

Sorveglianza endoscopica post-polipectomia: le nuove linee guida

■ Il follow up dei polipi adenomatosi del colon è stato recentemente aggiornato dall'ASGE. In particolare, è stata posta enfasi sull'importanza di stratificare il rischio di recidiva di neoplasia avanzata in base alle caratteristiche della lesione iniziale, ritardando il primo controllo per i polipi a basso rischio (5-10 anni) e mantenendo a 3 anni quello per i polipi a più alto rischio. Tale revisione acquista ulteriore interesse anche alla luce della recente discussione sull'importanza della qualità della colonscopia. Verrà inoltre affrontato il management clinico dei polipi cancerizzati.

Sergio Morini
Cesare Hassan
Angelo Zullo
Salvatore M.A. Campo
Marina De Matthaeis
Roberto Lorenzetti

U.O.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Nuovo
Regina Margherita di Roma

Introduzione

Nel 2006 un articolo pubblicato congiuntamente su *Cancer Journal for Clinicians* e su *Gastroenterology* sotto l'egida della "Unified US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society (USMSTF-ACS)" (1) ha aggiornato le Linee Guida per la sorveglianza dopo polipectomia del colon che raggiungono due obiettivi importanti. Il primo è rappresentato dall'univocità delle indicazioni che elimina la precedente confusione sia negli endoscopisti che nei medici di famiglia, concausa dell'eccesso di sorveglianza intensiva. Il secondo è legato alla stratificazione del rischio - alto o basso - cui adeguare la sorveglianza di ogni singolo paziente. Le lesioni individuate all'esame di screening definiscono un livello di rischio - alto o basso - di successive lesioni, in particolare di adenomi avanzati (adenomi con componente villosa o con displasia di alto grado o delle dimensioni >1 cm) e di cancro. Ad ogni successivo controllo il rischio viene ristrutturato in base al reperto endoscopico. Anche l'età, il sesso e la storia familiare si associano ad aumento di lesioni *advanced* sia

all'esame di screening che metacrone ma al momento non influenzano le indicazioni dello screening o della sorveglianza.

La sintesi delle raccomandazioni USMSTF-ACS è riportata nella **tabella 1**.

Le Linee Guida della sorveglianza si riferiscono a soggetti asintomatici. Nuovi sintomi possono, pertanto, richiedere un controllo anticipato per escludere lesioni non diagnosticate anche se uno studio (2), non evidenziando benefici con questa strategia, sostiene la priorità dei non screenati nelle liste d'attesa. Al contrario, la comparsa di recidive nel 9% dei casi rende opportuno il controllo anche dopo asportazione "piece-meal" di grossi polipi associata al trattamento con APC. Le nuove tecnologie quali la cromoendoscopia, la magnificazione, la *Narrow Band Imaging* e la colonscopia virtuale non hanno, al momento, un ruolo definito nella sorveglianza dopo polipectomia. L'interruzione della sorveglianza endoscopica può essere presa in considerazione nei pazienti con gravi morbidità e con aspettativa di vita < 10 anni, in base

tab. 1: raccomandazioni per la sorveglianza post-polipectomia

- I pazienti con piccoli polipi rettali iperplastici dovrebbero essere considerati come quelli con colonscopia normale; pertanto il controllo endoscopico dovrebbe essere effettuato dopo 10 anni. I pazienti con sindrome da poliposi iperplastica fanno eccezione e richiedono un follow up più intensivo.
- I pazienti con solo 1 o 2 piccoli (<1cm) adenomi tubulari con displasia di basso grado dovrebbero sottoporsi ad ulteriore colonscopia dopo 5-10 anni (valutazione basata su fattori clinici, precedenti reperti endoscopici, storia familiare, la preferenza del paziente, il giudizio del medico).
- I pazienti con 3-10 adenomi, o almeno un adenoma >1 cm, o almeno un adenoma con componente villosa, o con displasia di alto grado dovrebbero sottoporsi a colonscopia dopo 3 anni purché non sia stata effettuata una rimozione in più frammenti e l'asportazione sia stata completa. Se la colonscopia di controllo è normale o evidenzia solo 1 o 2 adenomi non *advanced*, l'ulteriore intervallo prima del controllo dovrebbe essere di 5 anni.
- I pazienti con più di 10 adenomi ad un esame dovrebbero essere controllati a breve intervallo (<3 anni) in base al giudizio clinico, tenendo presente la possibilità di una sindrome familiare.
- I pazienti in cui è stato rimosso un adenoma in frammenti dovrebbero sottoporsi a controllo dopo 2-6 mesi per verificare l'assenza di residui. La radicalità dovrebbe essere valutata endoscopicamente ed istologicamente. L'ulteriore sorveglianza è a giudizio dell'endoscopista.
- Quando la storia familiare può indicare cancro colorettale familiare non poliposico (HNPCC) è indicata una sorveglianza più stretta. In attesa di ulteriori studi l'effettuazione del test del sangue occulto fecale è sconsigliato in pazienti sottoposti a sorveglianza con colonscopia.

a giudizio clinico. Gli anti-COX 2 si sono rivelati farmaci efficaci nella prevenzione degli adenomi e degli adenomi avanzati dopo polipectomia ma a causa dei potenziali effetti cardiovascolari non sono utilizzati per questa indicazione.

Colonscopia di sorveglianza: fattori predittivi di adenomi

Una meta-analisi sulla comparazione tra i risultati della colonscopia di sorveglianza e quella di screening ha evidenziato che la dimensione ed il numero di adenomi erano i più comuni fattori di rischio associati a successivi adenomi avanzati (3). Ad un follow-up di 5 anni il rischio relativo (RR) di adenomi *advanced* nei soggetti che alla colonscopia iniziale presentavano adenomi rispetto a quelli negativi o con 1-2 piccoli adenomi, aumentava progressivamente (RR da 5 a 13.5) in funzione di:

- numero (>3) di adenomi
- dimensione
- componente villosa
- displasia di alto grado
- carcinoma

L'editoriale di *Imperiale* (4) mette in evidenza l'importanza dello studio per l'inclusione di un gruppo di controllo costituito da pazienti senza polipi. I dati confermano l'importanza di stratificare il rischio di lesioni successive così da escludere da una sorveglianza più intensa il grande numero di pazienti negativi o con solo 1-2 adenomi non *advanced*. Successivamente, è stata ribadita l'inutilità di una sorveglianza eccessiva a scapito di un incremento degli esami di screening e sottolineato il compito degli endoscopisti di liberare risorse da dedicare all'ampliamento dell'attività di screening colonscopico coprendo il *gap* tra linee guida e loro applicazione. Una larga parte dei pazienti viene sottoposta a sorveglianza intensiva non necessaria, per tranquillità del paziente o mancata conoscenza delle linee guida sia da parte del medico di famiglia che degli endoscopisti. L'aderenza alle linee guida sulla sorveglianza può essere migliorata (dal 57% all'81% con una riduzione del 14% delle colonscopie di sorveglianza) anche con un semplice e non costoso percorso di *quality improvement* (informatizzazione delle linee guida, loro diffusione per esteso; alcuni *meeting* mensili).

Missed lesions

È indubbio che il principale motivo per cui la sorveglianza colonscopica viene effettuata ad intervalli più brevi di quanto raccomandato è rappresentato dal ti-

more di non diagnosticare alcune lesioni. Infatti, i lavori relativi alla *tandem colonoscopy* ed, ancor più, quelli in cui la verifica è stata effettuata non con la colonoscopia ma con la colonoscopia virtuale hanno evidenziato una percentuale di diagnosi mancate superiori a quanto ritenuto, anche per lesioni di dimensioni maggiori. In una review di quei lavori di *tandem colonoscopy* sulla *miss rate* (5), van Rijn ha osservato una mancata diagnosi globale di polipi del 22% (2.1% per quelli >1cm; 26% per quelli <6 mm), mentre i risultati dei controlli con colonoscopia virtuale hanno evidenziato in precedenti lavori una *miss rate* del 12% e del 17% per polipi di almeno 1 centimetro.

Il fatto che molti adenomi *advanced* o cancro siano evidenziati anche ad un intervallo breve di 6-36 mesi da una precedente colonoscopia è uno dei motivi alla base di controlli anticipati. In realtà il numero di lesioni *advanced* intervallari, anche con una stretta sorveglianza, è riducibile ma non eliminabile ed il medico deve informare il paziente di questa possibilità dopo la colonoscopia. Eventi biologici (la rapida crescita e trasformazione di adenomi o i carcinomi *de novo*) o insufficienze legate alla procedura (scarsa toilette intestinale, scarsa performance della colonoscopia, incompleta eliminazione dei polipi, ecc.), sono ritenuti potenziali motivi della parziale capacità della colonoscopia a prevenire la comparsa di neoplasie avanzate. In un recente lavoro, Blesser *et al* hanno osservato che la comparsa di cancro intervallare nel retto-sigma e sui tratti prossimali si aggira intorno al 2% e 6% rispettivamente. I maggiori fattori di rischio di mancate diagnosi sono risultati legati alla natura della struttura in cui si effettua la procedura ed al profilo professionale dell'operatore. Per quanto riguarda i fattori di rischio relativi al paziente, sono risultati essere il sesso femminile, una precedente chirurgia addominale, la diverticolosi (OR 6), la sede destra nel colon, evento, quest'ultimo in parte legato ad errata valutazione della sede raggiunta.

Gli intervalli tra le colonoscopie durante la sorveglianza presuppongono un elevato *standard* della procedura caratterizzato da ottimale toilette intestinale, ispezione dell'intera superficie colica e radicale asportazione di tutte le lesioni.

La preparazione del colon

La scarsa preparazione intestinale è stata considerata uno dei maggiori impedimenti ad una ottimale colonoscopia riducendo la diagnosi di lesioni piccole e/o grandi. L'interpretazione della toilette intestinale, tuttavia è quasi sempre basata su criteri soggettivi. Una *survey* sulla valutazione della pulizia del colon

basata su documentazione fotografica ha evidenziato una notevole difformità sia del livello della pulizia che delle indicazioni sul timing del successivo controllo (da immediato fino a distanza di 5 anni) sia in pazienti negativi che con polipi (6). A tale proposito il lavoro dell'ASGE/ACG *Task Force on Quality Endoscopy* ha proposto la seguente classificazione della qualità della preparazione:

- 1) eccellente: assenza di residui solidi, scarsa quantità di liquido chiaro da aspirare;
- 2) buona: assenza o minima presenza di materiale solido con abbondante residuo fluido chiaro da aspirare;
- 3) scarsa: residui semisolidi che vengono diluiti ed aspirati con difficoltà;
- 4) insufficiente: presenza di residui solidi o semisolidi non aspirabili in maniera adeguata.

La qualità tecnica della colonoscopia e dell'endoscopista

Naturalmente, l'elemento tecnico è quello centrale nella colonoscopia. L'esperienza dell'operatore nel riconoscere le lesioni e la meticolosità nel ricercarle durante l'esame (lavaggio, insufflazione, cambio di posizione, appiattimento delle pliche, ecc.) determinano la *detection rate* dei polipi dei vari endoscopisti. Anche la durata della fase di uscita si è confermata direttamente proporzionale alla *detection rate*. Con un tempo di uscita maggiore o minore di 6 minuti la diagnosi di lesioni neoplastiche passa dal 28.3% all'11.8% e quella di neoplasia avanzata dal 6.4% al 2.6% (7). In effetti, come si è già accennato, la tendenza a ridurre gli intervalli dei controlli post-polipectomia è legata principalmente al fatto che l'endoscopista ha ben presente la possibilità di perdere lesioni, anche di dimensioni avanzate. In due studi che includevano più endoscopisti la percentuale diagnostica di adenomi variava di 10 e 4 volte tra la migliore e la peggiore *performance*, evidenziando la mancata diagnosi di almeno la metà degli adenomi, inclusi quelli di dimensioni maggiori. Tali dati evidenziano che l'affidabilità dell'endoscopista influenza più dei reperti morfologici predittivi l'efficacia dello screening interferendo con i tempi della sorveglianza. La *detection rate* costituisce uno degli indicatori della qualità della colonoscopia. Questi dovrebbero essere riportati in maniera sistematica e codificata così da essere valutabili ai fini di

un processo di *quality improvement*. A tale proposito, il "The Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable" ha elaborato un modello sistematico di refertazione che include, tra gli altri, dati che precedono, accompagnano e seguono la colonscopia.

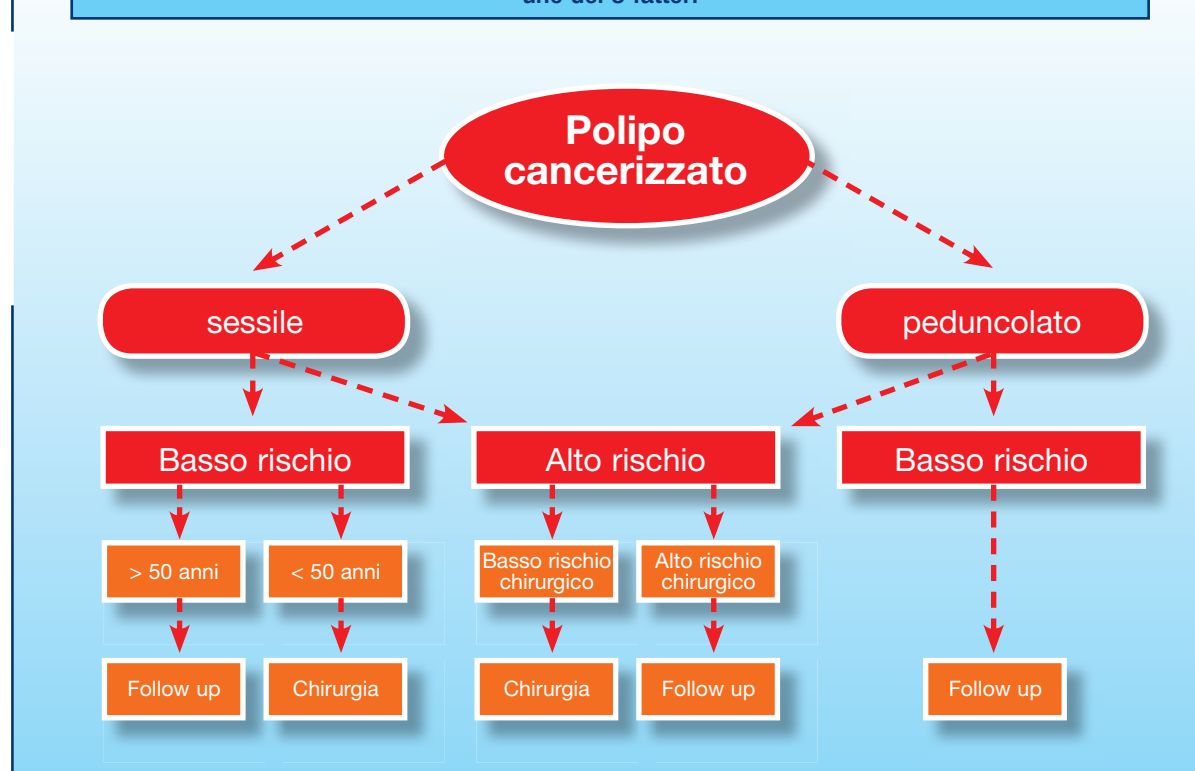
Le prospettive di immediato futuro della colonscopia nella sorveglianza post-polipectomia vertono, dunque, sui miglioramenti tecnologici che da un lato consentano, realmente, una migliore diagnosi e rimozione dei precursori o dei cancri precoci, riducendo significativamente il numero delle mancate diagnosi o incomplete asportazioni, dall'altro mantengano costi contenuti, rapidità e semplicità dell'esame, come richiesto ad una metodica per lo screening di massa. Analogamente, l'evoluzione di mezzi alternativi, quali la colonscopia virtuale e, forse la videocapsula, fornirà alternative alla strategia endoscopica. In queste metodiche l'interpretazione dei reperti è meno gravata, rispetto alla colonscopia, da carenze di esecuzione della procedura. Un ulteriore approfondimento della storia naturale della malattia e valutazioni economiche indicheranno in quale modo le metodiche potranno essere alternative o sequenziali nelle diverse classi di rischio, particolarmente in relazione ai polipi di piccole e medie dimensioni.

Il polipo cancerizzato

La diagnosi di polipo cancerizzato implica la presenza di cellule neoplastiche nella sottomucosa del polipo. Questa è un'entità a sé stante rispetto al polipo adenomatoso, in quanto potenzialmente capace di provocare metastasi linfonodali e a distanza. Per tale ragione, il *management* del polipo cancerizzato implica una valutazione complessiva del paziente (età, fattori di rischio per la chirurgia, patologie associate) ed una stretta collaborazione tra l'endoscopista, il patologo ed il chirurgo.

Due recenti *review* hanno ribadito la necessità di chirurgia ogni volta che il patologo identifica uno dei tre fattori di rischio associati alla presenza di malattia residua nella parete del colon o nei linfonodi (infiltrazione del margine di resezione, infiltrazione linfo-vascolare e scarsa differenziazione cellulare), a meno che non ci sia un rischio chirurgico eccessivamente alto (figura 1) (8). A causa della frequente presenza di tali fattori di rischio nei polipi a morfologia sessile, si consiglia prudenzialmente un trattamento chirurgico per tutti i polipi sessili identificati in soggetti relativamente giovani (<50 anni), individualizzando il trattamento in quelli di età superiore. La rara identificazione di malattia residua o linfonodale

fig. 1: strategia terapeutica per polipi cancerizzati completamente escissi endoscopicamente.
Basso rischio: assenza dei 3 fattori di rischio istologici; alto rischio: presenza di almeno uno dei 3 fattori



in polipi peduncolati in cui non sia presente nessuno dei 3 fattori di rischio suggerisce l'adeguatezza terapeutica della polipectomia endoscopica in questi soggetti, purché il polipo sia stato rimosso *en bloc* e valutato esaustivamente dall'istologo.

Si avverte, infine, la necessità di studi prospettici e controllati che possano validare ulteriormente tale strategia terapeutica su un'ampia casistica di pazienti in maniera da offrire risposte definitive ad uno dei problemi più delicati dell'attuale gastroenterologia.

Corrispondenza

Sergio Morini
Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Ospedale Nuovo Regina Margherita
Via E. Morosini 30 – 00153 Roma
Tel. +39 06 58446541
Fax +39 06 58446533
e-mail: sergio.morini@gmail.com

Bibliografia essenziale

1. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer - American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872-8.
2. Seow CH, Ee HC, Willson AB, Yusoff IF. Repeat colonoscopy has a low yield even in symptomatic patients. *Gastrointest Endosc* 2006;64:941-7.
3. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006;64:614-26.
4. Imperiale TF. Toward risk stratification for screening and surveillance of colorectal neoplasia: one small step for the colonoscopist. *Gastroenterology* 2007;133:1364-7.
5. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
6. Ben-Horin S, Bar-Meir S, Avidan B. The impact of colon cleanliness assessment on endoscopists' recommendations for follow-up colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2680-5.
7. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41.
8. Hassan C, Zullo A, Winn S, Eramo A, Tomao S, Rossini FP, Morini S. The colorectal malignant polyp: scoping a dilemma. *Dig Liver Dis* 2007;39:92-100.