is
Leggermente sollevata, al di sotto dello spessore della pinza chiusa (2.5mm)	Ila
Lesione completamente piatta, che non protrude oltre la superficie mucosa	Ilb
Lievemente depressa, più bassa della mucosa ma profonda meno di 1.2mm	Ilc
Lesione Escavata/ulcerata, una ulcera profonda oltre 1.2mm	Ill

(FICE, definita anche Cromoendoscopia Intelligente della Fuji) e del contrasto digitale I-SCAN, per quanto riguarda l'istologia per polipi adenomatosi colo-rettali piccoli e diminutivi, per tutti gli endoscopisti, era rispettivamente del 91%, 84% 80%; in mani esperte e non esperte il NPV era rispettivamente, 93% e 87% per NBI, 96% e 72% per FICE, 80% e 80% per I-SCAN [24 -26]. Pertanto, la NBI è conforme ai requisiti sopra menzionati per entrambe le strategie. Per quanto riguarda la diagnosi ottica in tempo reale, la puntualizzazione più importante riguarda l'esperienza dell'endoscopista nella biopsia ottica e il suo grado di confidenza con la metodica.

2. RESEZIONE DEI POLIPI DI DIMENSIONI <20 MM

2.1 RESEZIONE DEI POLIPI DIMINUTIVI (≤ 5 MM)

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda la polipectomia con ansa "a freddo" (CSP) come tecnica preferenziale per la rimozione dei polipi diminutivi (dimensioni ≤ 5 mm). Questa tecnica possiede elevati tassi di resezione completa, campionamento adeguato del tessuto per l'esame istologico e bassi tassi di complicanze (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).

Per quanto riguarda la completezza della resezione dei polipi diminutivi, gli studi dimostrano che la polipectomia "a freddo" con ansa (CSP) è superiore alla biopsia "a freddo" con pinza bioptica (CBF). In un trial controllato randomizzato (RCT) che includeva 117 polipi diminutivi di grandezza <5 mm in 52 pazienti consecutivi, il tasso di eradicazione istologica era significativamente più elevato nel gruppo CSP rispetto al gruppo CBF (93% vs 76%, $p = 0.009$). Inoltre, il tempo impiegato per la polipectomia è stato significativamente più breve nel gruppo CSP (14s vs 22s, $P < 0.001$) [27]. In un altro RCT che includeva 145 polipi di dimensioni <7 mm, il tasso di resezione completa per i polipi adenomatosi era significativamente più elevato nel gruppo CSP rispetto al gruppo CBF (96,6% vs 82,6%; $P = 0.01$) [28]. La CSP inoltre evita anche gli eventi avversi correlati a danno termico da elettrocuzione che sono associati all'utilizzo delle pinze biottiche "a caldo" (HBF) e a tecniche con ansa calda.

RACCOMANDAZIONE

ESGE sconsiglia l'escissione mediante l'uso di pinze da biopsia "a freddo" (CBF) a causa degli elevati tassi di resezione incompleta. Nel caso di polipi delle dimensioni

di 1-3 mm dove l'utilizzo dell'ansa "a freddo" è tecnicamente difficile se non impossibile, le pinze biottiche "a freddo" possono essere utilizzate (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

In uno studio prospettico su 52 pazienti con polipi diminutivi rimossi da CBF fino a quando nessun tessuto residuo di polipi era visibile, i siti della polipectomia furono successivamente escissi mediante mucosectomia endoscopica (EMR). L'esame istologico effettuato sul campione escisso con EMR ha mostrato che solo il 39% dei polipi era stato completamente resecato mediante CBF [29]. Tuttavia, in un altro studio dove l'escissione di 86 polipi diminutivi mediante CBF è stata eseguita con l'ausilio di cromoescopia fino a quando non è stato osservato alcun polipo visibile, i tassi di completa eradicazione sono stati più elevati. La base di ciascun polipo è stata in seguito resecata per mezzo di EMR. Il tasso di resezione completa per tutti i polipi diminutivi fu del 92% (intervallo di confidenza del 95% [95% CI] 85,8-98,8%) e 100% per gli adenomi di 1-3 mm (95% CI 81,5-100%) [30]. Inoltre, in uno studio retrospettivo che ha valutato i risultati ottenuti da 102 polipectomie eseguite mediante pinza bioptica jumbo, e 161 polipectomie eseguite mediante pinza bioptica standard, per i polipi diminutivi <3 mm si ottenne resezione completa con una singola "presa", sia che si utilizzassero pinze biottiche standard o pinze jumbo, sebbene fossero necessarie più prese per polipi della grandezza di 4-5 mm utilizzando pinze biottiche standard [31].

RACCOMANDAZIONE

ESGE sconsiglia l'utilizzo di pinze a biottiche "a caldo" (HBF) a causa degli elevati tassi di resezione incompleta, inadeguato campionamento dei tessuti per l'esame istopatologico, e rischi inaccettabilmente elevati per l'insorgenza di eventi avversi, in confronto alla escissione eseguita con ansa (lesioni termiche profonde e sanguinamento ritardato) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).

In uno studio prospettico che comprende 62 polipi diminutivi del retto-sigma rimossi tramite HBF, nel 17% è stata documentata la persistenza di residui polipoidi durante il follow-up con sigmoidoscopia flessibile eseguito 1-2 settimane più tardi [32]. Un altro studio prospettico che comprende pazienti con adenomi rettali diminutivi ha documentato che il tasso di adenoma residuo dopo la polipectomia con HBF era del 10,8% [33]. In uno studio prospettico, la qualità diagnostica complessiva dei campioni rimossi con HBF è stata inferiore a quella dei campioni rimossi mediante jumbo CBF (80% vs 96%, $P < 0,001$); inoltre, in questo studio, il 92% dei cam-

pioni rimossi con HBF hanno dimostrato danni termici o artefatti da schiacciamento [34]. In uno studio retrospettivo effettuato su 1964 polipi diminutivi in 753 colonscopie consecutive, 1525 sono stati rimossi per mezzo di HBF, 436 sono stati rimossi con CBF e 3 sono stati rimossi mediante ansa. Il rischio di emorragie significative con HBF è stato globalmente dello 0,4%, con un rischio più elevato nel colon destro (1,3% nel cieco e 1.0% nel colon ascendente) [35]. Alti tassi (32%-44%) di lesioni transmurali del colon con HBF sono stati documentati in studi su animale [36, 37].

2.2 RESEZIONE DI PICCOLI POLIPI (6-9 MM)

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda l'utilizzo dell'ansa per la resezione di polipi sessili di 6-9 mm. Per la resezione di polipi di queste dimensioni ESGE sconsiglia l'uso di pinze biotiche, a causa degli alti tassi di resezione incompleta (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).

In un RCT che confrontava CSP (ansa a freddo) vs CBF (pinza a freddo) per la resezione di polipi di 5-7 mm, il tasso di tessuto residuo neoplastico dopo resezione fu significativamente più basso nel gruppo CSP rispetto al gruppo CBF (6.2% vs 29.7%; $p=0.13$) [28]. Un tasso di residuo tissutale neoplastico similmente basso è stato documentato in uno studio prospettico che valutava la polipectomia con ansa "a caldo" (HSP) per polipi della grandezza di 5-9 mm [38].

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce l'utilizzo di CSP per i polipi sessili di 6-9 mm di grandezza, a causa del suo superiore profilo di sicurezza, sebbene manchino evidenze sul confronto con l'efficacia della HSP (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

Un RCT di confronto HSP (ansa a caldo) vs CSP (ansa a freddo) per polipi della grandezza fino a 10 mm di dimensione in 70 pazienti sottoposti a trattamento anticoagulante, ha documentato che nel gruppo HSP, rispetto al gruppo CSP, ci furono tassi significativamente più elevati di sanguinamento intra-procedurale (23% vs 5,7%, $P = 0,042$) e post-procedurale che richiesero emostasi (14% vs 0%; $P = 0,027$). I tassi di recupero dei polipi furono equivalenti (94% vs 93%) [39]. Un altro RCT ha documentato tassi più elevati di sanguinamento intra-procedurale per CSP vs HSP (9,1% vs 1,0%; $P < 0,001$) per polipi della grandezza di 3-8 mm, anche se il sanguinamento si risolse spontaneamente in tutti i casi e pertanto fu di scarso significato clinico [40]. In un altro RCT su 80 pazienti con polipi della grandezza

di ≤ 8 mm, non si verificò nessun sanguinamento che richiedesse emostasi, sia nel gruppo HSP che in quello CSP. Tuttavia, una sintomatologia addominale post-procedurale fu più frequente nel gruppo HSP (20,0% vs.2,5%; $P = 0,029$) e il tempo di procedura è stato significativamente più breve nel gruppo CSP [41]. Perciò, i vantaggi della CSP vs HSP comprendono: più bassi tassi di sanguinamento tardivo, minore frequenza della sindrome post-polipectomia e durata più breve della procedura.

2.3 POLIPECTOMIA DEI POLIPI SESSILI (10-19 MM)

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce la polipectomia con ansa "a caldo" (HSP) (con o senza iniezione sottomucosa), per la rimozione dei polipi sessili della grandezza di 10-19 mm. Nella maggior parte dei casi, il danno termico profondo è un rischio potenziale e pertanto sarebbe da considerare la iniezione sottomucosa prima della HSP (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

HSP è la tecnica predominante per la rimozione dei polipi della grandezza di 10-19 mm, sebbene i dati che confrontano HSP con altre tecniche in questo campo sono limitate. In uno studio retrospettivo su 941 polipi, dei 248 polipi di grandezza >5 mm rimossi endoscopicamente, 191 (77%) sono stati escissi usando HSP [42]. Per polipi della grandezza di 10-19 mm, la CSP di solito non permette una resezione "en bloc" e l'uso di pinze biotiche è inefficace per il raggiungimento di una resezione completa, e comporta un allungamento dei tempi di resezione. Al contrario, la resezione "en bloc" per mezzo della HSP è possibile, in particolare se si pratica l'infiltrazione sottomucosa. L'iniezione sottomucosa aumenta anche la sicurezza della HSP per i polipi di questa dimensione, riducendo il rischio di lesioni termiche profonde. La scelta della sostanza da utilizzare per l'iniezione sottomucosa può influenzare i risultati della HSP per i polipi di questa grandezza. Ad esempio, 196 pazienti con polipi di dimensioni <20 mm sono stati randomizzati a sottoporsi a EMR successiva ad iniezione sottomucosa o con acido ialuronico 0,13% o con normale soluzione salina. La resezione completa è stata raggiunta nel 79,5% nel gruppo con acido ialuronico allo 0,13% e nel 65,6% nel gruppo con soluzione salina ($p < 0,05$).

Lo studio CARE (Complete Adenoma Resection) ha mostrato che i tassi di resezione incompleta con la HSP sono significativamente più alti per i polipi della grandezza di 10-20mm rispetto ai polipi più piccoli (17,3% vs 6,8%, $p=0,003$) [38]. Quindi i colonscopisti devono prendersi tempo al fine di garantire la completezza della resezione.

RACCOMANDAZIONE

In alcune situazioni, può esserci un ruolo per la polipectomia piecemeal con ansa "fredda, al fine di ridurre il rischio di un danno di parete profondo, ma sono necessari ulteriori studi (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

In un studio retrospettivo che ha valutato la resezione piecemeal con CSP nei polipi sessili della grandezza > 10 mm, furono analizzati 30 polipi sessili della grandezza > 10 mm, dei quali 15 erano compresi tra 10 e 19 mm. Tutti i polipi furono recuperati senza che ci fossero eventi avversi quali sanguinamento tardivo, sindrome post-polipectomia o perforazione [43]. Dei 27 pazienti che furono sottoposti a colonscopia di follow-up entro 6 mesi, 80% non presentava tessuto residuo polipoide sul sito di resezione.

Uno studio prospettico di coorte Argentino, ha valutato la sicurezza della CSP quando la tecnica piecemeal è stata utilizzata per necessità. Di 171 polipi sessili, 43 avevano dimensioni comprese tra 10 e 19 mm. Sebbene non ci fu nessun sottogruppo di analisi nelle lesioni di 10-19 mm, non fu osservato alcun evento né immediato né tardivo quali sanguinamento o perforazione [44]. La CSP piecemeal si è dimostrata pertanto sicura; comunque, la successiva valutazione istologica può essere meno accurata e sono necessari ulteriori studi prospettici per determinare la rilevanza clinica di questa tecnica e la sua efficacia per la resezione completa dei polipi sessili di 10-19 mm.

2.4 POLIPECTOMIA DELLE LESIONI PEDUNCOLATE

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda l'uso della HSP per i polipi peduncolati. Al fine di prevenire il sanguinamento, nei polipi peduncolati colon-rettali con testa > 20 mm o peduncolo > 10 mm di diametro, ESGE raccomanda il pre-trattamento del peduncolo con iniezione di adrenalina diluita e/o emostasi meccanica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La maggior parte delle lesioni peduncolate sono di solito facilmente asportate per mezzo della HSP. Il principale evento avverso è il sanguinamento post-polipectomia (PPB). I polipi peduncolati grandi possiedono un rischio aumentato di PPB a causa della presenza di un grande vaso all'interno del peduncolo [45]. Gli studi hanno documentato che i fattori di rischio per PPB includono la grandezza del polipo >10 mm, il diametro del peduncolo >5 mm, la localizzazione nel colon di destra e la presenza di malignità [45-48]. L'emostasi meccanica con endoloop o clip e la iniezione di adrenalina diluita sono efficaci

nel ridurre il PPB nei polipi peduncolati di grandezza >10 mm, con un beneficio maggiore osservato nei polipi di grandezza >20 mm [49, 50]. Gli RCT hanno documentato che il pre-trattamento per mezzo di infiltrazione del peduncolo con adrenalina diluita 1:10000, riduce significativamente il PPB, se confrontato con nessun pre-trattamento ($P < 0.05$) [49, 51]. Comunque, in un altro RCT che confrontava la iniezione di adrenalina vs soluzione salina normale prima della polipectomia di polipi >10 mm, il più basso tasso di sanguinamento raggiunto con l'uso di adrenalina non raggiungeva la significatività statistica [52]. La profilassi meccanica, come l'uso di endoloop o endoclip, può essere superiore alla iniezione di adrenalina nel raggiungimento della emostasi. Due RCT su polipi della grandezza > 20mm, mostravano che l'utilizzo di tecniche meccaniche per il pre-trattamento del peduncolo, da sole o in combinazione con la iniezione di adrenalina, riduce significativamente il PPB in confronto alla sola iniezione di adrenalina [53, 54].

2.5 QUALI POLIPI DOVREBBERO ESSERE RESECATI DA UN ENDOSCOPISTA ESPERTO IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO TERZIARIO?

RACCOMANDAZIONE

I grandi polipi sessili e le lesioni a crescita laterale (≥ 20 mm) o polipi complessi, dovrebbero essere rimossi da un endoscopista con esperienza e appropriatamente addestrato, in un appropriato centro di endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Le grandi lesioni a crescita laterale e le lesioni sessili colon-rettali ≥ 20 mm di grandezza (classificazione di Parigi 0-IIa, 0-Is, 0-Isp) o le lesioni localizzate in siti difficili come la valvola ileocecale, l'orifizio appendicolare e la giunzione anorettale, o situati dietro le tasche australi, dovrebbe essere riferite ad un endoscopista esperto in un centro terziario per la loro rimozione [4, 55-57]. Nella più grande coorte di lesioni avanzate coinvolgenti la valvola ileocecale (53 pazienti, dimensione mediana di 35 mm), tra i 47 pazienti sottoposti a EMR, la completa resezione dell'adenoma fu raggiunta endoscopicamente nel 94% e infine la chirurgia fu evitata nell'81% [56]. Sebbene la chirurgia sia stata in passato la tecnica preferita per queste lesioni "sfortunate", le tecniche di resezione endoscopica come la EMR offrono un'alternativa sicura ed efficace [58-61]. Recentemente, grandi studi di coorte sulla EMR hanno mostrato tassi di successo tecnico > 90% per le grandi lesioni a crescita laterale e per le lesioni sessili colon-rettali [55, 57, 60]. Ci sono pochi studi che confrontano le differenze nei risultati tra colonscopisti esperti e non esperti. In uno studio di coorte retrospettivo che ha

confrontato i risultati della resezione endoscopica di 130 grandi polipi sessili effettuata da 2 endoscopisti esperti e due non esperti, quelli esperti mostravano un più alto tasso di successo (75% vs. 40%, $p=0.01$) [62]. Tuttavia, in letteratura non esiste una chiara definizione di endoscopista esperto. Allo stesso modo, non esiste una chiara definizione di cosa voglia dire centro di riferimento terziario. Tuttavia, dato che la EMR per i polipi grandi o complessi comporta un rischio sostanzialmente maggiore rispetto alla colonoscopia diagnostica standard, per garantire che la sicurezza del paziente sia ottimizzata, la struttura sanitaria dovrebbe avere la capacità di affrontare la gamma dei possibili eventi avversi come la perforazione o il sanguinamento. Questa dovrebbe comprendere la radiologia con TC, il supporto chirurgico e la capacità di somministrare emoderivati.

2.6 POLIPI CHE RICHIEDONO ALTRE TECNICHE (SENZA ANSA), ES: LA DISSEZIONE ENDOSCOPICA SOTTOMUCOSA (ESD) O LA CHIRURGIA

RACCOMANDAZIONE

La maggior parte delle lesioni coliche e rettali posso essere efficacemente asportate in modo curativo per mezzo della polipectomia standard e/o della EMR (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Molti studi hanno dimostrato che la polipectomia con ansa o la EMR con iniezione sottomucosa seguita dalla resezione con ansa “en bloc” o “piecemeal”, sono adatte per rimuovere la maggior parte dei polipi del colon non maligni [4, 61, 63, 64]. La EMR piecemeal per polipi di grandi dimensioni è associata a moderati tassi di recidiva adenomatosa (16% in un grande studio prospettico); tuttavia, queste lesioni recidivanti sono di solito di piccole dimensioni e possono per lo più essere facilmente rimosse durante la colonoscopia di sorveglianza, alla fine con un alto tasso di successo del 93% [4, 60]. L'approccio EMR è sicuro, efficiente e conveniente rispetto a quello chirurgico o ad altre e più complesse alternative endoscopiche [57, 65-69].

RACCOMANDAZIONE

Le tecniche di resezione “en bloc” quali la EMR en bloc, la ESD o la chirurgia dovrebbero essere le tecniche di scelta in caso di sospetto carcinoma superficiale invasivo (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Nei casi di sospetto carcinoma superficiale invasivo, il trattamento endoscopico può essere considerato curativo quando l'istologia documenta una comple-

ta resezione “en bloc” R0, un adenocarcinoma ben differenziato e il tipo sm1 (<1mm di invasione della sottomucosa), senza invasione linfo-vascolare [70]. La resezione “en bloc” permette una ottimale valutazione istologica di questi fattori (vedi più avanti per gli ulteriori fattori di rischio elevati). La EMR “en bloc” è generalmente limitata alle lesioni di 20 mm di grandezza, con le lesioni più grandi che richiedono solitamente la ESD o la chirurgia per il conseguimento della resezione “en bloc” [71].

RACCOMANDAZIONE

La ESD può essere considerata per la rimozione di lesioni del colon e del retto che presentano un alto sospetto di invasione superficiale della sottomucosa, e che altrimenti non potrebbero essere rimosse “en bloc” per mezzo della polipectomia standard o della EMR (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Laddove il rischio di carcinoma invasivo sottomucoso all'interno di una lesione è considerato elevato, e la EMR o la polipectomia “en bloc” non sono possibili, sono raccomandati la ESD o la chirurgia. La chirurgia è attualmente il gold standard del trattamento e nessuno ha dimostrato che la ESD presenta risultati migliori rispetto alla chirurgia [70]. La chirurgia ha il vantaggio aggiuntivo di rimuovere i linfonodi loco regionali nella maggior parte dei casi. L'eccezione principale può essere nel retto dove la complessità dell'approccio chirurgico tradizionale insieme ad un rischio più elevato di importante alterazione funzionale e il rischio di amputazione addomino-perineale, potrebbero suggerire la ESD invece che la chirurgia. Può essere preso in considerazione un approccio chirurgico trans-ansale; però anche questo ha delle limitazioni, incluse le possibilità di difficoltà di accesso, visualizzazione sub-ottimale con il rischio di escissione incompleta e complicanze postoperatorie [70]. I buoni risultati dell'ESD sono stati dimostrati in studi giapponesi, con tassi di sopravvivenza specifici per la malattia del 100% a 3 anni e 5 anni, in una coorte con un follow-up mediano di 38,7 mesi (range 12,8-104,2 mesi) [72]. Una review sistematica sulla ESD ha documentato tassi di resezione completa di grandi polipi del colon del 96% (95% CI 91%-98%), e per ogni lesione ha totalizzato un tasso di R0 pari a 88% (95% CI 82%-92%) [73]. Ad ogni modo, la ESD delle grandi lesioni del colon è tecnicamente difficile, prende molto tempo, comporta ricovero per diversi giorni e, nei paesi occidentali, esiste un numero limitato di endoscopisti con sufficiente esperienza ed abilità tali da raggiungere i risultati riportati dalla letteratura asiatica. In accordo alle linee guida della ESGE sulla ESD, la ESD del colon-retto può essere presa in considerazione per le lesioni con alto sospetto di una invasione limitata della sottomucosa basata sulla morfologia depressa o su un pattern irregolare di superficie o per le

lesioni che non possono essere altrimenti resecate in maniera ottimale con le tecniche con ansa [70]. Comunque sono necessari ulteriori studi che confrontino la ESD alla chirurgia nei paesi occidentali al fine di stabilire quale sia la tecnica ottimale. Le abilità locali giocheranno il ruolo principale nel determinare il tipo di approccio che sarà utilizzato.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che il successo della EMR debba essere definito endoscopicamente allorchè vi sia l'assenza di tessuto neoplastico alla fine della procedura, dopo una attenta ispezione della base di taglio e dei margini post-EMR (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che la terapia endoscopica per le lesioni resecate mediante EMR dovrebbe essere confermata alla colonscopia di sorveglianza per mezzo di tecniche avanzate di imaging endoscopico e per mezzo di biopsie sistematiche (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che nel sospetto di adenoma residuo o recidivato identificato alla colonscopia di sorveglianza, esso debba essere resecatato con ansa con la medesima procedura. Qualora la resezione con ansa non fosse possibile, dovrebbe essere eseguita una ablazione (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'obiettivo della EMR è quello di resecare l'intera lesione evitando la recidiva o la persistenza di tessuto residuo. Idealmente, la lesione dovrebbe essere resecata "en bloc", con margini che istologicamente vengano valutati liberi (resezione R0). La resezione piecemeal impedisce la valutazione istologica di escissione completa dato che i margini dell'ansa dividono il polipo e non possono essere quindi definiti quali erano i margini del polipo in vivo.

Per resezione endoscopica completa si intende la completa asportazione dei polipi endoscopicamente visibili, sia piecemeal [74-76], sia "en bloc" [77]. L'ispezione dei margini con tecniche di magnificazione endoscopica effettuata al completamento della resezione, in una analisi retrospettiva caso-controllo, è stata vista essere correlata a più bassi tassi di recidiva [78]. Non esistono comunque evidenze prospettiche che ci dicano che l'uso della magnificazione o della alta definizione endoscopica riduca le recidive. È stato suggerito che l'allargamento dei margini di escis-

sione possa ridurre la recidiva dopo EMR [74, 79, 80]; ad ogni modo, uno studio di coorte prospettico osservazionale di >800 pazienti, non è riuscito a dimostrare alcuna riduzione delle recidive alle endoscopia di sorveglianza eseguita a 4-6 mesi [81].

La resezione con ansa dovrebbe essere la scelta prioritaria in caso di resezione iniziale per rimuovere tutti i polipi o il maggior numero possibile di polipi [82]. La diagnosi di polipo residuo o recidivato alla colonscopia di sorveglianza è di grande importanza. La recidiva si verifica nel 15%-20% delle EMR [83]. Ci sono pochi studi che hanno esaminato l'accuratezza dell'imaging endoscopico per la previsione della recidiva istologica. Recentemente un grande studio prospettico che ha utilizzato un semplice e standardizzato protocollo di imaging endoscopico con luce bianca ad alta definizione seguita da NBI, ha mostrato un NPV per la recidiva di 98,6% (95% CI 95,1%-99,8%). L'uso di NBI in aggiunta alla endoscopia a luce bianca ad alta definizione ha migliorato la sensibilità per recidiva dal 67% al 93%, e la differenza è dovuta principalmente al rilevamento delle recidive piatte [84].

Il tessuto polipoide residuo o recidivato identificato alla endoscopia di sorveglianza può essere efficacemente curato [60]. La resezione con ansa fornisce risultati superiori ad altre modalità [60]. Per aree in cui non è possibile l'uso dell'ansa, in passato sono state descritte svariate modalità endoscopiche per distruggere il polipo residuo, anche se nessuna è stata dimostrata, in modo sistematico, capace di ridurre la recidiva in combinazione contemporanea con le tecniche di EMR [85]. L'avulsione "a caldo" è una tecnica che può essere applicata su piccole aree di mancato sollevamento del polipo e si è dimostrata efficace in una piccolo studio prospettico [86, 87]. Sono state valutate strategie alternative per il trattamento di polipi che non si scollano, tra cui l'avulsione "a freddo" in combinazione con l'ablazione termica. Lesioni recidivanti con fibrosi sostanziale possono essere trattate con ESD. Il tasso di resezione "en bloc" negli studi giapponesi è più basso per la ESD di "salvataggio" rispetto a quella effettuata per lesioni naive [88]. In un piccolo studio è stata valutata la EMR in immersione in acqua come terapia alternativa di "salvataggio", con tassi di resezione "en bloc" del 47,2% vs 15,9% rispetto alla EMR standard [75].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda l'uso di tecniche endoscopiche avanzate di imaging al fine di identificare la potenziale presenza di invasione superficiale della sottomucosa (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Tecniche di imaging avanzate quali la NBI e la magnificazione con cromo-endoscopia (MCE), sono state viste essere capaci di migliorare la identificazio-

ne delle caratteristiche morfologiche suggestive per invasione della sottomucosa, quali pattern vascolare superficiale irregolare o assente [89-91]. Gli studi con NBI hanno mostrato che il pattern capillare di Sano IIIB, Hiroshima C3, e la classificazione internazionale colo-rettale NBI (NICE)3, sono altamente indicativi di invasione profonda [92-95]. Gli studi con MCE hanno dimostrato che il pit-pattern tipo Vn sec. Kudo è associato con una alta possibilità di invasione profonda della sottomucosa [96,97]. Sano IIIA, e pattern di Kudo Vi sono predittivi di carcinoma superficiale con invasione della sottomucosa e possono perciò identificare i pazienti che trarranno beneficio da una resezione “en bloc”.

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che quando non sono disponibili tecniche avanzate di imaging, la cromo-endoscopia standard può essere utile (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La morfologia del polipo quale l'ulcerazione, l'escavazione, la depressione profonda demarcata, la classificazione di Parigi IIc e IIa+c, l'assenza di granularità, la friabilità della mucosa, la convergenza plicale ed il pit-pattern di Kudo tipo V, sono associati con carcinoma invasivo della sottomucosa [4, 98-101]. Molte di queste caratteristiche possono essere evidenziate con luce bianca standard o con alta definizione. Anche quando non è disponibile la tecnologia di magnificazione, la cromoendoscopia standard può essere utile per un ulteriore guadagno diagnostico nella identificazione di queste caratteristiche.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che i polipi che presentano, con tecniche avanzate di imaging endoscopico, caratteristiche suggestive per invasione profonda della sottomucosa, non debbano essere trattate endoscopicamente e debbano essere inviate al trattamento chirurgico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

I polipi che mostrano segni endoscopici di invasione profonda della sottomucosa sono ad alto rischio di invasione linfovaskolare e metastasi linfonodali [102-104]. In una meta-analisi di 23 studi di coorte che hanno coinvolto 4510 pazienti, un rischio significativamente maggiore di metastasi linfonodale è stata associata a una profondità di invasione della sottomucosa > 1mm rispetto all'invasione superficiale (odds ratio [OR 3,87], 95% CI 1,50-10,00; p = 0,005). L'invasione linfovaskolare (OR 4.81, 95% CI 3.14-7.37, P <0.001), scarsa differenziazione del tumore (OR 5,60, 95% CI 2,90-10,82, P <0,001) e il budding tumorale (OR 7.74, 95% CI 4.47-13.39, P <0.001) erano significativamente associati a metasta-

si linfonodali [104]. Quindi, quando l'invasione profonda della sottomucosa è sospettata o provata, oltre all'escissione della lesione, è necessaria l'asportazione dei linfonodi drenanti loco-regionali, cosa che può essere ottenuta solamente per mezzo della chirurgia.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che i polipi che non abbiano le caratteristiche di invasione profonda della sottomucosa non vengano inviati alla chirurgia senza prima aver consultato un centro di endoscopia esperto per valutare la possibilità di polipectomia/EMR (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

I polipi senza le caratteristiche di invasione profonda della sottomucosa hanno un'alta probabilità di essere rimossi con successo endoscopicamente presso un centro qualificato, e a questi pazienti dovrebbe essere offerta una consulenza per discutere il management endoscopico prima di procedere con la chirurgia [105]. In un recente studio sulla EMR, 36 pazienti con 38 polipi grandi o complessi nei quali la biopsia non aveva dimostrato la presenza di cancro, furono reindirizzati, dal chirurgo colon-rettale che gli aveva originariamente visitati, a consulenza presso un esperto di EMR: il 79% delle lesioni poté essere trattato con successo endoscopicamente e la chirurgia fu evitata nel 71% dei pazienti [106].

2.7 TATUAGGIO DEL COLON: QUALE LESIONI DOVREBBERO ESSERE TATUATE, E QUAL È LA TECNICA MIGLIORE E LA MIGLIORE LOCALIZZAZIONE PER ESEGUIRE IL TATUAGGIO?

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che le lesioni che necessitano di essere localizzate alle successive endoscopie o alle procedure chirurgiche siano tatuate durante la colonscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Il tatuaggio in corso di colonscopia è eseguito per permettere la successiva identificazione, alla colonscopia o alla chirurgia, di lesioni maligne (certe o sospette), dei siti di polipectomia, EMR o ESD, di polipi difficili da ritrovare, di aree displastiche. Tutte queste lesioni, eccetto quelle localizzate nel cieco, adiacenti alla valvola ileo-ciecale, o nel retto basso, dovrebbero essere tatuate.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda come agente tatuante preferito la sospensione sterile di particelle di carbone (**Evidenza di bassa qualità; forte raccomandazione**).

Una varietà di sostanze sono state utilizzate in pas-

sato per eseguire tatuaggi endoscopici, compreso l'inchiostro di India, il blue di metilene, l'indaco carminio ed il verde indo-cianino [107]. Queste furono limitate da alcune difficoltà, compresa la perdita di permanenza, le infezioni dovute alle impurità o la complessa preparazione. È stata messa a punto per il tatuaggio endoscopico una sospensione sterile e biocompatibile, preconfezionata, contenente particelle di carbone estremamente raffinate e purificate (Spot; GI Supply, Camp Hill, Pennsylvania, USA); questa soluzione è maneggevole e sicura [108].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda l'esecuzione di un ponfo con soluzione salina nella sottomucosa prima di eseguire il tatuaggio (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La sospensione sterile di particolato di carbone non è biologicamente inerte ed è stata associata con complicanze cliniche significative [109]. Queste comprendono casi riferiti di peritonite come conseguenza di iniezione trans-murale [107-109, 110] e fibrosi della sottomucosa che rende difficile e pericolosa la EMR o la ESD, generando una concausa alla perforazione endoscopica [109-111]. Inoltre, una scarsa tecnica iniettiva si traduce nel fallimento ad identificare il tatuaggio in corso di chirurgia [110]. Questi rischi possono essere ridotti scegliendo in maniera appropriata la sede del tatuaggio [109, 112, 113], ed eseguendo un ponfo con soluzione salina [110, 114]. Il ponfo con soluzione salina consiste nell'eseguire all'inizio una normale iniezione di soluzione salina per localizzare il piano della sottomucosa ed assicurarsi che si crei un ponfo di sicurezza nella sottomucosa. Una volta che il ponfo si è formato, la siringa con soluzione salina viene sostituita da quella con agente tatuante, e quindi si pratica nuovamente una iniezione. Così facendo, rispetto ad un tatuaggio standard, ci si assicura che il tatuaggio viene eseguito nel piano della sottomucosa, si evita una iniezione trans-murale che può causare una peritonite localizzata, e si permette una più accurata localizzazione in corso di intervento chirurgico [110-114].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che il tatuaggio sia eseguito > 3 cm distalmente (lato anale) alla lesione, con 2 o 3 iniezioni separate ed effettuate a questo livello e su lati opposti del lume, al fine di incrementare la possibilità di localizzazione. Il team endoscopico e chirurgico della stessa istituzione dovrebbe essere d'accordo su una localizzazione standardizzata. I dettagli della procedu-

ra di tatuaggio dovrebbero essere descritti in maniera chiara e documentati da foto nel referto endoscopico, usando una terminologia non ambigua (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La posizione del tatuaggio consigliata a 2-3 cm distalmente (lato anale) alla lesione [109, 112, 113] è ad una distanza adeguata per limitare la probabilità di diffusione involontaria al di sotto della lesione e anche per evitare una iniezione involontaria attraverso la lesione che può causare disseminazione lungo il tragitto dell'ago [109, 112, 115, 116]. Le particelle di carbone possono diffondere in maniera significativa e spesso a distanza inaspettata all'interno della sottomucosa, dato che il ponfo della sottomucosa può appiattirsi ed espandersi lateralmente, potenzialmente diffondendo al di sotto della lesione e provocando la fibrosi della sottomucosa, cosa può limitare la successiva terapia endoscopica. Si raccomanda inoltre che due o tre iniezioni separate vengano eseguite a questo livello di 2 - 3 cm distali dalla lesione (lato anale). Una iniezione dovrebbe essere in linea con la lesione e una dovrebbe essere sul lato opposto del lume. Questo può aumentare la probabilità che il tatuaggio sia visibile alle successive endoscopie o alla chirurgia. È stato raccomandato un volume di tatuaggio di almeno 1,0-1,5ml per ogni sito di iniezione [109, 110]. È stato anche suggerito un volume di 3 ml di sospensione sterile di particolato di carbone se si è sicuri che la punta dell'ago-punta è situato all'interno della sottomucosa.

3. RESEZIONE ENDOSCOPICA DELLA MUCOSA (EMR) DI AMPIE LESIONI AD ESTENSIONE LATERALE ≥20 MM DI DIAMETRO

La EMR prevede l'iniezione di una soluzione nella sottomucosa (SM) per separare la lesione mucosa dalla muscularis propria. In seguito, la lesione può essere resecata con ansa diatermica. Il cuscino sottomucoso riduce teoricamente il rischio di danno termico o meccanico della muscularis propria. Lesioni polipoidi sessili o ad estensione laterale (laterally spreading lesions, LSLs, o laterally spreading tumors, LSTs) ≥20 mm di diametro richiedono tecniche resettive avanzate. Ampi studi prospettici hanno dimostrato che la EMR è sicura ed efficace [4, 63, 117]. Sono disponibili ampie evidenze dell'importanza di alcuni specifici aspetti tecnici che mirano a migliorare la percentuale di resezione completa, riducendo i tassi di recidiva e le complicanze, tra cui la perforazione, il sanguinamento e il dolore post-pro-

cedurale. La resezione endoscopica avanzata richiede un diverso approccio secondo le caratteristiche del paziente e della lesione: l'endoscopista deve valutare attentamente la probabilità che la lesione neoplastica superficiale presenti un'invasione nella SM, i rischi e i benefici delle varie tecniche di resezione e le comorbidità del paziente. Sebbene la EMR sia efficace e sicura per la maggioranza dei LSLs coloretali (piatti/sessili) senza caratteristiche di imaging suggestivi di malattia invasiva, la resezione chirurgica o la dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) possono essere alternative appropriate per le lesioni a rischio più elevato.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda un'attenta valutazione delle lesioni prima dell'EMR per individuare le caratteristiche suggestive di un risultato negativo. Le caratteristiche associate ad una resezione incompleta o alla recidiva includono la dimensione della lesione >40 mm, la posizione a livello della valvola ileocecale, precedenti tentativi resettivi falliti, un livello 4 di score SMSA calcolato in base alla dimensione, morfologia, localizzazione e accessibilità della lesione (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La ampia dimensione della lesione è stata dimostrata variabile predittiva della recidiva o del fallimento della terapia endoscopica in diversi studi [4,55,61,118]. Inoltre, precedenti tentativi di resezione endoscopica sono stati dimostrati associati a un fallimento della resezione successiva. Il non sollevamento (no-lifting) dovuto a precedenti interventi è associato a un fallimento della resezione in un ampio studio prospettico australiano (ACE) (OR 3.75) [60] mentre uno studio statunitense ha identificato i tentativi precedenti di resezione come un fattore di rischio sia per il fallimento di completa resezione (OR 0.081; $P < 0.001$) che per la recidiva (OR 18.8; $P < 0.001$) [119].

La posizione della lesione può essere associata a resezione incompleta. Lesioni sulla valvola ileocecale sono state associate al fallimento della resezione nello studio ACE (OR 2,61) e, sebbene possano ottenersi buoni risultati endoscopici in tale sede, il coinvolgimento dell'ileo o di entrambe le labbra della valvola è associato a recidiva [120]. Altre sedi impegnative sono l'orifizio appendicolare e la giunzione anorettale [121]. I metodi per superare queste difficoltà anatomiche sono stati descritti e studiati prospetticamente [120, 121]. Un accesso difficile alla lesione è stato associato a un fallimento endoscopico nello studio ACE [4] (OR 2.17) e una localizzazione a cavallo delle pliche, in un sigma raccorciato o in localizzazioni peridiverticolari, possono rappresentare altre cause di insuccesso per una resezione completa.

Il sanguinamento post-EMR avviene nel 5%-7% dopo la resezione delle lesioni ≥ 20 mm [122, 123].

I fattori di rischio per l'emorragia includono la localizzazione nel colon prossimale [48, 122, 124] e l'aumento della dimensione, in particolare se ≥ 40 mm [77, 125]. Dai dati derivati dal programma di screening del cancro coloretale Inglese, l'effetto combinato della dimensione e della difficile sede della lesione individuano un rischio previsto di sanguinamento in 1 su 8 [125].

La perforazione è un evento non comune e le meta-analisi mostrano una percentuale complessiva dell'1,4%-1,5% [123, 126]. Pochi studi hanno individuato i fattori di rischio indipendenti per la perforazione per il possibile errore analitico secondario a un ridotto numero di indicatori di esito valutati. In un'ampia serie di casi trattati con polipectomia standard, i fattori di rischio identificati per gli eventi avversi complessivi (combinazione di sanguinamento e perforazione) sono risultati l'inesperienza dell'endoscopista e l'aumento della dimensione della lesione [127-130].

Un metodo semplice per stratificare la complessità delle lesioni, è stato sviluppato da un gruppo di esperti britannici in base alla dimensione, morfologia, localizzazione e accessibilità endoscopica alla lesione (SMSA) [131]. Questo score stratifica le lesioni in quattro livelli di difficoltà di resezione: dal livello 1, più facile, al livello 4, molto difficile. Questo score è stato validato in 220 lesioni ≥ 20 mm ed ha dimostrato una maggiore percentuale di complicanze (8,6% vs. 0%, $P = 0,007$) e una diminuzione delle percentuali di resezione completa (87,5% vs. 97,5%, $P = 0,009$) per le lesioni con livello SMSA 4 rispetto a SMSA 2 e 3 [55]. La classificazione è semplice, considera fattori predittivi di rischio più comuni e può essere utile per la valutazione di lesioni grandi e complesse.

Le lesioni che presentano caratteristiche di rischio elevato che suggeriscono scarsi risultati resettivi possono essere trattati con maggiori garanzie ed efficacia in un centro di riferimento terziario ad alto volume. L'endoscopista deve essere sicuro che le risorse disponibili (personale, attrezzatura, tempo e abilità endoscopica) siano sufficienti per rimuovere in sicurezza l'intera lesione e gestire eventuali eventi avversi. Altrimenti, l'invio ad un centro di cura terziaria dovrebbe essere fortemente considerato [57, 61].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che gli obiettivi dell'EMR siano la resezione completa con ansa diatermica in un numero minimo di frammenti, con margini adeguati e senza necessità di tecniche ablative aggiuntive (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La tecnica di resezione efficace si basa su multipli fattori interdipendenti ma difficili da valutare oggettivamente in quanto richiedono l'intersezione di

una serie di abilità endoscopiche, tra cui una accurata diagnosi ottica, capacità di controllo del corpo e punta dell'endoscopio, efficace tecnica di iniezione, selezione e manipolazione delle anse, corretta valutazione della posizione e caratteristiche morfologiche. Sono disponibili diverse fonti, recensioni tecniche e opinioni di esperti, che possono essere di ausilio [78, 82, 132, 133].

L'escissione completa e sicura richiede spesso adattare l'approccio alla lesione, e le tecniche possono variare leggermente tra i diversi operatori. I fattori connessi con un ridotto rischio di recidiva sono la resezione con ansa in unico frammento o nel minor numero di frammenti possibile e l'assenza di tecniche ablativo termali aggiuntive.

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce per l'EMR di iniettare nella sottomucosa sostanze più viscosi della normale soluzione salina, la cui sicurezza sia dimostrata, come la gelatina succinilata, l'amido idrossietilico o il glicerolo, in quanto il loro utilizzo è associato a risultati tecnici superiori e ad un ridotto tempo procedurale. **(raccomandazione debole, evidenza di qualità elevata).**

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che una colorazione blu biologicamente inerte, come l'indaco carminio, sia incorporata nella soluzione da iniettare nella sottomucosa per facilitare l'identificazione dell'ampiezza del cuscinetto, dei margini della lesione e l'eventuale danno profondo di parete. **(raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata).**

L'iniezione sottomucosa ideale dovrebbe fornire un sollevamento sostenuto, facilitare la resezione en bloc o nel minor numero di frammenti, essere poco costosa, ampiamente disponibile e avere pochi effetti collaterali [134]. La tradizionale soluzione sottomucosa per la EMR è la normale soluzione salina; tuttavia altre soluzioni sono state studiate [135, 136].

La gelatina succinilata (Gelofusina, B. Braun, Crissier, Svizzera) è stata confrontata con la normale soluzione salina in un RCT doppio cieco australiano sulla EMR di lesioni ≥ 20 mm (n=80 pazienti). La gelatina succinilata ha ridotto il numero di frammenti per lesione (3,0 vs. 5,5, $P=0,028$) e ha comportato una riduzione della durata della procedura (12,0 min vs. 24,5 min, $P=0,006$) [137]. La gelatina succinilata non è universalmente disponibile e c'è un rischio teorico di una reazione allergica alle proteine bovine; tuttavia è stata utilizzata in una grande coorte multicentrica di oltre 1000 pazienti senza complicazioni [60].

L'amido idrossietilico (Voluven; Fresenius Kabi Ltd, Runcorn, UK) ha dimostrato, in uno studio control-

lato randomizzato, di migliorare il tempo di sollevamento della mucosa riducendo la necessità di ulteriori iniezioni [138].

Anche l'acido ialuronico è stato dimostrato migliorare la resezione completa e prolungare l'elevazione della mucosa in diversi studi sugli animali e sull'uomo [139-142]. Viene comunemente usato nelle procedure ESD [143]; tuttavia è costoso [144] e non ampiamente disponibile, e questi fattori ne hanno limitato l'utilizzazione. Inoltre, modelli di studio sui topi hanno suggerito che l'acido ialuronico possa avere un potenziale rischio di stimolazione della crescita di tessuto adenomatoso residuo [145].

Il glicerolo è una soluzione ipertonica costituita da 10% glicerina e 5% di fruttosio in soluzione salina normale. In uno studio retrospettivo caso-controllo, l'uso di glicerolo rispetto alla normale soluzione salina ha migliorato il tasso di resezione en bloc [146]. Il glicerolo è ampiamente disponibile e poco costoso in Giappone, ma non è utilizzato estesamente altrove [144].

Altre soluzioni di cristalloidi ipertonici sono state studiate in studi umani e animali. L'idrossipropilmetilcellulosa garantisce un maggiore tempo di sollevamento della mucosa in studi animali [147] e non è inferiore alla normale soluzione salina nell'uomo [148-151]. Le soluzioni di destrosio producono un persistente sollevamento della mucosa [151-153]; tuttavia è stato riportato un danno tissutale negli studi animali, in particolare con concentrazioni superiori al 20% [154]. In uno studio randomizzato a doppio cieco sulla EMR nell'uomo, la sindrome post-polipectomia era significativamente più frequente nei pazienti trattati con iniezione sottomucosa di una soluzione di 50% di destrosio con adrenalina rispetto alla normale salina con adrenalina [151]. Effetti simili sono stati osservati con salina ipertonica [154]. L'iniezione di fibrinogeno e altri prodotti di origine ematica sono stati utilizzati per l'EMR in modelli animali; tuttavia ci sono preoccupazioni riguardo alla contaminazione da parte di patogeni e alla praticità di queste soluzioni [155, 156].

L'inclusione di un colorante biologicamente inerte nella miscela da iniezione facilita l'identificazione dell'ampiezza del cuscinetto, dei margini della lesione e del danno profondo di parete [5, 135]. L'applicazione topica di un colorante può contribuire alla delimitazione di un eventuale danno profondo [157].

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che la EMR en bloc dovrebbe essere limitata a lesioni ≤ 20 mm nel colon e ≤ 25 mm nel retto **(raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa).**

La possibilità di resezione en bloc con EMR di lesioni ≥ 20 mm è riportata nel 16%-48% [60, 61, 79, 158].

Essa è associata a tassi di recidiva inferiori rispetto alla resezione in frammenti multipli negli studi con EMR e ESD [60, 143]. Nessuno studio ha definito la dimensione soglia per la quale la resezione en bloc è insicura, quindi rimane una decisione basata sulla morfologia e sulla localizzazione della lesione. I fattori che limitano la resezione en bloc con EMR sono la dimensione del polipo, la sua sede, la tecnica della EMR e l'esperienza dell'endoscopista [159]. Però, l'aspetto principale deve essere la sicurezza della procedura. Per le lesioni coliche piatte e sessili, la dimensione massima per una EMR en bloc in sicurezza è 15-20 mm se prossimale alla flessura splenica dove il rischio di perforazione è maggiore, e di 20-25 mm se nel sigma e nel retto [160]. Se la resezione en bloc non è possibile, la lesione dovrebbe essere rimossa nel minor numero di frammenti possibile [160]. L'incisione circonferenziale delle lesioni con tecniche ESD (c-EMR, CSI-EMR o EMR-precut) può consentire l'estensione della soglia dimensionale per la resezione en bloc riducendo al tempo stesso il rischio di perforazione [79, 80, 161]. L'impiego di speciali dispositivi come le anse a filo intrecciato può anche aumentare fino al 64% la probabilità di resezione en bloc di lesioni ≥ 20 mm [162]. L'EMR in immersione (underwater) ha dimostrato tassi di resezione en bloc del 55% per le lesioni coloretali di 20-40 mm [163].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda una completa resezione con l'ansa durante l'EMR, poiché le tecniche ablativistiche aggiuntive (come la coagulazione con plasma di argon [APC]) non sono così efficaci e sono associate a una recidiva di adenoma più elevata (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che, se non è possibile ottenere un'escissione completa con ansa, il metodo ottimale per la rimozione aggiuntiva dell'adenoma residuo deve essere ulteriormente studiato (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che se è stata ottenuta una EMR completa, il ruolo dell'ablazione termica adiuvante dei margini di resezione per prevenire la recidiva richiede ulteriori studi (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

L'ablazione a livello dei margini di resezione di una EMR può avere due giustificazioni: 1) trattamento "aggiuntivo", per ablatire il tessuto residuo visibile non

suscettibile di resezione con l'ansa; 2) trattamento "adiuvante" laddove l'ablazione serve per pulire margini sospetti con l'obiettivo di ridurre le recidive.

Due piccoli RCT hanno indagato risultati contrastanti riguardo al trattamento aggiuntivo con APC: uno studio ha mostrato una riduzione rilevante della frequenza di recidiva [164, 165], l'altro non mostrato alcun vantaggio [141]. Non ci sono studi recenti di qualità che esaminino tecniche di ablazione termica adiuvante. Piccoli studi di coorte di bassa qualità hanno esaminato l'efficacia dell'ablazione termica aggiuntiva con APC: tuttavia i risultati non sono conclusivi [85, 166].

Lo studio prospettico ACE (n = 479 pazienti; 514 lesioni; dimensione media 35,6 mm) ha indagato la percentuale di successo della resezione completa con ansa. Quando la resezione completa non era ottenuta, il tessuto residuo era ablatato con APC o con coagulazione soft utilizzando la punta dell'ansa. Fattori predittivi indipendenti di recidiva della lesione includevano le dimensioni della lesione >40 mm (OR 4.37) e l'uso di APC (OR 3.51) [4]. Il ruolo dell'ablazione termica adiuvante sul margine di resezione dopo EMR, sul quale nessun residuo di tessuto adenomatoso sia endoscopicamente visibile a un'ispezione meticolosa, richiede un'ulteriore rigorosa valutazione.

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che quando una lesione neoplastica superficiale appare suscettibile di resezione con EMR, ma non si solleva con l'iniezione sottomucosa, la resezione deve essere eseguita da un endoscopista esperto in un centro terziario (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'obliterazione dello spazio sottomucoso che preclude il sollevamento della lesione con l'iniezione sottomucosa può essere causata da un carcinoma coloretale iniziale, con associata reazione desmoplastica della mucosa che può essere adesa alla sottostante tonaca muscolare propria. Altre cause sono dovute alla fibrosi correlata a: prolasso della lesione polipoidale, tentativi di resezione precedente [119, 167], o reazione tissutale all'iniezione delle particelle del tatuaggio [109]. Il non sollevamento (no-lifting sign) è evidente quando l'iniezione sottomucosa non riesce a sollevare la lesione, ma solleva la mucosa circostante creando un effetto tipo "canyon".

L'iniezione sottomucosa può non essere possibile, risultando un getto di liquido che fuoriesce sotto pressione dalla lesione.

Il no-lifting sign è stato descritto per la prima volta nel 1994 in una serie prospettiva [168] e fu fortemente associato all'invasione sottomucosa (SMI). È stato poi dimostrato che la SMI superficiale (SM1, coinvolgimento della sottomucosa <1000 μm , SM2,

coinvolgimento della sottomucosa <2000 µm) non è strettamente associata con un non sollevamento come la infiltrazione profonda (SM3 con coinvolgimento >2000 µm), poiché la sottostante SM indenne può ancora espandersi [169]. Altri studi hanno dimostrato l'associazione tra no-lifting sign ed invasione SM3 [170, 171]. Kobayashi et al. hanno dimostrato che la valutazione endoscopica con cromo-endoscopia è superiore al no-lifting sign nella stima dell'invasione sottomucosa [171]; quindi una valutazione endoscopica attenta del pattern di superficie e della morfologia è considerata il metodo ottimale per determinare l'invasione, preferibilmente con l'uso della magnificazione e della cromoendoscopia elettronica o con coloranti [172].

La resezione endoscopica basata sull'iniezione e resezione può essere inefficace o incompleta, richiedendo l'uso di ablazione termica aggiuntiva [173] o tecniche di avulsione (a caldo o a freddo) [86, 87] per rimuovere tutto il tessuto visibile. Il tessuto adenomatoso visibile deve essere eliminato completamente prima dell'ablazione. Buoni risultati sono stati segnalati nei centri di riferimento terziario ad alto volume [4, 61, 119] e dagli studi che hanno utilizzato la tecnica della ESD [88].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda il recupero di tutti i frammenti della lesione rimossa con EMR per la valutazione istologica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Sebbene il retino sia solitamente usato per recuperare i frammenti dei polipi dopo polipectomia di lesioni grandi o avvenuta in frammenti multipli, senza compromissione della valutazione patologica [174], una ricerca sistematica della letteratura non fornisce dati su questo aspetto per le LSLs.

4. CONSIDERAZIONI SULL'ATTREZZATURA PER LA POLIPECTOMIA E EMR

4.1 TIPO DI CORRENTE

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce per la polipectomia l'utilizzo di un elettrobisturi controllato da microprocessore (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

Le unità elettrochirurgiche trasformano l'energia da correnti ad alta frequenza (tra 300 kHz e 1MHz) in calore. Quando la corrente elettrochirurgica ad

alta frequenza scorre dal cavo dell'ansa attraverso il tessuto, la corrente ad alta densità produce un forte aumento della temperatura tissutale nel punto di contatto. Le correnti di taglio producono temperature superiori a 100 °C, che portano a ebollizione dell'acqua e successiva rottura cellulare.

Le correnti di coagulazione producono temperature di 70-100 °C, ciò porta alla disidratazione e alla contrazione delle cellule, senza rottura. Con l'uso di correnti miscelate, il rapporto tra cellule tagliate e coagulate può essere variato.

Per la polipectomia è consigliabile utilizzare elettrobisturi a microprocessore automatizzato che consentano il taglio controllato dei tessuti fornendo una miscela appropriata delle correnti di taglio e di coagulazione. Ciò fornisce una corrente di coagulazione sufficiente per massimizzare l'effetto emostatico e minimizzare il rischio di perforazione [175, 176].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda di non utilizzare una corrente di coagulazione a bassa potenza per EMR in quanto causa l'aumento del rischio di sanguinamento post-procedurale (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'uso della corrente diatermica per polipectomia varia secondo il singolo professionista. Un'indagine nordamericana [177] sulla pratica della polipectomia eseguita da quasi 200 endoscopisti ha dimostrato che il 46% preferisce una corrente mista, il 46% una corrente di coagulazione pura, il 3% una corrente di taglio pura e un 4% una varietà di esse. Più recentemente un'indagine israeliana [178] ha mostrato risultati simili, con il 42% che preferisce la corrente di coagulazione pura, il 38% la corrente mista; il 20% una corrente di taglio pura. La corrente di taglio pura è massimamente da evitare a causa del rischio di sanguinamento immediato post-polipectomia [47].

La corrente di coagulazione pura è popolare tra gli endoscopisti per la sua efficacia emostatica; tuttavia, è ben riconosciuto che l'uso prolungato della coagulazione provoca un danno termico profondo [179], aumentando il rischio di perforazione, in particolare nel colon destro. Un ampio studio su circa 1500 polipectomie [180] ha confrontato retrospettivamente gli effetti di una corrente mista e quelli di una corrente di coagulazione pura. I tassi di complicanze complessive erano simili tra i due gruppi. Tuttavia, è stata evidenziata una differenza statisticamente rilevante nel tempo di sanguinamento: per la corrente mista entro 12 ore, e per la corrente di coagulazione pura entro 2-8 giorni. La corrente di coagulazione pura se applicata per eseguire l'EMR di lesioni piatte, soprattutto nel colon destro, è probabile che aumenti il rischio di perforazione ed è meglio evitarla.

L'uso di una corrente elettrochirurgica non control-

lata da un microprocessore è associato ad un sanguinamento post-procedurale clinicamente significativo (OR 2.03; P = 0.038) [122].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda di non usare corrente di taglio pura per la polipectomia di lesioni polipoidi peduncolate per il maggiore rischio di sanguinamento intraprocedurale (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La corrente di taglio pura non è raccomandata per la polipectomia a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento intraprocedurale. Un ampio studio multicentrico coreano [47], con un totale di 9336 polipectomie, ha riscontrato che la polipectomia con corrente di taglio e la resezione a freddo presentavano i più alti tassi (in termini di Odds Ratio o rapporto di probabilità) di sanguinamento immediato postpolipectomia, rispettivamente di 6,95 (95% CI 4,42-10,94) e 7,15 (95% CI 3.13 - 16.36). Un ampio studio retrospettivo [180] ha anche riscontrato che l'emorragia immediata post-polipectomia è stata osservata maggiormente con l'uso di corrente mista mentre il sanguinamento tardivo più frequentemente con la corrente di coagulazione. Una revisione di dati retrospettivi di 4735 polipectomie eseguite utilizzando corrente di taglio pura ha rilevato che il sanguinamento si è verificato nel 3,1% dei pazienti. In questo studio, clip emostatiche erano posizionate in profilassi a discrezione dell'endoscopista ed una percentuale significativa di pazienti (12%) ne furono interessati [181].

La resezione del polipo peduncolato è ottenuta sezionando il peduncolo. La resezione di queste lesioni ha minimo rischio di perforazione perché il peduncolo è lontano dalla parete del colon, ma il peduncolo potrebbe contenere un vaso spesso. La coagulazione inadeguata di tale vaso può provocare sanguinamenti catastrofici. Pertanto, può essere logico utilizzare corrente pura di coagulazione per la resezione di polipi peduncolati. Tuttavia, non esistono dati di alta qualità che confrontino la corrente di coagulazione pura con la corrente controllata da microprocessore per la resezione di polipi peduncolati.

4.2 INSUFFLAZIONE DI ANIDRIDE CARBONICA (CO2)

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce l'uso dell'insufflazione di anidride carbonica (CO2) durante la colonscopia e la polipectomia. (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'anidride carbonica (CO2) è assorbita >100 volte più velocemente dell'aria e può ridurre il disagio del paziente durante e dopo la procedura.

Una meta-analisi di 9 RCTs che coinvolgono 1577 pazienti ha mostrato una riduzione dei pazienti con dolore addominale intraprocedurale nel gruppo CO2 (rischio relativo [RR] 0,77, 95% CI 0,62 - 0,96). L'uso di CO2 riduce anche il dolore post-procedurale immediato a 1 ora (RR 0,26, 95% CI 0,16 - 0,43) e 6 ore (RR 0,36, 0,20-0,64), e il disagio post-procedura a 24 ore (RR 0,53, 0,31 - 0,91), anche se non c'è differenza significativa nel tasso di intubazione del cieco [182].

Un RCT che ha valutato l'impatto dell'insufflazione di CO2 sulla necessità di uso del bagno dopo la colonscopia di screening, ha mostrato che a 2 ore dalla procedura il 30% dei pazienti del gruppo CO2 aveva usato il bagno almeno una volta, rispetto all'83% del gruppo di insufflazione di aria (P <0,001). La durata media di ciascuna visita in bagno è stata anche significativamente più bassa nel gruppo CO2 [183].

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda l'uso dell'insufflazione di CO2 per la EMR (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'EMR è associata a un più elevato rischio di perforazione rispetto alla colonscopia standard.

L'esecuzione di EMR allunga anche il tempo di procedura e la durata dell'insufflazione del gas. Uno studio prospettico su una coorte di pazienti sottoposti a EMR di ampie lesioni coliche ha dimostrato una riduzione del 62% del numero di ricoveri post-procedura quando è stata utilizzata l'insufflazione di CO2 rispetto all'aria (8,9% vs 3,4%, P = 0,01) [184]. L'insufflazione di CO2 è consigliabile nel caso la EMR sia complicata da perforazione, poiché l'uso di CO2 consente più tempo per la gestione della perforazione rispetto all'aria che può comportare una rapida distensione addominale, pneumoperitoneo tensivo, migrazione di gas, dolore e alterazioni emodinamiche.

4.3 TIPO DI ANSA

Sono disponibili dati limitati per il confronto dei diversi tipi di anse. Raccomandiamo che i medici usino anse con le quali hanno familiarità e le cui prestazioni sono note. Le dimensioni dell'ansa devono essere opportunamente selezionate in base alla dimensione e alla morfologia del polipo. Sono disponibili anse in forme diverse (circolari, ovali, esagonali, ecc.) ma non è stato dimostrato alcun beneficio nell'uso di una forma rispetto all'altra. Strutturalmente, le anse sono monofilamento o plurifilamento. Il potenziale vantaggio delle anse monofilamento è che il filo è sottile (<0.4 mm), quindi la densità di corrente è maggiore, la resezione più netta, e un danno diatermico involontario della parete meno probabile. Il potenziale vantaggio delle anse plurifilamento è che il filo è più spesso (0.4-0.5 mm), quindi possono meglio afferrare la superficie

mucosa (a seconda di altre caratteristiche strutturali di cui è dotato il filo) consentendo una più efficace cattura delle lesioni piatte. Tuttavia, queste diverse prestazioni non sono dimostrate ed ESGE raccomanda vivamente di approfondire la ricerca in questo campo.

4.4 POMPA DI LAVAGGIO

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce l'uso di una pompa di lavaggio per un'efficace irrigazione della mucosa e della sede della polipectomia nonché per la gestione del sanguinamento (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

L'uso di pompe peristaltiche può essere molto utile per localizzare la sede di sanguinamento durante la polipectomia o EMR. Il fluido può essere acqua o soluzione salina. Se il getto del fluido viene erogato attraverso un canale dedicato nell'endoscopio (come negli endoscopi più moderni), il canale di lavoro dell'endoscopio è disponibile per i dispositivi emostatici mentre il lavaggio delinea la sede del sanguinamento.

5. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALLA POLIPECTOMIA: DEFINIZIONI E GESTIONE

5.1 SANGUINAMENTO

Un consenso sulla definizione di sanguinamento post-polipectomia è carente. Le definizioni variano in letteratura. Ai fini di queste linee guida sono stati utilizzati due termini: sanguinamento intraprocedurale e post-procedurale. Essi sono definiti come segue:

- sanguinamento intraoperatorio (IPB): sanguinamento durante la procedura che persiste per più di 60 secondi o richiede un intervento endoscopico;
- sanguinamento post-procedurale (PPB): sanguinamento che si verifica dopo la procedura, fino a 30 giorni post-polipectomia, che comporta una prestazione medica non pianificata come visita al reparto di emergenza, ospedalizzazione o reintervento (endoscopico, angiografico o chirurgico).

RACCOMANDAZIONE

Per il sanguinamento intraprocedurale, ESGE raccomanda la coagulazione endoscopica (coagulazione "soft" con la punta dell'ansa o con pinza da coagulazione) o l'emostasi meccanica, con o senza l'uso combinato di iniezione di adrenalina diluita (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'IPB si verifica nel 2,8% dei pazienti sottoposti a polipectomia standard [49] e nell'11,3% dei pazienti

con lesioni ≥ 20 mm trattate con EMR [122] e raramente è grave. La gestione dell'IPB può essere ottenuta con endoclips, pinze da coagulazione e coagulazione "soft" con la punta dell'ansa. È stato dimostrato che la coagulazione "soft" con la punta dell'ansa è un metodo efficace per il controllo dell'IPB [185]. Le pinze da coagulazione sono riservate a casi più gravi [82, 132]. L'irrigazione vigorosa, preferibilmente usando una pompa peristaltica, migliora la visualizzazione e aiuta ad arrestare l'emorragia da piccoli vasi [82, 132]. L'iniezione di adrenalina (1:10.000 o 1:20.000 di diluizione con soluzione salina) può essere utilizzata per ottenere il controllo iniziale del sanguinamento attivo, ma deve essere sempre impiegata in combinazione con un secondo metodo emostatico, meccanico o termico.

IPB che insorge alla rimozione di un polipo peduncolato, può essere gestito con clip o endoloop. Nei casi di IPB massivo immediato, l'ansa può essere usata per ricattare il moncone del peduncolo per un controllo temporaneo dell'emorragia e avere il tempo per la successiva applicazione di clip o endoloop. L'accumulo di un rilevante volume di sangue può nascondere la sede del sanguinamento e rendere difficile l'emostasi. In tal caso, il cambio di decubito del paziente per disporre la sede di sanguinamento in posizione antigravitaria consentirà di visualizzare meglio e trattare il sanguinamento.

Anche la clip over-the-scope (OTSC; Ovesco Endoscopy, Tuebingen, Germania) è stata dimostrata efficace per il controllo dell'IPB refrattario ad altre modalità endoscopiche [186]. Il vantaggio di questo dispositivo è la possibilità di catturare un'area più ampia e un volume maggiore di tessuto rispetto alle endoclips standard through-the-scope; tuttavia è necessario rimuovere l'endoscopio per caricare il dispositivo, ritardando l'emostasi.

RACCOMANDAZIONE

ESGE non raccomanda la chiusura routinaria dell'area di resezione con clips o con altri metodi di profilassi per ridurre il rischio di sanguinamento tardivo per i polipi sessili (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

Un RCT, ha riportato che l'applicazione di clip profilattica non diminuisce il PPB dopo EMR [187]. Tuttavia, in uno studio non controllato retrospettivo di 524 polipi non selezionati ≥ 20 mm, è stata evidenziata una riduzione del rischio di PPB mediante chiusura profilattica dell'area di resezione con clips [188]. Sono necessari altri RCT su questo argomento.

Inoltre, in un altro RCT, la coagulazione endoscopica profilattica di vasi visibili non sanguinanti all'interno dell'area di sezione con pinze di coagulazione dopo ampia EMR con corrente fissa a bassa potenza non ha ridotto l'incidenza di PPB [189].

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che la profilassi meccanica (ad esempio la chiusura con clip dell'area di resezione) potrebbe avere un ruolo dopo la polipectomia o l'EMR in alcuni casi ad alto rischio. Questa decisione deve essere presa in base ai fattori di rischio del paziente (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

I fattori associati all'incidenza del sanguinamento post-procedurale (PPB) sono correlati alle caratteristiche del polipo, quali dimensione, morfologia e sede, o alle condizioni cliniche del paziente come l'età >65 anni, la presenza di ipertensione, le nefropatie, e l'uso di anticoagulanti. Il PPB complica il 6%-7% delle EMR ampie [122]. I dati provenienti da EMR di polipi sessili del colon-retto ≥ 20 mm hanno dimostrato che il PPB era associato alla localizzazione nel colon prossimale, l'uso di corrente erogata da elettrobisturi non controllato da un microprocessore, il verificarsi di IPB e terapia con aspirina [122, 124]. Nello studio di Monaco sulla polipectomia, la dimensione del polipo e la localizzazione nel colon prossimale erano fattori di rischio per eventi avversi come PPB [128]. Una meta-analisi ha dimostrato che il rischio di PPB è significativamente aumentato per i pazienti che usano clopidogrel [190]. L'analisi costo-efficacia per il posizionamento di clip profilattiche dopo la resezione endoscopica dei grandi polipi ha dimostrato che questa strategia sembra essere conveniente nei pazienti in terapia con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti [191]. È quindi possibile considerare la profilassi endoscopica profilattica per prevenire il sanguinamento ritardato nei pazienti che ricevono questo tipo di farmaci [192].

L'uso della profilassi meccanica in alcuni casi ad alto rischio dopo polipectomia standard o EMR deve essere individuato sulla base dei fattori di rischio del paziente o del polipo. È stato recentemente proposto uno score di rischio derivato da dati multicentrici di più di 2000 EMR del colon. Questo score è semplice e conferma in modo indipendente i principali fattori di rischio degli studi precedenti [193], compresa la dimensione della lesione >30 mm, la localizzazione nel colon prossimale e la presenza di comorbidità maggiori. Nuove ricerche riguardanti terapie profilattiche in questo gruppo ad alto rischio sono necessarie.

RACCOMANDAZIONE

I pazienti ricoverati in ospedale con emorragie ritardate, emodinamicamente stabili, senza sanguinamento attivo, possono essere inizialmente gestiti conservativamente. Se è necessario l'intervento, ESGE raccomanda la colonscopia come indagine di prima linea (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Il PPB è una delle cause più comuni di emorragie gastrointestinali inferiori suscettibili di terapia endoscopica [194]. Non tutti i pazienti che presentano PPB richiedono una colonscopia urgente; tuttavia un percorso chiaro per identificarne la necessità non è stato definito. Nessuno studio rilevante è stato condotto ed esistono solo pareri di esperti.

I pazienti che rispondono alle manovre di riequilibrio emo-dinamico devono essere inizialmente osservati [195]. Se il sanguinamento persiste, i pazienti devono ricevere un'adeguata preparazione intestinale e ripetere la colonscopia [196, 197]. Usando un modello decisionale è stato calcolato che una colonscopia tandem per l'identificazione e il trattamento di PPB è vantaggiosa in circa il 22% dei pazienti [198]. In uno studio multicentrico prospettico di lesioni coloniche ≥ 20 mm trattate con EMR, il 55% dei pazienti ha evitato la ripetizione della colonscopia perché il sanguinamento si è arrestato spontaneamente. Quando è stata eseguita la colonscopia, la terapia endoscopica era necessaria solo in 21 dei 27 casi (70%). In conformità a questi dati, è stato proposto un algoritmo per la gestione del rischio di PPB [199].

RACCOMANDAZIONE

Quando il sito di polipectomia è identificato durante la colonscopia per sanguinamento post-procedura, ed è identificato un sanguinamento attivo o altre stimate ad alto rischio di risanguinamento, ESGE consiglia la coagulazione con pinza o una emostasi meccanica, con o senza l'uso combinato di iniezione di adrenalina diluita (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La tecnica ottimale per l'emostasi endoscopica nei casi di PPB attivo o di altre stimate ad alto rischio non è stata identificata. La selezione della tecnica è basata sulla localizzazione e caratteristiche della lesione, sulla preferenza ed esperienza dell'endoscopista e sulla disponibilità del dispositivo. I metodi più comunemente utilizzati sono il posizionamento di clip o la coagulazione con pinza, con o senza l'uso combinato di iniezione di adrenalina [124, 195, 200, 201]. Il posizionamento di clip, con o senza iniezione di adrenalina, può essere superiore alla coagulazione con pinza, in quanto limita le ulteriori lesioni tissutali.

Nell'applicazione di tecniche emostatiche è necessaria precauzione, in quanto sono stati riportati danni transmurali da diatermocoagulazione e perforazioni durante il posizionamento di clip [124]. La legatura elastica endoscopica è stata usata per gestione del PPB nei casi di polipi peduncolati o semipeduncolati [202, 203].

5.2 PREVENZIONE DELLA PERFORAZIONE

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda un'attenta ispezione del difetto post-resezione per identificare le caratteristiche o i fattori di rischio per una perforazione imminente. Laddove siano identificati questi fattori di rischio, occorre eseguire la chiusura con clip (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'analisi accurata del difetto post-resezione è parte critica della polipectomia, in particolare in caso di ampia EMR. Una lesione della muscularis propria dovrebbe essere identificata prima che questa diventi una perforazione franca e il trattamento chirurgico obbligato.

La perforazione a tutto spessore richiede una chiusura immediata endoscopica o chirurgica [204]. L'esame approfondito del tessuto asportato (post-EMR) e dell'area di resezione può rivelare il "segno del bersaglio" ("target sign"): segno di resezione parziale o a tutto spessore della muscularis propria e di perforazione imminente. In questi casi, la chiusura immediata con clip endoscopiche è indicata [5, 205]. L'incorporazione di un colorante blu nella miscela da iniettare nella sottomucosa facilita l'ispezione dell'area di resezione che dovrebbe normalmente apparire come un tappetino blu relativamente omogeneo con intersezione delle fibre sottomucose orientate obliquamente. La cromoendoscopia della sottomucosa è una tecnica semplice ed efficace che aiuta a confermare rapidamente il livello di resezione e può migliorare la rilevazione della perforazione intraprocedurale [157]. Devono essere osservati segni endoscopici quali l'esposizione della muscularis propria, della fibrosi o grasso sottomucoso e questi aspetti devono essere valutati ulteriormente dopo cromoendoscopia topica. Le aree che si colorano poco a causa della fibrosi devono essere chiuse con clip, in quanto non è possibile escludere lesioni della muscolare propria e un rischio di perforazione ritardata [82, 206].

I fattori di rischio per i danni profondi murali includono tentativi di escissione en bloc con ansa per lesioni ≥ 25 mm, displasia di alto grado/cancro precoce e localizzazione nel colon trasverso.

5.3 AUDIT DEGLI EVENTI AVVERSI

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda di fare una revisione o rivalutazione (audit) degli eventi avversi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

I metodi di raccolta di dati sugli eventi avversi secondari a procedure endoscopiche, compresa la polipectomia del colon-retto, non sono uniformi e variano da dati autoriferiti non sistematicamente a dati deri-

vati da registri completi includendo dati provenienti da database e dati endoscopici. Uno studio ha rivelato che i diversi metodi di raccolta dei dati possono portare a differenze fino a 3,1 volte nella frequenza degli eventi avversi [206]. È necessaria una metodologia uniforme per il controllo di eventi avversi immediati e ritardati (fino a 30 giorni) e sono necessari studi sulla completezza dei dati. Una tale metodologia di controllo delle complicazioni della polipectomia è stata descritta nello studio di Monaco [128]. Altre possibilità sono la creazione di banche dati nazionali di eventi avversi, come proposto in Olanda, insieme a programmi sistematici di garanzia della qualità. Inoltre, le linee guida ESGE per la definizione e segnalazione degli eventi avversi dovrebbero essere seguite e il loro uso verificato [205].

Tuttavia, non esistono controlli sistematici riguardanti le complicazioni della polipectomia al di fuori degli studi di ricerca. L'audit dovrebbe contenere: (a) il reporting immediato da parte del servizio di endoscopia; B) intervista telefonica strutturata a 30 giorni del paziente o questionario seguito da contatto telefonico in caso di nessun contatto diretto; (c) collegamento degli ospedali a un database nazionale.

6. GESTIONE APPROPRIATA DEL CAMPIONE ISTOLOGICO: TRATTAMENTO, ANALISI E REFERTO (STANDARD MINIMO DI REFERTAZIONE)

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che i campioni della polipectomia siano messi in contenitori separati, uno per ciascuna lesione. Fattori locali possono avere un ruolo importante sulla fattibilità di questo comportamento. La fissazione del tessuto dovrà avvenire mediante formalina tampognata al 10%. Il patologo dovrebbe misurare le dimensioni di ciascun campione in millimetri (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE suggerisce che le lesioni sessili grandi (≥ 20 mm) rimosse en bloc o lesioni sospette per invasione sottomucosa rimosse in frammenti, dovrebbero essere fissate su sughero per ottimizzare la valutazione istologica (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che i campioni siano tagliati e totalmente inclusi, al fine di identificare i margini profondi e laterali (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'esame istologico dei campioni di resezione ha un ruolo centrale nella gestione dei pazienti sottoposti a polipectomia del colon-retto. La qualità e l'accuratezza della diagnosi istologica influiscono direttamente sulla gestione clinica e sul processo decisionale, che vanno dalla sorveglianza ad ulteriore resezione locale e/o maggiore. Sono state recentemente sviluppate linee guida multidisciplinari per la certificazione della qualità nello screening del cancro del colon-retto da parte di un gruppo di esperti in un progetto coordinato dall'Agencia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) e cofinanziato dal programma di sanità pubblica dell'Unione europea [207]. Il contenuto delle linee guida in ambito anatomopatologico è pubblicato in quattro documenti sia in riviste anatomopatologiche [208, 209] che cliniche [210, 211]. Queste pubblicazioni definiscono l'attuale standard di cura dell'esame patologico sui tessuti della polipectomia in Europa e al di fuori. La seguente sottosezione è una breve sintesi.

6.1 CONSIDERAZIONI TECNICHE

La manipolazione dei campioni è questione importante, poiché procedure di manipolazione e dissezione non corrette possono compromettere la precisione diagnostica. La manipolazione del campione inizia con la rimozione endoscopica e termina con la diagnosi istopatologica e il referto [208, 210]. Si raccomanda che i campioni siano posizionati in contenitori separati, uno per lesione. Ciò aiuta a evitare confusione circa l'esatta posizione della lesione e aumenta l'accuratezza della diagnosi istopatologica evitando diagnosi false di lesioni miste, ad esempio lesioni serrate sessili con displasia. Biopsie della stessa lesione possono essere collocate nello stesso contenitore. La fissazione dovrà essere eseguita mediante tampone di formalina al 10%.

I campioni possono restringersi a causa della fissazione in formalina, quindi le misurazioni prese dopo fissazione possono differire da quelle precedenti [208, 210]. La dimensione è una misura oggettiva importante, meglio eseguita dal patologo. Le misurazioni patologiche sono confrontabili, accurate e semplici da eseguire [210]. La dimensione della lesione deve essere data in millimetri. Se possibile, la dimensione massima deve essere misurata sul vetrino istologico e sul campione intero fissato in formalina solo se la lesione è frammentata o troppo grande [211].

Le lesioni polipoidi devono essere tagliate e totalmente incluse. Le lesioni più piccole possono essere tagliate al centro attraverso il peduncolo, mentre

le lesioni più grandi devono essere tagliate in modo tale da generare una sezione centrale contenente il peduncolo intatto per ulteriori analisi. Poiché il referto deve riportare la completa rimozione di una lesione neoplastica, occorre prestare particolare attenzione alla valutazione del margine di resezione, che dovrebbe essere identificato e descritto (ampio, peduncolato, ecc.) e tagliato tangenzialmente in una cassetta supplementare o in modo tale da consentire una completa valutazione [208, 210].

Si raccomanda che le resezioni delle lesioni sessili o piatte siano fissate (superficie della mucosa verso l'alto), per esempio su un sughero o altro materiale adatto, inserendo aghi alla periferia dei campioni. Gli aghi non devono essere posizionati attraverso la lesione. Dopo fissazione, i campioni sono descritti e tagliati trasversalmente in fette da 3 mm (presentate per la valutazione istologica in cassette sequenzialmente etichettate), consentendo così l'identificazione del coinvolgimento dei margini profondi e laterali. Particolare attenzione deve essere prestata a tutte le aree di ulcerazione o indurimento per segni di invasione [208, 210].

La resezione parziale preclude una valutazione affidabile della completezza della resezione. Quando possibile, l'intera lesione dovrebbe essere fissata per consentire l'esclusione della malignità invasiva.

Si raccomanda di marcare con inchiostro i margini. La distanza dal margine di escissione deve essere riportata in millimetri. Gli orientamenti europei raccomandano che una distanza di 1 mm o inferiore sia considerata come coinvolgimento del margine [208, 210]. Occorre porre l'accento in casi di rimozione incompleta, soprattutto per gli adenomi avanzati e per il cancro precoce. Tre o più livelli dovrebbero essere tagliati attraverso ogni blocco e colorati con ematosilina/eosina [208, 210].

6.2 GRADING DELL'ADENOMA E SEGNALAZIONE DELLA DISPLASIA CITOLOGICA

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda di esprimere il grading degli adenomi/neoplasie, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO), in lesioni con displasia di basso ed alto grado (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che per gli adenomi ed i polipi sessili serrati deve essere riportata la displasia citologica quando è presente (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

7. DIAGNOSI DELLE LESIONI NELLA SEQUENZA DI CARCINOMA ADENOMA

7.1 TIPI DI LESIONI

L'adenoma coloretale è definito come una lesione nel colon o retto contenente una inequivocabile neoplasia (intra)epiteliale (displasia) [212]. La classificazione degli adenomi dovrebbe includere la classificazione di Vienna rivisitata per applicare due livelli: neoplasia di basso ed alto grado. Questo sistema intende minimizzare la variazione intraobserver e interobserver e facilitare la gestione delle lesioni endoscopiche rilevate migliorando la correlazione tra l'istopatologia della biopsia e dei frammenti della resezione.

La maggior parte degli adenomi sono <10 mm e presentano architettura tubulare. L'architettura villosa è definita come proiezioni arborescenti o digitiformi dell'epitelio sovrastante una piccola quantità di lamina propria. Gli adenomi tubulo-villosi sono definiti da un misto di strutture tubulari e villose, con percentuali arbitrarie in diversi studi, tipicamente con una componente villosa variabile dal 25% al 75%. La graduazione della neoplasia è effettuata valutando il grado di complessità architettonica, l'estensione della stratificazione nucleare e la gravità della anomala morfologia nucleare [213].

Circa un terzo dei tumori del colon-retto si sviluppa da lesioni serrate, gruppo eterogeneo di lesioni caratterizzato morfologicamente da un'architettura seghettata (segata o stellata) dello scomparto epiteliale. I polipi iperplastici, gli adenomi/polipi sessili serrati e gli adenomi serrati tradizionali appartengono a questo gruppo [213]. I polipi iperplastici sono molto comuni, rappresentano il 70%-95% di tutte le lesioni serrate, ed il 25%-30% dei polipi resecati [214, 215]. Essi sono in genere piccoli polipi (<5 mm) non displastici nel colon sinistro, in particolare nel sigma e retto, solo raramente nel colon destro [213 - 215]. Gli adenomi/polipi serrati sessili sono più frequentemente nel colon destro (75%), rappresentando circa il 5%-25% di tutte le lesioni serrate [213, 216]. La loro dimensione è più grande di quella dei polipi iperplastici: più della metà delle lesioni misurano rispettivamente >5 mm e 15%-20% delle lesioni >10 mm. Possono svilupparsi de novo o da polipi iperplastici preesistenti. All'esame istologico, gli adenomi o polipi serrati sessili mostrano una cripta con architettura distorta, con iperseghettatura, spesso alla base delle cripte, e con cripte dilatate, ripiene di muco, a forma di L (stivale) o di T (ancora) [214 - 219]. Gli adenomi/polipi serrati sessili non complicati non sono displastici, ma possono acquisire franca displasia durante la progressione del tumore, spesso in combinazione con la metilazione del gene promoter hMLH1 [213 - 215, 217].

Gli adenomi serrati tradizionali sono rari, e rappre-

sentano solo l'1% dei polipi coloretali. Essi prevalgono nel colon sinistro. Sono spesso polipoidi o peduncolati, ma possono essere anche sessili, prevalentemente nel colon destro [220, 221].

Il cancro coloretale precoce è definito come un adenocarcinoma che invade ma non supera la sottomucosa [212]. Il termine "polipo maligno" si riferisce ad un adenoma che appare benigno endoscopicamente, ma che mostra all'esame istologico un'invasione che supera la muscolaris mucosae e invade la submucosa. Un polipo maligno è quindi un carcinoma precoce. I polipi maligni rappresentano lo 0,75%-5,6% dei polipi coloretali rimossi nella normale pratica endoscopica [102].

La gestione del paziente dopo la rimozione endoscopica di un polipo maligno è difficile per il rischio potenziale del residuo tumorale a livello di parete e/o di cancro metastatico nei linfonodi regionali. La profondità dell'invasione nella sottomucosa, valutata secondo la classificazione Haggitt [17, 102] (per le lesioni peduncolate), la classificazione Kikuchi [222] (per lesioni non polipoidi) o mediante misura diretta (in micron dalla linea della muscolaris mucosae), è associata a diverso rischio di diffusione linfonodale regionale. L'angioinvasione, in particolare l'invasione linfatica, la scarsa differenziazione o alto grado di displasia del tumore e la positività del margine di resezione sono altri fattori di rischio [223, 224]. La valutazione combinata di queste caratteristiche aumenta l'accuratezza della previsione del rischio [102, 225, 226] e consente la stratificazione dei pazienti in gruppi a basso rischio e ad alto rischio [102, 227, 228].

7.2 RISULTATI ISTOLOGICI CHE RICHIEDONO SUCCESSIVE AZIONI

RACCOMANDAZIONE

ESGE raccomanda che qualora fosse presente una invasione della sottomucosa, deve essere misurata e riportata la profondità di invasione come gli altri fattori di rischio quali la scarsa differenziazione neoplastica, l'invasione linfovascolare ed il budding tumorale. Le distanze del tumore dal margine di resezione verticale/profondo e da quello laterale/orizzontale devono essere misurate e riportate (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

RACCOMANDAZIONE

La revisione di un secondo patologo esperto è raccomandata in caso di lesioni con caratteristiche di rischio elevato (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

La resezione endoscopica è cura efficace per le lesioni coloretali confinate alla mucosa. L'invasione oltre

la muscolaris mucosae nella sottomucosa identifica una neoplasia T1. La resezione endoscopica completa di una lesione T1 è facilmente realizzabile; tuttavia anche se completamente asportato, il cancro T1 è associato a rischio di metastasi linfonodali (LNM) che, se presente, ha un impatto significativo sulla sopravvivenza e la cura. La sopravvivenza a 5 anni in un cancro T1 senza LNM (stadio I) è >95%, mentre in un cancro T1 con qualsiasi LNM (stadio III) la sopravvivenza complessiva a 5 anni si riduce al 68,4%-87,6% [229]. La chirurgia e la linfadenectomia sono essenziali nei pazienti con sospetta LNM per completare la stadiazione della neoplasia e migliorare i risultati.

LNM sono presenti in una minoranza di tumori T1 (6,3%-17,6%); quindi la maggioranza dei pazienti può essere curata solo dalla resezione endoscopica. Sebbene definitivo, l'intervento chirurgico per il cancro del colon-retto è costoso, invasivo e può essere associato a morbilità e mortalità significative [66, 230]. La stratificazione del rischio delle lesioni T1 è quindi importante per individuare i pazienti a basso rischio di LNM che possono evitare in modo sicuro la chirurgia. C'è un gran numero di studi che mira ad identificare i fattori di rischio di LNM; tuttavia la maggioranza degli studi è basata sull'analisi retrospettiva di un piccolo campione. Molti studi sono limitati a tumori resecati chirurgicamente, potenzialmente polarizzando i risultati verso lesioni più grandi e di grado più avanzato. I fattori di rischio più comuni per LNM sono la profondità di invasione verticale (invasione sottomucosa >1000 µm per lesioni piatte o sessili e Haggitt livello 4 per lesioni peduncolate), l'invasione linfovaskolare, la scarsa differenziazione del tumore, il budding neoplastico ed un margine di resezione positivo. Non ci sono variabili cliniche o del paziente che siano affidabilmente associate a un rischio di LNM, a parte la localizzazione della lesione nel retto [224].

7.3 PROFONDITÀ DI INVASIONE SOTTOMUCOSA

I metodi per classificare l'entità dell'invasione sottomucosa variano secondo la morfologia del polipo e sono soggetti a variazioni interobserver. I metodi di classificazione più consolidati sono i livelli Haggitt [102] per lesioni peduncolate e livelli Kikuchi [222] per lesioni piatte o sessili. La classificazione Haggitt divide il polipo in cinque zone. Il livello 0 è una malattia non invasiva che non attraversa la muscolaris mucosae. I livelli 1-4 descrivono il coinvolgimento progressivo di testa, peduncolo e profondità di invasione della sottomucosa nel peduncolo. In una piccola serie (n=129), Haggitt et al. hanno dimostrato che il livello più profondo di invasione (livello 4) è associato a LNM o a morte per cancro del colon-retto [102]. La classificazione è ampiamente adottata, e la resezione endoscopica di lesioni con livello di invasione 1-3 è dimostrata essere associata ad un basso

rischio di LNM [103, 231]. Tuttavia, gli studi hanno descritto una positività di LNM del 6,2%-8,0% per polipi con invasione di livello 3 [232]. La valutazione patologica dei livelli di Haggitt può essere pregiudicata da danneggiamenti nella manipolazione endoscopica e da artefatti da diatermocoagulazione durante la rimozione; da coartazione da fissazione, e da un subottimale orientamento del tessuto dovuto al piano di sezione.

Per lesioni nonpolipoidi, la profondità dell'invasione sottomucosa può essere classificata usando il sistema Kikuchi. Kikuchi et al. hanno adattato uno schema esistente in cui sm1, sm2 e sm3 rappresentano rispettivamente i terzi superiore, medio e inferiore della submucosa [14]. I rischi di LNM sono 0-3% per l'invasione sm1, 8%-10% per sm2 e 23%-25% per sm3 [222, 233]. La classificazione sm 1-3 non può essere applicata in caso di resezione endoscopica in quanto la muscolaris propria non è inclusa. Di conseguenza, alcuni autori hanno proposto di utilizzare una misurazione della distanza di invasione dalla muscolaris mucosae. Ueno et al. hanno descritto un rischio elevato di LNM quando l'invasione si estende più di 2000 µm oltre la muscolaris mucosae (2.5% vs. 18.2%) o quando la ampiezza di invasione è >4000 µm (3.9% vs. 17.1%) [225]. In uno studio retrospettivo Inglese, anche la larghezza di invasione (>11,5 mm) e l'area sono stati considerati fattori di rischio per LNM all'analisi multivariata con aggiustamenti per altri fattori di rischio (grado di differenziazione, invasione linfatica e vascolare) [234]. Quattro meta-analisi hanno dimostrato che l'invasione >1000 µm è un fattore di rischio per LNM, anche se tutti e quattro gli studi sottolineano le piccole dimensioni del campione, l'eterogeneità e la natura retrospettiva dei dati [104, 224, 235, 236].

7.4 INVASIONE LINFOVASCOLARE

La maggioranza degli studi che esaminano i fattori istologici di rischio per LNM indicano l'importanza dell'invasione linfatica o vascolare. Cinque meta-analisi hanno dimostrato che l'invasione linfatica o linfovaskolare è una delle variabili di rischio più importanti per LNM [104, 224, 235-237].

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per lesioni T1, l'invasione linfatica è riportata nel 27%-31% e circa il 27% di questi pazienti ha LNM. L'invasione vascolare, se riportata separatamente, si osserva nel 19% con LNM nel 21%-24% [224, 235]. Può essere difficile rilevare l'invasione linfatica mediante microscopia ottica standard per artefatti da retrazione che creano spazi artificiali che circondano i nidi tumorali e che imitano un canale linfatico. L'uso dell'immunoistochimica con anticorpo anti-umano podoplanin (D2-40) può migliorare la capacità di rilevare e caratterizzare l'invasione linfatica [238]. Una meta-analisi ha mostrato che i fattori istologici predittivi più importanti per LNM sono l'invasione

linfatica identificata da un anticorpo anti-umano podoplaninico (OR 5.19, 95% CI 3.31 - 8.15, P = 0.01) e il budding tumorale (OR 7.45, 95% CI 4,27 - 13,02; P = 0,0077) [237]. Marcatori immunoistochimici come il D2-40 non sono in uso diffuso.

7.5 DIFFERENZIAZIONE DEL TUMORE

Il grading del cancro coloretale deve seguire la classificazione dell'WHO e i tumori sono classificati come ben differenziati (>95% di formazione delle ghiandole), moderatamente differenziati (formazione di ghiandole nel 50%-95%) o poco differenziati (formazione di ghiandole <50%). I carcinomi possono essere eterogenei e il tumore deve essere classificato secondo la componente meno differenziata. L'accordo tra i patologi nella classificazione dell'adenocarcinoma coloretale è solo discreto, quindi si suggerisce l'uso standard delle categorie di alto e basso grado [239]. I tumori di alto grado o scarsamente differenziati sono associati a LNM e a malattia residua di parete dopo la resezione endoscopica.

In un'analisi aggregata di studi retrospettivi, Hassan et al. hanno riportato una scarsa differenziazione in 116/1612 polipi (7,2%) [227].

Nei pazienti con scarsa differenziazione, LNM sono presenti nel 23% rispetto al 7% delle lesioni ben differenziate. Inoltre, la scarsa differenziazione è associata a metastasi ematogene e mortalità.

Una meta-analisi sul cancro precoce del colon-retto a morfologia sessile ha mostrato un RR di 8,19 (95% CI 4,65 - 14,43) per LNM in lesioni scarsamente differenziate rispetto a quelle ben differenziate e di 3,48 (95% CI 2,08-5,81) in lesioni scarsamente differenziate rispetto a quelle moderatamente differenziate [236]. Due altre meta-analisi su studi più eterogenei hanno confermato quest'associazione di LNM con una scarsa differenziazione con RRs di 5,60 (95% CI 2,90 - 10,82; P <0,001) [104] e 4,8 (95% CI 3,3-6,9; P <0,001) [224].

7.6 BUDDING TUMORALE

Il budding corrisponde alla presenza di singole cellule o piccoli gruppi di cellule sparse all'interno dello stroma nell'avanguardia dell'invasione. Diversi studi hanno identificato questa caratteristica come fattore di rischio per LNM [240, 241] ed è associata all'invasione venosa e linfatica [242] così come con i peggiori risultati clinici [243] del carcinoma colo-rettale. Nei tumori precoci del colon-retto, il budding è riportato principalmente in studi Giapponesi. La sua valutazione soffre di una mancanza di criteri internazionali standardizzati.

Di solito, il budding è descritto come presente o assente o graduato. Nonostante questa mancanza di conformità, il budding (alto grado) è associato in modo affidabile con LNM ed è considerato un importante fattore predittivo indipendente di LNM in cinque meta-analisi [104, 224, 235-237]. Sono ne-

cessari studi prospettici e una definizione condivisa di budding per l'inclusione di questa variabile nel referto istopatologico standard del tumore T1.

7.7 MARGINE DI RESEZIONE

Il coinvolgimento del margine di resezione profondo è associato con tumore residuo, metastasi ematogena e mortalità [225, 227, 244]. Il coinvolgimento del margine deve essere riportato sistematicamente dal patologo ed il tessuto privo di tumore dal margine di resezione deve essere descritto e misurato in millimetri. Non esiste una definizione generalmente accettata ed un margine positivo è definito in modo eterogeneo come cancro nel margine diatermico, entro un campo ad alto ingrandimento del margine, [225, 245, 246], a 0,1 mm o meno dal margine [247], 1 mm o meno dal margine [248, 249], o 2 mm o meno dal margine [250, 251]. Il tumore residuo o la recidiva è <2% se il margine di resezione libero è >1 mm in assenza di altre caratteristiche istologiche sfavorevoli [223, 247, 252, 253]. Cunningham et al. hanno riportato che in assenza di fattori sfavorevoli, il 16,6% dei polipi con margine libero ≤1 mm ha presentato malattia residua all'intervento chirurgico [254]. Cooper et al. hanno mostrato in uno studio monocentrico retrospettivo che nei pazienti senza fattori di rischio, ma in cui il margine libero era ≤1 mm, il 19,4% aveva un esito negativo (recidiva endoscopica, tumore nel campione chirurgico o LNM). Al contrario, non esistevano risultati negativi nei pazienti a basso rischio con margini liberi >1 mm [249]. I margini di resezione di >2 mm sono associati a basse percentuali di recidiva [251]. Tuttavia l'inclusione di un margine di <2 mm come un fattore di rischio sfavorevole può provocare il sovra trattamento delle lesioni se in assenza di altri fattori di rischio [255]. Il coinvolgimento inequivocabile del margine profondo è sicuramente un fattore di rischio sfavorevole e occorre un'altra resezione (resezione chirurgica o microchirurgia endoscopica transanale [TEMS]) a seconda della localizzazione del tumore e le comorbidità del paziente. Un margine libero ≤1mm è associato a risultati simili a un coinvolgimento chiaro del margine e un margine libero >1 mm sembra utile nella definizione di pazienti con basso rischio. Altre linee guida europee attualmente indicano che un margine libero ≤1 mm equivale al coinvolgimento del margine [256, 257].

7.8 VALUTAZIONE DEL RISCHIO COMBINATO

Diversi fattori di rischio sono stati stabiliti come indicativi di alto rischio di LNM o malattia residua in lesioni resecate endoscopicamente con focolai di malignità. Questi fattori includono l'invasione profonda della sottomucosa (>1000 µm per le lesioni piatte o sessile e Haggitt livello 4 per le lesioni peduncolate), l'invasione linfovaskolare, la scarsa differenziazione tumorale, il budding tumorale e un margine di resezione positivo. Di conseguenza, tutti questi fattori

dovrebbero essere riportati nel referto patologico per fornire ai clinici una stima del rischio e consentire la discussione della gestione in un contesto multidisciplinare e con il paziente [256].

La combinazione di fattori di rischio è importante, perché l'assenza di caratteristiche ad alto rischio identifica un gruppo di pazienti a "basso rischio". I pazienti nel gruppo a basso rischio possono avere un piccolo rischio di LNM e dovrebbero essere inseriti in follow-up.

8. CONCLUSIONI

Queste linee guida ESGE affrontano in modo completo le aree critiche nella valutazione e gestione delle lesioni coloretali. La polipectomia è tra le più importanti abilità della colonscopia. La capacità di eseguire una polipectomia completa e sicura permette di fornire un significativo beneficio ai pazienti. La padronanza della tecnica di polipectomia di base e la comprensione delle questioni coinvolte nella polipectomia avanzata dovrebbero essere obiettivi di tutti i colonoscopisti.

I vari argomenti trattati in queste linee guida sulla polipectomia e EMR comprendono la classificazione dei polipi coloretali, gli approcci ottimali basati sulle evidenze per i polipi di tutte le dimensioni e morfologia, il tatuaggio, una guida per una EMR efficace e sicura dei polipi sessili di grandi dimensioni, il ruolo di una diagnostica avanzata, e i criteri secondo i quali identificare le lesioni che richiedono il coinvolgimento di centri specializzati o interventi più complessi come ESD o chirurgia. Sono inoltre discussi aspetti

tecnici relativi alle apparecchiature e dispositivi ausiliari per ottimizzare la polipectomia. Le linee guida definiscono gli eventi avversi principali intra e post-polipectomia, la gestione raccomandata e la necessità di verificare i risultati per monitorare la qualità e la sicurezza della polipectomia e dell'EMR. Infine, sono discusse le linee guida per la valutazione istologica dei campioni di polipectomia e sono fornite raccomandazioni pratiche per le caratteristiche istologiche ad alto rischio. In queste linee guida sono evidenziate le aree che richiedono ulteriori ricerche per rispondere a domande critiche, fornendo indicazioni ai ricercatori per progettare ulteriori studi. Saremo lieti dell'opportunità di integrare i risultati di tali studi negli aggiornamenti di questa linea guida negli anni a venire.

Le linee guida ESGE rappresentano un consenso delle migliori pratiche basate sulle evidenze disponibili al momento della preparazione. Possono non essere applicabili in tutte le situazioni e dovrebbero essere interpretate in condizioni cliniche specifiche e in base alla disponibilità delle risorse. Potranno essere necessari altri studi clinici controllati per chiarire gli aspetti degli statements e una revisione può essere necessaria quando saranno disponibili nuovi dati. La considerazione clinica può giustificare un percorso di azione diverso da queste raccomandazioni. Le linee guida ESGE sono destinate a essere un dispositivo educativo per fornire informazioni che possono aiutare gli endoscopisti nella terapia dei pazienti. Non sono una serie di regole e non devono essere interpretate per stabilire uno standard giuridico di cura o incoraggiare, sostenere, richiedere o scoraggiare un particolare trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. ZAUBER AG, WINAWER SJ, O'BRIEN MJ ET AL. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687 – 696.
2. BRETTHAUER M, KAMINSKI MF, LOBERG M ET AL. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 894 – 902.
3. BRENNER H, STOCK C, HOFFMEISTER M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
4. MOSS A, BOURKE MJ, WILLIAMS SJ ET AL. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 1909– 1918.
5. SWAN MP, BOURKE MJ, MOSS A ET AL. The target sign: an endoscopic marker for the resection of the muscularis propria and potential perforation during colonic endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 79 – 85.
6. BRITTO-ARIAS M, WALDMANN E, JESCHEK P ET AL. Forceps versus snare polypectomies in colorectal cancer screening: are we adhering to the guidelines? *Endoscopy* 2015; 47: 898 – 902.
7. VEITCH AM, VANBIERVLIEET G, GERSHLICK AH ET AL. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 385 – 402.
8. HASSAN C, QUINTERO E, DUMONCEAU JM ET AL. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842 – 851.
9. REMBACKEN B, HASSAN C, RIEMANN JF ET AL. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957 – 968.
10. ATKINS D, BEST D, BRISS PA ET AL. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
11. DUMONCEAU JM, HASSAN C, RIPHAUS A ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Development Policy. *Endoscopy* 2012; 44: 626 – 629.
12. [ANONYMOUS] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3 – 43.
13. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570 – 578.
14. KUDO S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455 – 461.
15. BIANCO MA, CIPOLLETTA L, ROTONDANO G ET AL. Prevalence of nonpolypoid colorectal neoplasia: an Italian multicenter observational study. *Endoscopy* 2010; 42: 279 – 285.
16. SAITOH Y, OBARA T, WATARI J ET AL. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 362–370.
17. URAOKA T, SAITO Y, MATSUDA T ET AL. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592 – 1597.
18. POHL H, SRIVASTAVA A, BENSEN SP ET AL. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74 – 80.e71.
19. VAN DOORN SC, HAZEWINKEL Y, EAST JE ET AL. Polyp morphology: an interobserver evaluation for the Paris classification among international experts. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 180 – 187.
20. KUDO SE, LAMBERT R, ALLEN JI ET AL. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: S3 – 47.
21. LAMBERT R, KUDO S, VIETH M ET AL. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1182 – 1199.
22. KAMIŃSKI MF, HASSAN C, BISSCHOPS R ET AL. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: DOI: 10.1055/s-0034–1365348.
23. REX DK, KAHN C, O'BRIEN M ET AL. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 419 – 422.
24. ABU DAYYEH BK, THOSANI N, KONDA V. ASGE Technology Committee. et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 502.e501– 502.e516.
25. BASFORD P, LONGCROFT-WHEATON G, BHANDARI P. ASGE Technology Committee reviews on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps, and high-definition and highmagnification endoscopes. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1139 – 1140.

26. DAYYEH BA, BANERJEE S. Response. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1140 – 1141.
27. LEE CK, SHIMJJ, JANG JY. Cold snare polypectomy vs. cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1593 – 1600.
28. KIM JS, LEE BI, CHOI H ET AL. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 741 – 747.
29. EFTHYMIU M, TAYLOR AC, DESMOND PV ET AL. Biopsy forceps is inadequate for the resection of diminutive polyps. *Endoscopy* 2011; 43: 312 – 316.
30. JUNG YS, PARK JH, KIM HJ ET AL. Complete biopsy resection of diminutive polyps. *Endoscopy* 2013; 45: 1024 – 1029.
31. ASLAN F, CEKIC C, CAMCI M ET AL. What is the most accurate method for the treatment of diminutive colonic polyps? Standard versus jumbo forceps polypectomy *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e621.
32. PELUSO F, GOLDNER F. Follow-up of hot biopsy forceps treatment of diminutive colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 604 – 606.
33. PASPATIS GA, VARDAS E, CHARONITI I ET AL. Bipolar electrocoagulation vs conventional monopolar hot biopsy forceps in the endoscopic treatment of diminutive rectal adenomas. *Colorectal Dis* 2005; 7: 138 – 142.
34. YASAR B, KAYADIBI H, ABUT E ET AL. The histological quality and adequacy of diminutive colorectal polyps resected using jumbo versus hot biopsy forceps. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 217 – 225.
35. WESTON AP, CAMPBELL DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 24 – 28.
36. SAVIDES TJ, SEE JA, JENSEN DM ET AL. Randomized controlled study of injury in the canine right colon from simultaneous biopsy and coagulation with different hot biopsy forceps. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 573 – 578.
37. METZ AJ, MOSS A, MCLEOD D ET AL. A blinded comparison of the safety and efficacy of hot biopsy forceps electrocauterization and conventional snare polypectomy for diminutive colonic polypectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 484 – 490.
38. POHL H, SRIVASTAVA A, BENSEN SP ET AL. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74 – 80 e71.
39. HORIUCHI A, NAKAYAMA Y, KAJIYAMA M ET AL. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 417 – 423.
40. PASPATIS GA, TRIBONIAS G, KONSTANTINIDIS K ET AL. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps. *Colorectal Dis* 2011; 13: e345 – 348.
41. ICHISE Y, HORIUCHI A, NAKAYAMA Y ET AL. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion* 2011; 84: 78 – 81.
42. VOIOSU TA, MARGARIT C, RIMBAS M ET AL. Polypectomy practices in a real life setting. Do we do enough for our patients? A review of 1061 colonoscopies *Rom J Intern Med* 2011; 49: 257 – 265.
43. MUNIRAJ T, SAHAKIAN A, CIARLEGLIO MM ET AL. Cold snare polypectomy for large sessile colonic polyps: a single-center experience. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 175959.
44. AUGUSTO BARROS R, MONTEVERDE MJ, FEDERICO BARROS R ET AL. Safety and efficacy of cold snare resection of non-polypoid colorectal lesions (0-IIa and 0-IIb). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; 44: 27 – 32.
45. DOBROWOLSKI S, DOBOSZ M, BABICKI A ET AL. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1004 – 1009.
46. WATABE H, YAMAJI Y, OKAMOTO M ET AL. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 73 – 78.
47. KIM HS, KIM TI, KIM WH ET AL. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1333 – 1341.
48. BUDDINGH KT, HERNGREEN T, HARINGSMA J ET AL. Location in the right hemi-colon is an independent risk factor for delayed post-polypectomy hemorrhage: a multi-center case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1119 – 1124.
49. DI GIORGIO P, DE LUCA L, CALCAGNO G ET AL. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2004; 36: 860 – 863.
50. IISHI H, TATSUTA M, NARAHARA H ET AL. Endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps using a detachable snare. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 594 – 597.
51. DOBROWOLSKI S, DOBOSZ M, BABICKI A ET AL. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18: 990 – 993.
52. LEE SH, CHUNG IK, KIM SJ ET AL. Comparison of postpolypectomy bleeding between epinephrine and saline submucosal injection for large colon polyps by conventional polypectomy: a prospective randomized, multicenter study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2973 – 2977.

53. PASPATIS GA, PARASKEVA K, THEODOROPOULOU A ET AL. A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2805; quiz 2913.
54. KOUKLAKIS G, MPOUMPONARIS A, GATOPOULOU A ET AL. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2009; 23: 2732 – 2737.
55. LONGCROFT-WHEATON G, DUKU M, MEAD R ET AL. Risk stratification system for evaluation of complex polyps can predict outcomes of endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 960 – 966.
56. NANDA KS, TUTTICCI N, BURGESS NG ET AL. Endoscopic mucosal resection of laterally spreading lesions involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy* 2015; 47: 710 – 718.
57. SWAN MP, BOURKE MJ, ALEXANDER S ET AL. Large refractory colonic polyps: is it time to change our practice? A prospective study of the clinical and economic impact of a tertiary referral colonic mucosal resection and polypectomy service (with videos) *Gastrointest Endosc.* 2009; 70: 1128 – 1136.
58. KAO KT, GIAP AQ, ABBAS MA. Endoscopic excision of large colorectal polyps as a viable alternative to surgical resection. *Arch Surg* 2011; 146: 690 – 696.
59. CHURCH JM. Experience in the endoscopic management of large colonic polyps. *ANZ J Surg* 2003; 73: 988 – 995.
60. MOSS A, WILLIAMS SJ, HOURIGAN LF ET AL. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015; 64: 57 – 65.
61. BUCHNER AM, GUARNER-ARGENTE C, GINSBERG GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 255 – 263.
62. BROOKER JC, SAUNDERS BP, SHAH SG ET AL. Endoscopic resection of large sessile colonic polyps by specialist and non-specialist endoscopists. *Br J Surg* 2002; 89: 1020 – 1024.
63. CONIO M, REPICI A, DEMARQUAY JF ET AL. EMR of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 234 – 241.
64. BINMOELLER KF, WEILERT F, SHAH J ET AL. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086 – 1091.
65. JAYANNA M, BURGESS NG, SINGH R ET AL. Cost analysis of endoscopic mucosal resection vs surgery for large laterally spreading colorectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 271 – 278.e271–272.
66. AHLENSTIEL G, HOURIGAN LF, BROWN G ET AL. Actual endoscopic versus predicted surgical mortality for treatment of advanced mucosal neoplasia of the colon. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 668 – 676.
67. KESWANI RN, LAW R, CIOLINO JD ET AL. Adverse events after surgery for benign colon polyps are common and associated with increased length of stay and costs. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 296– 303.e1.
68. MOSS A, NALANKILLI K. Completing the circle of informed consent for EMR versus surgery for nonmalignant large or complex colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 304 – 306.
69. LEE EY, BOURKE MJ. Endoscopic mucosal resection should be the firstline treatment for large laterally spreading colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2016; 64: 326 – 328.
70. PIMENTEL-NUNES P, DINIS-RIBEIRO M, PONCHON T ET AL. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829 – 854.
71. REPICI A, PELLICANO R, STRANGIO G ET AL. Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1502 – 1515.
72. NIIMI K, FUJISHIRO M, KODASHIMA S ET AL. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42: 723 – 729.
73. REPICI A, HASSAN C, DE PAULA PESSOA D ET AL. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012; 44: 137 – 150.
74. HONG YM, KIM HW, PARK SB ET AL. Endoscopic mucosal resection with circumferential incision for the treatment of large sessile polyps and laterally spreading tumors of the colorectum. *Clin Endosc* 2015; 48: 52 – 58.
75. KIM HG, THOSANI N, BANERJEE S ET AL. Underwater endoscopic mucosal resection for recurrences after previous piecemeal resection of colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1094 – 1102.
76. MASI E, VIALE E, NOTARISTEFANO C ET AL. Endoscopic mucosal resection in high- and low-volume centers: a prospective multicentric study. *Surg Endosc* 2013; 27: 3799 – 3805.
77. KIM HH, KIM JH, PARK SJ ET AL. Risk factors for incomplete resection and complications in endoscopic mucosal resection for lateral spreading tumors. *Dig Endosc* 2012; 24: 259 – 266.
78. TANAKA S, OKA S, CHAYAMA K ET AL. Knack and practical technique of colonoscopic treatment focused on endoscopic mucosal resection using snare. *Dig Endosc* 2009; 21: (Suppl. 01): S38 – 42.

79. LEE EJ, LEE JB, LEE SH ET AL. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection-precutting, and endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2012; 26: 2220 – 2230.
80. SAKAMOTO T, MATSUDA T, NAKAJIMA T ET AL. Efficacy of endoscopic mucosal resection with circumferential incision for patients with large colorectal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 22 – 26.
81. BAHIN FF, PELLISE M, WILLIAMS SJ ET AL. Extended endoscopic mucosal resection does not reduce recurrence compared with standard endoscopic mucosal resection of large laterally spreading colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2016; DOI: 10.1016/j.gie.2016.05.015.
82. KLEIN A, BOURKE MJ. Advanced polypectomy and resection techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 303 – 333.
83. BELDERBOS TD, LEENDERS M, MOONS LM ET AL. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 388 – 402.
84. DESOMER L, TUTTICCI N, TATE DJ ET AL. A standardized imaging protocol is accurate in detecting recurrence after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2016; Jun 22. pii: S0016-5107(16)30277 - 2. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.031 Epub ahead of print]
85. REGULA J, WRONSKA E, POLKOWSKI M ET AL. Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: longterm follow-up study. *Endoscopy* 2003; 35: 212 – 218.
86. ANDRAWES S, HABER G. Avulsion: a novel technique to achieve complete resection of difficult colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 167 – 168.
87. VEERAPPAN SG, ORMONDE D, YUSOFF IF ET AL. Hot avulsion: a modification of an existing technique for management of non-lifting areas of a polyp (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 884– 888.
88. SAKAMOTO T, SAITO Y, MATSUDA T ET AL. Treatment strategy for recurrent or residual colorectal tumors after endoscopic resection. *Surg Endosc* 2011; 25: 255 – 260.
89. WADA Y, KUDO SE, KASHIDA H ET AL. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 522 – 531.
90. OBA S, TANAKA S, OKA S ET AL. Characterization of colorectal tumors using narrow-band imaging magnification: combined diagnosis with both pit pattern and microvessel features. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1084 – 1092.
91. SHIMURA T, EBI M, YAMADA T ET AL. Magnifying chromoendoscopy and endoscopic ultrasonography measure invasion depth of early stage colorectal cancer with equal accuracy on the basis of a prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 662 – 668 e661–662.
92. YOSHIDA N, NAITO Y, KUGAI M ET AL. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J Gastroenterol* 2011; 46: 65 – 72.
93. JANG HW, PARK SJ, CHEON JH ET AL. Does magnifying narrow-band imaging or magnifying chromoendoscopy help experienced endoscopists assess invasion depth of large sessile and flat polyps? *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1520 – 1528.
94. IKEMATSU H, MATSUDA T, EMURA F ET AL. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 33.
95. HAYASHI N, TANAKA S, HEWETT DG ET AL. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625 – 632.
96. 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 Dis* 2004; 6: 369 – 375.
97. TOBARU T, MITSUYAMA K, TSURUTA O ET AL. Sub-classification of type VI pit patterns in colorectal tumors: relation to the depth of tumor invasion. *Int J Oncol* 2008; 33: 503 – 508.
98. HORIE H, TOGASHI K, KAWAMURA YJ ET AL. Colonoscopic stigmata of 1 mm or deeper submucosal invasion in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1529 – 1534.
99. SAITO Y, FUJII T, KONDO H ET AL. Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy* 2001; 33: 682 – 686.
100. URAOKA T, SAITO Y, MATSUDA T ET AL. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592 – 1597.
101. KUDO S, TAMURA S, NAKAJIMA T ET AL. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8 – 14.
102. HAGGITT RC, GLOTZBACH RE, SOFFER EE ET AL. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328 – 336.
103. NIVATVONGS S, ROJANASAKUL A, REIMAN HM ET AL. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 323 – 328.

104. BEATON C, TWINE CP, WILLIAMS GL ET AL. Systematic review and metaanalysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 788 – 797.
105. MOSS A. From gastroenterologist to surgeon to gastroenterologist for management of large sessile colonic polyps: something new under the sun? *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 108 – 110.
106. FRIEDLAND S, BANERJEE S, KOCHAR R ET AL. Outcomes of repeat colonoscopy in patients with polyps referred for surgery without biopsy proven cancer. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 101 – 107.
107. KETHU SR, BANERJEE S, DESILETS D ET AL. Endoscopic tattooing. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 681 – 685.
108. ASKIN MP, WAYE JD, FIEDLER L ET AL. Tattoo of colonic neoplasms in 113 patients with a new sterile carbon compound. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 339 – 342.
109. MOSS A, BOURKE MJ, PATHMANATHAN N. Safety of colonic tattoo with sterile carbon particle suspension: a proposed guideline with illustrative cases. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 214 – 218.
110. PARK JW, SOHN DK, HONG CW ET AL. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2008; 22: 501 – 505.
111. ONO S, FUJISHIRO M, GOTO O ET AL. Endoscopic submucosal dissection for colonic laterally spreading tumors is difficult after target tattooing. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 763 – 766.
112. ELARINI T, WEXNER SD, ISENBERG GA. The need for standardization of colonoscopic tattooing of colonic lesions. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 264 – 267.
113. MOSS A. Colonic tattooing: the revival of a black art? *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 801 – 803.
114. FU KI, FUJII T, KATO S ET AL. A new endoscopic tattooing technique for identifying the location of colonic lesions during laparoscopic surgery: a comparison with the conventional technique. *Endoscopy* 2001; 33: 687 – 691.
115. KANG HJ, LEE BI, KIM BW ET AL. Potential cancer cell inoculation of tattoo site through use of a contaminated needle. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 884 – 886.
116. YEUNG JM, MAXWELL-ARMSTRONG C, ACHESON AG. Colonic tattooing in laparoscopic surgery - making the mark? *Colorectal Dis* 2009; 11: 527 – 530.
117. FERRARA F, LUIGIANO C, GHERSI S ET AL. Efficacy, safety and outcomes of “inject and cut” endoscopic mucosal resection for large sessile and flat colorectal polyps. *Digestion* 2010; 82: 213 – 220.
118. LEE TJ, REES CJ, NICKERSON C ET AL. Management of complex colonic polyps in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Surg* 2013; 100: 1633 – 1639.
119. KIM HG, THOSANI N, BANERJEE S ET AL. Effect of prior biopsy sampling, tattoo placement, and snare sampling on endoscopic resection of large nonpedunculated colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 204 – 213.
120. NANDA KS, TUTTICCI N, BURGESS NG ET AL. Endoscopic mucosal resection of laterally spreading lesions involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy* 2015; 47: 710 – 718.
121. HOLT BA, BASSAN MS, SEXTON A ET AL. Advanced mucosal neoplasia of the anorectal junction: endoscopic resection technique and outcomes (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 119 – 126.
122. BURGESS NG, METZ AJ, WILLIAMS SJ ET AL. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 651 – 661.
123. HASSAN C, REPICI A, SHARMA P ET AL. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and metaanalysis. *Gut* 2016; 65: 806 – 820.
124. METZ AJ, BOURKE MJ, MOSS A ET AL. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy* 2011; 43: 506 – 511.
125. RUTTER MD, NICKERSON C, REES CJ ET AL. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46: 90 – 97.
126. FUJIYA M, TANAKA K, DOKOSHI T ET AL. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 583 – 595.
127. CHUKMAITOV A, BRADLEY CJ, DAHMAN B ET AL. Association of polypectomy techniques, endoscopist volume, and facility type with colonoscopy complications. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 436 – 446.
128. HELDWEIN W, DOLLHOPF M, ROSCH T ET AL. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116 – 1122.
129. RABENECK L, PASZAT LF, HILSDEN RJ ET AL. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008; 135: 1899 – 1906, 1906 e1891.
130. SINGH H, PENFOLD RB, DECOSTER C ET AL. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 665 – 671.

131. GUPTA S, MISKOVIC D, BHANDARI PS ET AL. A novel method for determining the difficulty of colonoscopic polypectomy. *Front-line Gastroenterol* 2013; 4: 244 – 248.
132. BURGESS NG, BAHIN FF, BOURKE MJ. Colonic polypectomy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 813 – 835.
133. HOLT BA, BOURKE MJ. Wide field endoscopic resection for advanced colonic mucosal neoplasia: current status and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 969 – 979.
134. HWANG JH, KONDA V, ABU DAYYEH BK ET AL. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 215 – 226.
135. FERREIRA AO, MOLEIRO J, TORRES J ET AL. Solutions for submucosal injection in endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2016; 4: E1 – E16.
136. HUAI ZY, FENG XIAN W, CHANG JIANG L ET AL. Submucosal injection solution for endoscopic resection in gastrointestinal tract: a traditional and network meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 702768.
137. MOSS A, BOURKE MJ, METZ AJ. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2375 – 2382.
138. FASOULAS K, LAZARAKI G, CHATZIMAVROUDIS G ET AL. Endoscopic mucosal resection of giant laterally spreading tumors with submucosal injection of hydroxyethyl starch: comparative study with normal saline solution. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 272 – 278.
139. FRIEDLAND S, KOTHARI S, CHEN A ET AL. Endoscopic mucosal resection with an over-the-counter hyaluronate preparation. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1040 – 1044.
140. YAMAMOTO H, YAHAGI N, OYAMA T ET AL. Usefulness and safety of 0.4% sodium hyaluronate solution as a submucosal fluid “cushion” in endoscopic resection for gastric neoplasms: a prospective multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 830 – 839.
141. YOSHIDA N, NAITO Y, INADA Y ET AL. Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20mm: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1377 – 1383.
142. KISHIHARA T, CHINO A, URAGAMI N ET AL. Usefulness of sodium hyaluronate solution in colorectal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2012; 24: 348 – 352.
143. OKA S, TANAKA S, SAITO Y ET AL. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 697 – 707.
144. URAOKA T, SAITO Y, YAMAMOTO K ET AL. Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Drug Des Devel Ther* 2009; 2: 131 – 138.
145. MATSUI Y, INOMATA M, IZUMI K ET AL. Hyaluronic acid stimulates tumor cell proliferation at wound sites. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 539 – 543.
146. URAOKA T, FUJII T, SAITO Y ET AL. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 736 – 740.
147. FEITOZA AB, GOSTOUT CJ, BURGART LJ ET AL. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 41 – 47.
148. AREZZO A, PAGANO N, ROMEO F ET AL. Hydroxy-propyl-methyl-cellulose is a safe and effective lifting agent for endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps. *Surg Endosc* 2009; 23: 1065 – 1069.
149. BACANI CJ, WOODWARD TA, RAIMONDO M ET AL. The safety and efficacy in humans of endoscopic mucosal resection with hydroxypropylmethylcellulose as compared with normal saline. *Surg Endosc* 2008; 22: 2401 – 2406.
150. WOODWARD T, CROOK JE, RAIMONDO M ET AL. Improving complete EMR of colorectal neoplasia: a randomized trial comparing snares and injectate in the resection of large sessile colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 673 – 681.
151. KATSINELOS P, KOUNTOURAS J, PAROUTOGLOU G ET AL. A comparative study of 50% dextrose and normal saline solution on their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic resection of sessile rectosigmoid polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 692 – 698.
152. VARADARAJULU S, TAMHANE A, SLAUGHTER RL. Evaluation of dextrose 50% as a medium for injection-assisted polypectomy. *Endoscopy* 2006; 38: 907 – 912.
153. HURLSTONE DP, FU KI, BROWN SR ET AL. EMR using dextrose solution versus sodium hyaluronate for colorectal Paris type I and 0-II lesions: a randomized endoscopist-blinded study. *Endoscopy* 2008; 40: 110 – 114.
154. FUJISHIRO M, YAHAGI N, KASHIMURA K ET AL. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 933 – 942.
155. JUNG YS, PARK DI. Submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. *Gastrointestinal Intervention* 2013; 2: 73 – 77.
156. AL-TAIE OH, BAUER Y, DIETRICH CG ET AL. Efficacy of submucosal injection of different solutions inclusive blood components on mucosa elevation for endoscopic resection. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 43 – 48.

157. HOLT BA, JAYASEKERAN V, SONSON R ET AL. Topical submucosal chromoendoscopy defines the level of resection in colonic EMR and may improve procedural safety (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 949 – 953.
158. TAJIKA M, NIWA Y, BHATIA V ET AL. Comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1042 – 1049.
159. PULI SR, KAKUGAWA Y, GOTODA T ET AL. Meta-analysis and systematic review of colorectal endoscopic mucosal resection. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4273 – 4277.
160. BOURKE M. Current status of colonic endoscopic mucosal resection in the west and the interface with endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2009; 21: (Suppl. 01): S22 – 27.
161. MOSS A, BOURKE MJ, TRAN K ET AL. Lesion isolation by circumferential submucosal incision prior to endoscopic mucosal resection (CSIEMR) substantially improves en bloc resection rates for 40-mm colonic lesions. *Endoscopy* 2010; 42: 400 – 404.
162. YOSHIDA N, SAITO Y, HIROSE R ET AL. Endoscopic mucosal resection for middle and large colorectal polyps with a double-loop snare. *Digestion* 2014; 90: 232 – 239.
163. BINMOELLER KF, WEILERT F, SHAH J ET AL. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086 – 1091.
164. BROOKER JC, SAUNDERS BP, SHAH SG ET AL. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 371– 375.
165. ALBUQUERQUE W, ARANTES VN, COELHO LG ET AL. Complementation by argon plasma coagulation after endoscopic piecemeal resection of large colorectal adenomas. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40: 404 – 408.
166. NENEMAN B, GASIOROWSKA A, MALECKA-PANAS E. The efficacy and safety of argon plasma coagulation (APC) in the management of polyp remnants in stomach and colon. *Adv Med Sci* 2006; 51: 88 – 93.
167. HAN KS, SOHN DK, CHOI DH ET AL. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 97 – 102.
168. UNO Y, MUNAKATA A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 485 – 489.
169. ISHIGURO A, UNO Y, ISHIGURO Y ET AL. Correlation of lifting versus nonlifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 329 – 333.
170. KATO H, HAGA S, ENDO S ET AL. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy* 2001; 33: 568 – 573.
171. KOBAYASHI N, SAITO Y, SANO Y ET AL. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy* 2007; 39: 701 – 705.
172. TANAKA S, KASHIDA H, SAITO Y ET AL. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2015; 27: 417 – 434.
173. OXENBERG J, HOCHWALD SN, NURKIN S. Ablative therapies for colorectal polyps and malignancy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 986352.
174. MILLER K, WAYE JD. Polyp retrieval after colonoscopic polypectomy: use of the Roth Retrieval Net. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 505 – 507.
175. REY JF, BEILENHOF U, NEUMANN CS ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electro-surgical units. *Endoscopy* 2010; 42: 764 – 772.
176. TOKAR JL, BARTH BA, BANERJEE S ET AL. Electro-surgical generators. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 197 – 208.
177. SINGH N, HARRISON M, REX DK. A survey of colonoscopic polypectomy practices among clinical gastroenterologists. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 414 – 418.
178. CARTER D, BEER-GABEL M, ZBAR A ET AL. A survey of colonoscopic polypectomy practice amongst Israeli gastroenterologists. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 135 – 140.
179. CHINO A, KARASAWA T, URAGAMI N ET AL. A comparison of depth of tissue injury caused by different modes of electro-surgical current in a pig colon model. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 374 – 379.
180. VAN GOSSUM A, COZZOLI A, ADLER M ET AL. Colonoscopic snare polypectomy: analysis of 1485 resections comparing two types of current. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 472 – 475.
181. PARRA-BLANCO A, KAMINAGA N, KOJIMA T ET AL. Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe? *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 676 – 681.
182. WU J, HU B. The role of carbon dioxide insufflation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2012; 44: 128–136.
183. HSU WF, HU WH, CHEN YN ET AL. Carbon dioxide insufflation can significantly reduce toilet use after colonoscopy: a double-blind randomized controlled trial. *Endoscopy* 2014; 46: 190 – 195.

184. BASSAN MS, HOLT B, MOSS A ET AL. Carbon dioxide insufflation reduces number of postprocedure admissions after endoscopic resection of large colonic lesions: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 90 – 95.
185. FAHRTASH-BAHIN F, HOLT BA, JAYASEKERAN V ET AL. Snare tip soft coagulation achieves effective and safe endoscopic hemostasis during wide-field endoscopic resection of large colonic lesions (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 158 – 163. e1.
186. BARON TH, SONG LM, ROSS A ET AL. Use of an over-the-scope clipping device: multicenter retrospective results of the first U.S. experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 202 – 208.
187. SHIOJI K, SUZUKI Y, KOBAYASHI M ET AL. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 691 – 694.
188. LIAQUAT H, ROHN E, REX DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 401 – 407.
189. BAHIN FF, NAIDOO M, WILLIAMS SJ ET AL. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large sessile colon polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 724 – 730.
190. GANDHI S, NARULA N, MOSLEH W ET AL. Meta-analysis: colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on continued clopidogrel therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 947 – 952.
191. PARIKH ND, ZANOCCHIO K, KESWANI RN ET AL. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1319 – 1324.
192. FRIEDLAND S, SOETIKNO R. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 98 – 100.
193. BAHIN FF, RASOULI KN, BYTH K ET AL. Prediction of clinically significant bleeding following wide-field endoscopic resection of large sessile and laterally spreading colorectal lesions: a clinical risk score. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1115 – 1122.
194. RON-TAL FISHER O, GRALNEK IM, EISEN GM ET AL. Endoscopic hemostasis is rarely used for hematochezia: a population-based study from the Clinical Outcomes Research Initiative National Endoscopic Database. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 317 – 325.
195. CHURCH J. Complications of colonoscopy. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 639 – 657.
196. STRATE LL, GRALNEK IM. ACG Clinical Guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 459 – 474.
197. JENSEN DM, MACHICADO GA, JUTABHA R ET AL. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78 – 82.
198. SONNENBERG A. Management of delayed postpolypectomy bleeding: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 339 – 342.
199. BURGESS NG, WILLIAMS SJ, HOURIGAN LF ET AL. A management algorithm based on delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1525 – 1533.
200. PARRA-BLANCO A, KAMINAGA N, KOJIMA T ET AL. Hemoclipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 37 – 41.
201. PASPATIS GA, VARDAS E, THEODOROPOULOU A ET AL. Complications of colonoscopy in a large public county hospital in Greece. A 10-year study. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 951 – 957.
202. SLIVKA A, PARSONS WG, CARR-LOCKE DL. Endoscopic band ligation for treatment of post-polypectomy hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 230 – 232.
203. SMITH RE, DOULL J. Treatment of colonic post-polypectomy bleeding site by endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 499 – 500.
204. PASPATIS GA, DUMONCEAU JM, BARTHET M ET AL. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2014; 46: 693 – 711.
205. ADLER A, LIEBERMAN D, AMINALAI A ET AL. Data quality of the German screening colonoscopy registry. *Endoscopy* 2013; 45: 813 – 818.
206. BURGESS NG, BASSAN MS, MCLEOD D ET AL. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut* 2016; , Jul 27. pii: gutjnl-2015-309848. doi: DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309848 Epub ahead of print.
207. VON KARSA L, PATNICK J, SEGNAN N ET AL. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45: 51 – 59.
208. QUIRKE P, RISIO M, LAMBERT R ET AL. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis – European recommendations. *Virchows Archiv* 2011; 458: 1 – 19.
209. VIETH M, QUIRKE P, LAMBERT R ET AL. Annex to Quirke et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: annotations of colorectal lesions. *Virchows Archiv* 2011; 458: 21 – 30.
210. VIETH M, QUIRKE P, LAMBERT R ET AL. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Annotations of colorectal lesions. *Endoscopy* 2012; 44: (Suppl. 03): SE131 – 139.

211. HAMILTON SR, BOSMAN FT, BOFFETTA P ET AL. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. Lyon: IARC; 2010: 134 – 146.
212. LANGNER C. Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer. *Dig Dis* 2015; 33: 28 – 37.
213. REX DK, AHNEN DJ, BARON JA ET AL. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315 – 1329 ; quiz 1314, 1330.
214. BETTINGTON M, WALKER N, CLOUSTON A ET AL. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 367 – 386.
215. HAZEWINKEL Y, DE WIJKERSLOOTH TR, STOOP EM ET AL. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46: 219 – 224.
216. SNOVER DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: 1 – 10.
217. ENSARI A, BILEZIKCI B, CARNEIRO F ET AL. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Archiv* 2012; 461: 495 – 504.
218. RAU TT, AGAIMY A, GEHOFF A ET AL. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Archiv* 2014; 464: 663 – 672
219. BETTINGTON ML, WALKER NI, ROSTY C ET AL. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2015; 28: 414 – 427.
220. BETTINGTON ML, CHETTY R. Traditional serrated adenoma: an update. *Hum Pathol* 2015; 46: 933 – 938.
221. RESCH A, LANGNER C. Risk assessment in early colorectal cancer: histological and molecular markers. *Dig Dis* 2015; 33: 77 – 85.
222. KIKUCHI R, TAKANO M, TAKAGI K ET AL. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286 – 1295.
223. WILLIAMS JG, PULLAN RD, HILL J ET AL. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2013; 15: (Suppl. 02): 1 – 38.
224. BOSCH SL, TEERENSTRA S, DE WILT JH ET AL. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013; 45: 827 – 834.
225. UENO H, MOCHIZUKI H, HASHIGUCHI Y ET AL. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385 – 394.
226. BROWN IS, BETTINGTON ML, BETTINGTON A ET AL. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol* 2016; 69: 292 – 299.
227. HASSAN C, ZULLO A, RISIO M ET AL. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1588 – 1596.
228. RESCH A, SCHNEIDER NI, LANGNER C. Pathological evaluation of colorectal cancer specimens: advanced and early lesions. *Cesk Patol* 2015; 51: 12 – 22.
229. GUNDERSON LL, JESSUP JM, SARGENT DJ ET AL. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010; 28: 264 – 271.
230. MACIAS-GARCIA F, CELEIRO-MUNOZ C, LESQUEREUX-MARTINEZ L ET AL. A clinical model for predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 761– 768.
231. POLLARD CW, NIVATVONGS S, ROJANASAKUL A ET AL. The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 933 – 937.
232. MATSUDA T, FUKUZAWA M, URAOKA T ET AL. Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Cancer Sci* 2011; 102: 1693 – 1697.
233. NASCIMBENI 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 – 206.
234. TOH EW, BROWN P, MORRIS E ET AL. Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 393 – 400.
235. CHOI JY, JUNG SA, SHIM KN ET AL. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 398 – 406.
236. MOU S, SOETIKNO R, SHIMODA T ET AL. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2692 – 2703.
237. WADA H, SHIOZAWA M, KATAYAMA K ET AL. Systematic review and metaanalysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2015; 50: 727 – 734.
238. KAWAURA K, FUJII S, MURATA Y ET AL. The lymphatic infiltration identified by D2–40 monoclonal antibody predicts lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *Pathobiology* 2007; 74: 328 – 335.

239. CHANDLER I, HOULSTON RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers—findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. *Histopathology* 2008; 52: 494 – 499.
240. CHOI DH, SOHN DK, CHANG HJ ET AL. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 438 – 445.
241. TATEISHI Y, NAKANISHI Y, TANIGUCHI H ET AL. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2010; 23: 1068 – 1072.
242. WANG LM, KEVANS D, MULCAHY H ET AL. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 134 – 141.
243. HASE K, SHATNEY C, JOHNSON D ET AL. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 627 – 635.
244. HACKELSBERGER A, FRUHMORGEN P, WEILER H ET AL. Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive carcinoma. *Endoscopy* 1995; 27: 153 – 158.
245. COVERLIZZA S, RISIO M, FERRARI A ET AL. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937 – 1947.
246. MORSON BC, WHITEWAY JE, JONES EA ET AL. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25: 437 – 444.
247. NAQVI S, BURROUGHS S, CHAVE HS ET AL. Management of colorectal polyp cancers. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 574 – 578.
248. BUTTE JM, TANG P, GONEN M ET AL. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 122 – 127.
249. COOPER HS, DEPPISCH LM, GOURLEY WK ET AL. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1657 – 1665.
250. NETZER P, BINEK J, HAMMER B ET AL. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 910 – 916.
251. VOLK EE, GOLDBLUM JR, PETRAS RE ET AL. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995; 109: 1801 – 1807.
252. KITAJIMA K, FUJIMORI T, FUJII S ET AL. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534 – 543.
253. SEITZ U, BOHNACKER S, SEEWALD S ET AL. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1789 – 1796 ; discussion 1796–1787.
254. CUNNINGHAM KN, MILLS LR, SCHUMAN BM ET AL. Long-term prognosis of well-differentiated adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2034 – 2037.
255. JASS JR. Malignant colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995; 109: 2034 – 2035.
256. QUIRKE P, RISIO M, LAMBERT R ET AL. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012; 44: (Suppl. 03): SE116 – 130.
257. National Institute for Health Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. National Institute for Health Care Excellence (NICE) Guideline. Available at: [https:// www.nice.org.uk/Guidance/cg131](https://www.nice.org.uk/Guidance/cg131).