



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Tesis doctoral:

Título: OPTIMIZACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS EN EL CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL

Autora: LAURA CAROT BASTARD

Directores: XAVIER BESSA I CASERRAS
CRISTINA ALVAREZ URTURI

Tutor: ALBERT GODAY ARNO

Barcelona, 2021

A Iago y Marcos

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas a las que quiero mostrar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, al Dr Alberto Goday por su labor como tutor durante el desarrollo de la tesis que ha demostrado un gran conocimiento.

Por supuesto, a mis directores Xavier Bessa, Montserrat Andreu y Cristina Alvarez-Urturi por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto y tener una comprensión y empatía sin las que el trabajo no hubiera sido posible. Pero también por acogerme en su equipo, enseñarme todo sobre la Gastroenterología y transmitir un entusiasmo constante por la investigación, aunque no siempre se hayan tenido las condiciones oportunas.

A mis compañeros, María González, Lucas Ilzarbe y Lucía Márquez, por el trabajo en equipo y vuestros consejos que hacen el día a día más fácil.

A mis padres por su paciencia y ayuda que también han contribuido a que pudiera dedicarle tiempo a esta tesis.

A mis amigas Marina, Sofía, Laura, Patricia, Tamara y Beti por estar en lo bueno y en lo malo a mi lado y ser las mejores compañeras de vida que una puede tener.

A mi pareja Marcos Cruz, por su apoyo incondicional, darme la luz necesaria cuando todo se volvía oscuro y hacerme creer siempre en mí misma.

A mi hijo Iago, por ser la motivación para sacar la energía de donde ya no queda y compensar todo el esfuerzo dedicado.

A todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

Gracias

ABREVIATURAS

AA: adenoma avanzado
AINES: antiinflamatorios no esteroideos
AST: adenoma serrado tradicional
CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipoideo
CIMP: fenotipo metilador de islas CpG
CIN: inestabilidad cromosómica
CCR: cáncer colorectal
CMS: clasificación subtipos moleculares
CTC: colonografía por tomografía computarizada
EGF-R: receptor del factor de crecimiento epidérmico
ESGE: European Society Gastrointestinal Endoscopy
FDA: Food and Drug Administration
FMIC: Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer
IA: inteligencia artificial
IAIC: Instituto Americano de Investigación del Cáncer
IDH: Índice de Desarrollo Humano
IMS: inestabilidad de microsatélites
LS: lesión serrada
LSS: lesión sesil serrada
LSS-D: Lesión sesil serrada con displasia
MMR: sistema de reparación del ADN
MSS: tumores microsatélites estables
NA: neoplasia avanzada
OMS: Organización Mundial de la Salud
PH: pólipo hiperplásico
TDA: Tasa de detección de adenomas
TSOHg: test de sangre oculta en heces basado en guayaco
TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunoquímico
USMSTK: United States Multi Society Task Force

INDICE

Resumen.....	13
Abstract.....	15
1. Introducción.....	17
1.1. Introducción general.....	17
1.1.1. Datos epidemiológicos.....	17
1.1.2. Etiología del CCR. Lesiones premalignas y vías de carcinogénesis.....	19
1.1.3. Consenso molecular de subtipos de CCR.....	28
1.1.4. Factores de riesgo: clínicos y demográficos.....	30
1.2. Cribado poblacional del cáncer de colon.....	31
1.2.1. Evidencia y situación actual.....	31
1.2.2. Técnicas disponibles.....	32
1.2.3. Vigilancia post polipectomía.....	42
2. Hipótesis.....	49
3. Objetivos.....	51
3.1. Objetivo principal.....	51
3.2. Objetivos secundarios.....	51
4. Compendio de publicaciones.....	53
4.1. Artículo 1.....	53
4.2. Artículo 2.....	67
5. Resumen global de los resultados.....	79
6. Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos.....	83
7. Conclusiones.....	93
8. Líneas de futuro.....	95
9. Bibliografía.....	101

Resumen

El cáncer colorectal es una enfermedad prevenible si se aplican programas de cribado en población de riesgo medio y alto. El avance en el conocimiento de los mecanismos que participan en el desarrollo del propio cáncer, en concreto la demostración del potencial premaligno del adenoma y la posibilidad de su resección durante la colonoscopia, ha dado pie a diversas estrategias preventivas. Sin embargo, la colonoscopia precisa de importantes recursos sanitarios y económicos que ha motivado plantear alternativas mediante pruebas de cribado inicial para mejorar la eficiencia del programa, si bien no todas van a presentar el mismo rendimiento en función de la lesión premaligna y su localización. De hecho, tanto el test de sangre oculta en heces inmunoquímico como la sigmoidoscopia han demostrado reducir la incidencia y mortalidad del cáncer colorectal. A pesar de ello, ambas estrategias han sido criticadas debido a la limitación que presentan para la detección de lesiones serradas proximales. La evidencia sugiere que hasta un 30% de los tumores se desarrollan a partir de lesiones serradas y dichas lesiones podrían ser los precursores del cáncer de intervalo por lo que su detección se considera uno de los objetivos futuros de las estrategias para mejorar los programas poblacionales de cribado. Asimismo, la implementación progresiva de los programas de cribado poblacionales ha ocasionado un aumento considerable del número de colonoscopias derivadas de las indicaciones de vigilancia endoscópica de las lesiones detectadas en colonoscopias basales. Las guías clínicas actuales únicamente consideran la morfología e histología de las lesiones reseadas para realizar las recomendaciones de vigilancia. Sin embargo, la predisposición genética, los factores ambientales y patológicos también podrían influir en la aparición de dichas lesiones y su recurrencia en el tiempo. Por tanto, este proyecto pretende evaluar dos aspectos claves en la estrategia actual del programa de cribado de CCR de nuestro territorio: 1- Evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba de sangre oculta en heces inmunoquímico y de la sigmoidoscopia para la detección de lesiones serradas en el colon proximal mediante la comparación de la tasa de detección de lesiones serradas proximales en una población española con sigmoidoscopia simulada en el contexto de un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado de cribado poblacional (COLONPREV) y 2-Determinar factores predictivos clínicos, demográficos, histopatológicos y moleculares somáticos de recurrencia de lesión de alto riesgo en la colonoscopia de vigilancia a los 3 años, en individuos con adenomas avanzados (displasia de alto grado, componente vellosa o ≥ 10 mm) y/o multiplicidad ≥ 3 pólipos identificados en la colonoscopia basal de un programa de cribado.

Abstract

Evidence from several studies has shown that screening is effective and cost-effective for CRC prevention in average-risk populations. Scientific advancement in understanding of CCR biology, in particular the demonstration of the premalignant potential of the colorectal adenoma and the endoscopic polypectomy has given rise to various preventive strategies. However, colonoscopy requires significant health and financial resources, that has given reason for propose alternatives to improve the efficiency of the program. Indeed, fecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy have been shown to reduce CRC-specific mortality and incidence in randomized controlled trials. Regardless, both strategies have largely been criticized because of their potential limitation for detecting proximal lesions. Evidence suggests that up to 30% of CRC cases develops from serrated polyps and it has been suggested that SP are the key precursors of colonoscopy interval cancer. Overall, the evidence suggests that detection of proximal and large serrated lesions may should be one of the future goals of CRC screening strategies. Moreover, after a correct polypectomy, it is also necessary to continue periodic colonoscopy surveillance given the risk of metachronous lesions. As a result, the care and financial burden on our health system increases. The clinical guidelines follow up recommendations are based on the size, number, and pathologic characteristics of the removed lesions in baseline colonoscopy, although, genetic clinical factors could also have influence over time. Identifying predictors of metachronous lesions would provide a better risk stratification and improve the efficiency of surveillance programs. Therefore, this project aims to evaluate two key aspects in the current strategy of the CRC screening program: 1- We assess the detection rate of proximal serrated polyps by simulated sigmoidoscopy and faecal immunochemical test compared with total colonoscopy in a population-based, multicentre, nationwide, randomised controlled trial (ColonPrev study), 2- We aimed to determine predictive factors clinical, endoscopic and molecular biomarkers of metachronous risk lesions at 3 years in individuals with advanced adenomas (high grade dysplasia, villous component or ≥ 10 mm) and / or multiplicity ≥ 3 polyps in baseline screening colonoscopy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción general

La prevención y el diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) constituyen un campo de interés común en numerosas especialidades médicas, que abarca desde el punto de vista de salud pública, como la asistencia en centros de atención primaria hasta el tratamiento médico especializado en el ámbito hospitalario. Ante esta perspectiva, se considera de gran importancia profundizar en trabajos actualizados que mejoren la atención integral del paciente y economizar los recursos sanitarios disponibles. Hace varias décadas, la incidencia del CCR era relativamente baja. Sin embargo, hoy en día representa el 10% de todos los cánceres diagnosticados anualmente a nivel mundial y provoca 881.000 muertes al año. Además, el envejecimiento de la población general junto con el aumento de los factores desfavorables como los hábitos alimentarios en los países occidentalizados, la obesidad, la falta de ejercicio físico y el tabaquismo; incrementan el riesgo de padecer CCR. Por otra parte, los nuevos estudios sobre la fisiopatología han aportado un mayor abanico de opciones terapéuticas que han duplicado la supervivencia global de la enfermedad. En concreto, los avances en el conocimiento de las vías de carcinogénesis y el reciente consenso de los subtipos moleculares de tumores, ha dado lugar a pautas de tratamientos individuales e incluso a plantear posibles estrategias futuras de vigilancia adaptadas. Con respecto a la detección, dado que la enfermedad sólo se vuelve sintomática en una fase avanzada, ha sido clave la aplicación de programas de cribado poblacional, cuyo objetivo es aumentar la detección precoz y reducir la morbi-mortalidad del CCR, no obstante, en la actualidad siguen por resolver numerosos puntos para optimizar las estrategias poblacionales de cribado.

1.1.1. Datos epidemiológicos

El CCR ocupa el segundo lugar como cáncer más frecuente diagnosticado en las mujeres y el tercero en los hombres. Según las valoraciones más recientes de GLOBOCAN, en 2018 se estimaron 1 006 000 nuevos casos en hombres y 795 000 en mujeres. Sin embargo, en las mujeres la incidencia y la mortalidad son aproximadamente un 25% más bajas que en los hombres. En general, las tasas de incidencia de CCR muestran una fuerte correlación con el nivel de desarrollo económico: las tasas más altas se observan en países con niveles muy elevados del Índice de Desarrollo Humano (IDH)¹. De tal manera, que la tasa de incidencia del CCR se considera uno de los indicadores más claros de la transición en las sociedades que experimentan

un desarrollo socioeconómico y su adaptación a un estilo de vida más típico de los países industrializados (Figura 1a). Las tasas de incidencia también varían sustancialmente en todo el mundo, siendo observadas las más altas en Australia y Nueva Zelanda, Europa del Este (Hungría y Eslovaquia), Asia oriental y Norteamérica (Figura 1b). En comparación con Europa, España se encuentra en una posición intermedia tanto en incidencia como en mortalidad².

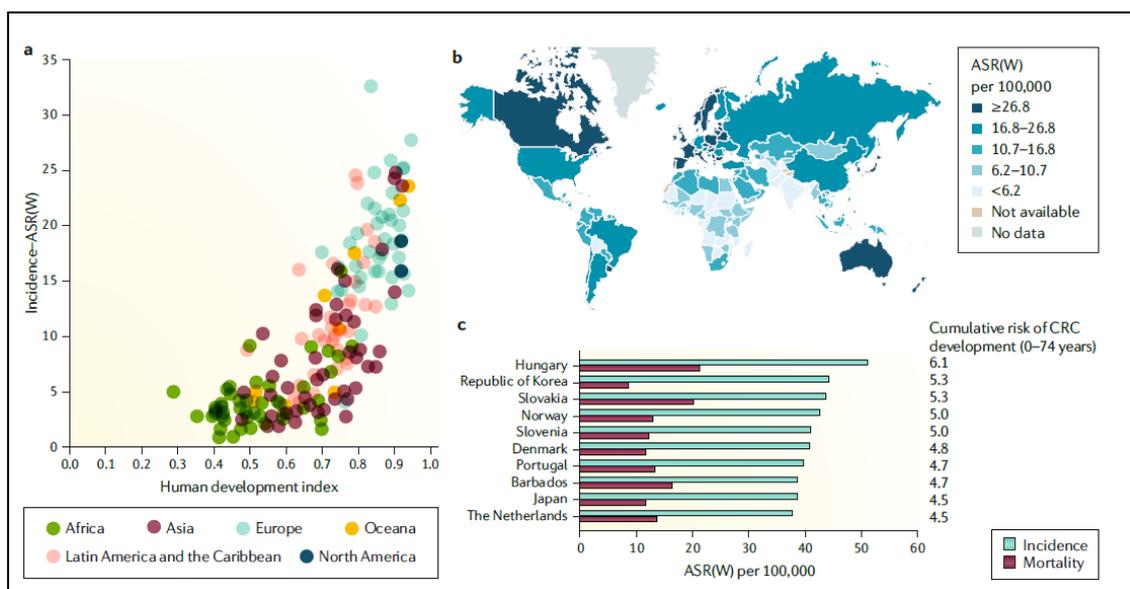


Figura 1. Epidemiología del CCR a nivel mundial en 2018. a) Correlación entre el índice de desarrollo humano (IDH) y las tasas de incidencia del cáncer colorrectal (CCR). b) Tasas de incidencia estimada de CCR. c) Tasas de incidencia de CCR en los 10 países con mayor incidencia de CCR y las correspondientes tasas de mortalidad. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.

Las tasas más altas de incidencia estandarizadas por edad varían más de 45 veces respecto a las más bajas (51,2 casos por 100.000 personas al año en Hungría, vs 1,1 casos por 100.000 personas al año en Gambia) (Figura 1b, 1c).

Globalmente, en el año 2040, se prevé un aumento del 71% en el número estimado de nuevos casos (de 1,80 millones a 3,08 millones) y un aumento del 81% en el número de muertes (de 0,86 millones a 1,56 millones). Debido a la relación del IDH con la incidencia y mortalidad del CCR, se estima que el número de nuevos casos y de muertes aumente más rápidamente en los países con menor IDH. Aunque la incidencia global seguirá siendo mayor en los países con un elevado IDH, en 2040 el número de muertes será mayor en los países con un IDH bajo¹. Además, en los últimos registros de CCR en países como Europa, EE. UU., Australia y Canadá, destaca una tendencia al alza del diagnóstico de CCR en adultos jóvenes menores de 50 años. Aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo en comparación con la población mayor de 50 años, estos

datos pueden ser un indicador clave de la influencia de nuevos factores de riesgo, como la obesidad, el sedentarismo y el mayor consumo de alcohol y carne roja, así como la contaminación ambiental. Dada la evidencia acumulada, las estrategias actuales de prevención del CCR han sido cuestionadas y se ha generado controversia en las diferentes sociedades científicas³. En este sentido, la Sociedad Americana de Cáncer⁴ ya ha reducido la edad de inicio de los programas de cribado poblacional de 50 a 45 años. Sin embargo, estudios realizados en la población europea no justifican avanzar la edad de inicio de los programas de cribado, debido a que la franja de edad que más ha aumentado la incidencia de CCR es de 20-39 años, la incidencia es diferente según el país europeo analizado y por último, todavía es un esfuerzo en la mayoría de territorios el llevar a cabo los actuales programas de cribado en el grupo de edad de 50 a 75 años⁵. Por todo ello, la tendencia actual es centrar los esfuerzos en estudios que logren identificar aquella población que sí tendría un beneficio claro del inicio precoz de los programas de cribado poblacional de CCR. Ante las previsiones futuras de un aumento global de casos de CCR y los cambios de patrón de presentación, se considera de vital importancia la instauración de programas de cribado mediante unas estrategias óptimas e individualizadas que permitan una mayor detección en fase precoz de lesiones neoplásicas y por tanto, a un aumento de la supervivencia.

1.1.2. Etiología del CCR: lesiones premalignas y vías de carcinogénesis

El cáncer aparece como consecuencia de la alteración de los mecanismos que regulan la proliferación y el metabolismo celular, la angiogénesis y la muerte celular⁶ (Figura 3).

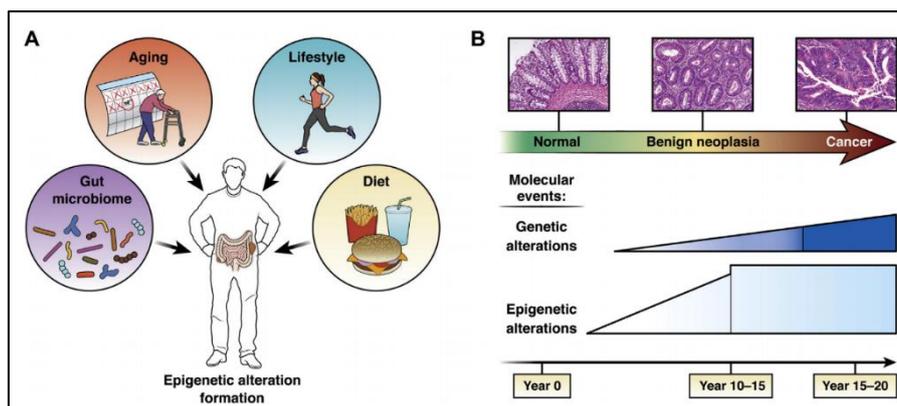


Figura 3. Diagrama que muestra los factores que influyen en la formación de la alteración epigenética y el tiempo de evolución en la aparición del cáncer gastrointestinal. *Cell* 2011; 144:646–674

Estos cambios surgen a través de un proceso evolutivo que produce modificaciones en el genoma y epigenoma las cuales pueden acumularse en líneas clonales. Las alteraciones

genéticas, incluyendo mutaciones en las secuencias genéticas, cambios en el número de copias de los genes, inserciones, deleciones y eventos recombinantes son la primera y principal alteración oncogénica en el ADN que se ha podido demostrar en el modelo biológico del cáncer. Más recientemente, las alteraciones epigenéticas se han establecido como otro mecanismo fundamental que juega un papel importante en la patogénesis del cáncer.⁷

Específicamente, la principal alteración epigenética encontrada en el CCR es la metilación aberrante del ADN que afecta tanto al propio CCR como a los pólipos de colon. Así pues, la historia natural del CCR esporádico se desarrolla a partir de esta lesión precursora conocida como pólipo la cual presenta una progresión gradual a lo largo de los años desde el epitelio normal a displásico y finalmente al cáncer propuesta inicialmente bajo el modelo clásico de progresión tumoral de Fearon y Vogelstein⁸. El proceso de transformación se inicia en las criptas colónicas donde se ubican las células madre y puede dividirse en cuatro etapas principales (inicio, promoción, progresión y metástasis). La duración de cada fase es difícil de estimar con precisión pero en general se necesitan décadas para que se complete todo el ciclo. (Figura 4).

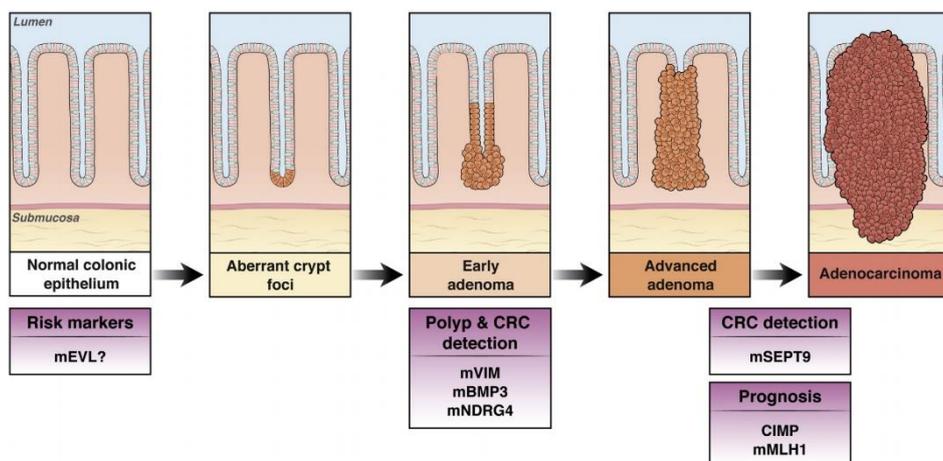


Figura 4. Diagrama que muestra la secuencia de progresión desde el pólipo al CRC y las alteraciones de genes metilados asociados. El prefijo "m" designa el gen metilado. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):690-709

El mecanismo de recambio celular que ocurre en las criptas intestinales es importante para entender los procesos de malignización del tejido colorrectal. Un desequilibrio en el patrón normal de recambio que favorezca la proliferación y disminuya la apoptosis, conlleva a la formación de focos de criptas aberrantes que a escala macroscópica corresponden a los pólipos intestinales. Con el tiempo, los pólipos aumentan de tamaño, desarrollan características cada

vez más displásicas y pueden acabar adquiriendo un potencial invasivo. Los acontecimientos posteriores y la cronología varían según la vía implicada ya que no todos los pólipos progresan hacia el cáncer ^{9,10}. La larga fase preclínica con una lenta secuencia de progresión de la lesión precursora hacia el cáncer ofrece una oportunidad para detectar y resear los pólipos antes de que sufran una transformación maligna¹¹.

Durante los últimos 30 años, la acumulación secuencial de mutaciones genéticas en el modelo adenoma-carcinoma se ha utilizado como marco esencial para comprender la patogénesis del CCR. Más recientemente, la caracterización molecular y fenotípica del CCR ha demostrado que la secuencia pólipo CCR es heterogénea e implica múltiples vías. Por consiguiente, el actual paradigma de la patogénesis molecular del CCR es que puede desarrollarse a través de diferentes secuencias moleculares impulsadas predominantemente por mecanismos primarios como alteraciones cromosómicas, pero también por la aparición de cambios epigenéticos, microalteraciones del entorno del tumor y cambios metabólicos. Por tanto, actualmente se describen tres vías principales de carcinogénesis: la vía tradicional adenoma-carcinoma (o secuencia de inestabilidad cromosómica) causante del 70-90% de los CCR, la vía serrada que incluye 10-20% de los casos y por último con menor frecuencia la vía de inestabilidad de microsatélites (2-7%) (Figura 6).

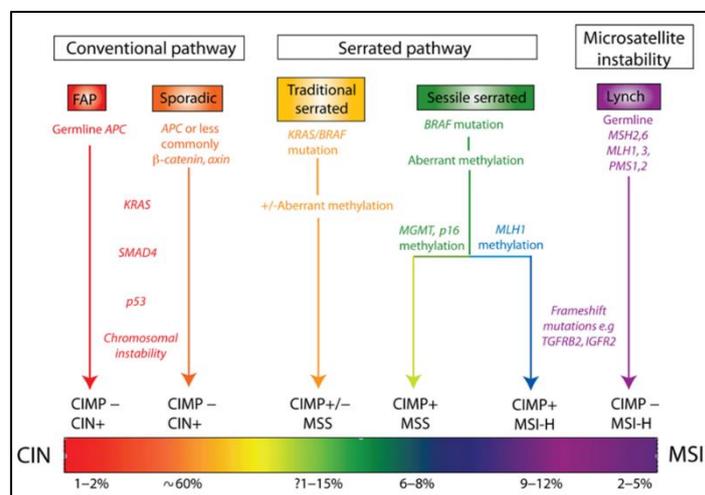


Figura 6. Vías de carcinogénesis del CCR. *Gut* 2017; 66:1181-1196

Cada vía de carcinogénesis se origina de una lesión precursora diferente, el pólipo adenomatoso o la lesión serrada (LS), las cuales presentan unas características moleculares particulares y da lugar a distintos acontecimientos secuenciales. Este hecho, ha planteado la

posibilidad de individualizar y perfeccionar nuestros métodos poblacionales de cribado del CCR y desarrollar programas personalizados de vigilancia. Para que parte de este enfoque pueda llevarse a cabo en la práctica clínica, las características moleculares de los pólipos deberían ayudar a predecir la probabilidad de desarrollar pólipos metacrónicos durante la vigilancia endoscópica. En base a dicha hipótesis se ha realizado uno de los trabajos que forma parte de esta tesis doctoral.

A continuación, se expone un breve resumen de las lesiones premalignas y las diferentes vías de carcinogénesis, con el objetivo de mejorar el entendimiento y establecer las bases de uno de los artículos del trabajo doctoral.

ADENOMA

El adenoma clásico es el precursor más conocido del CCR. Son los pólipos más frecuentes con una prevalencia en la población general occidental de riesgo medio de hasta un 50%, pero solo el 5% sufren transformaciones hacia la malignidad. Por definición, se trata de una lesión que contiene per se una neoplasia epitelial. La mayoría de estas lesiones se desarrollan tras una mutación inicial en el gen APC⁸. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se pueden distinguir tres tipos morfológicos según el porcentaje de "vellosidad": adenoma tubular (< 25% de vellosidad), adenoma tubulovelloso (25-75% de vellosidad) y adenoma velloso (> 75% de vellosidad). Estos subtipos pueden dividirse a su vez en función del grado de la displasia en dos niveles (bajo y alto grado) en base a su componente glandular complejo, la irregularidad de las glándulas, la arquitectura cribiforme y la necrosis intraluminal.

De forma consensuada entre expertos, se han definido diferentes subcategorías especiales para definir de forma homogénea aquellos grupos con mayor riesgo de progresión a cáncer así como para valorar datos de prevalencia y mortalidad en los diferentes estudios que se lleven a cabo sobre las lesiones premalignas del CCR. Una de las más conocidas y utilizadas es el adenoma avanzado (AA) que incluye aquellos adenomas que presentan un tamaño ≥ 10 mm, con componente velloso o displasia de alto grado. Mientras que el riesgo acumulado a 10 años de desarrollar un CCR para los pacientes con adenoma no avanzado es del 2.3%, se estima que es del 40% para los pacientes con un adenoma avanzado¹². Además, la presencia de adenomas avanzados en comparación con los adenomas no avanzados está asociado con un mayor riesgo de desarrollar adenomas posteriores, así como de CCR¹³. Del mismo modo, ha

surgido el término neoplasia avanzada (NA) que abarca a los adenomas avanzados y el CCR, el cual parece contribuir de forma más clara a establecer grupos de riesgo.

LESIÓN SERRADA

Aproximadamente, un 25% del CCR esporádico se desarrolla a partir de lesiones precursoras de la vía serrada, pero no siempre han sido correctamente reconocidas como tal. Hoy en día, todavía existe confusión respecto a la terminología, clasificación y riesgo que conllevan las lesiones serradas (LS), debido en parte a los cambios en los criterios histológicos y al desconocimiento de su potencial maligno. Las LS se caracterizan por presentar un color rosa pálido habitualmente cubiertas por moco que dificulta su identificación endoscópica y una amplia base no pediculada que dificulta su resección. Desde 1990, muchos de los pólipos con histología serrada han sido clasificados como hiperplásicos, pero actualmente hay por lo menos 3 tipos bien reconocidos, los cuales en la última revisión de la OMS quedan definidos sus características y el impacto clínico de cada una de ellas (Figura 5).

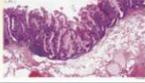
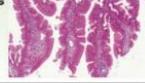
a) Pólipo hiperplásico (PH). Suelen ser lesiones pequeñas (< 5 mm de diámetro) y se encuentran frecuentemente en el colon distal. La arquitectura global es igual a la mucosa normal y las criptas permanecen uniformemente separadas, aunque el epitelio superficial presenta forma de sierra. Existen dos variantes: microvesicular y células de Globet.

b) Lesiones serradas sesiles (LSS). Comparten con los pólipos PHs la forma aserrada de las criptas, pero además presentan también una distorsión arquitectónica en la zona proliferativa con un crecimiento horizontal en la muscularis de la mucosa y dilataciones en la base.

c) Lesiones sesiles serradas con displasia (LSS-D). Solo un 4-8% de las LSS presentan displasia, la cual se postula como el paso previo necesario para la evolución al CCR. La atipia nuclear y la actividad mitótica son evidentes y en el 80% se puede detectar la pérdida del gen MLH1.

d) Adenoma serrado tradicional (AST). El último tipo de LS es el adenoma serrado tradicional, poco frecuente, de localización distal y representa el 0,5-2,5% de todos los pólipos colorrectales. Se trata de pólipos vellosos con un patrón serrado diferente a los PH y las LSS, dada la presencia de hendiduras estrechas y células columnares altas. Contienen células proliferativas que tienen anomalías en el gen GREM1.

A

Features	Hyperplastic polyps (HPs)	Sessile serrated lesions (SSLs)	Traditional serrated adenomas (TSAs)
Clinical characteristics	<ul style="list-style-type: none"> Prevalence: 20%–30% Size: Usually small or diminutive (≤ 5mm) Morphology: Flat or sessile 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalence: 5%–15% Size: Usually larger than HPs, mean diameter= 5–7mm Morphology: Flat (45%) or sessile 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalence: <1% Size: Usually larger than SSLs Morphology: Polypoid or pedunculated
Location	 70%–80% distal	 75%–90% proximal	 Mostly distal
Endoscopic appearance	White light: <ul style="list-style-type: none"> Pale or same color as surrounding mucosa Round or oval shape Flatten with insufflation Absent or fine, lacy vessels Narrow band imaging: <ul style="list-style-type: none"> NICE type 1 Uniform dark or white spots 	White light: <ul style="list-style-type: none"> Mucus cap Ring of debris Cloud-like surface Irregular shape Narrow band imaging: <ul style="list-style-type: none"> NICE type 1 WASP criteria Dark spots in crypts 	White light: <ul style="list-style-type: none"> Erythematous Multilobulated "Pine cone" appearance Type IV-S pit pattern Narrow band imaging characteristics not well defined 
Histopathology	Microvesicular HP (MVHP): <ul style="list-style-type: none"> Narrow, uniform basal crypt Serrated upper crypt Eosinophilic mucin droplets in cytoplasm  Goblet cell rich HP (GCHP): <ul style="list-style-type: none"> Goblet cells predominate epithelium Less serrated than MVHP 	<ul style="list-style-type: none"> Serration extending to base of crypts Dilated and inverted "T" or boot shaped crypts Crypt branching 	<ul style="list-style-type: none"> Pseudostratification Villous pattern with stretched or pencilate nuclei Eosinophilic predominant Ectopic crypts 

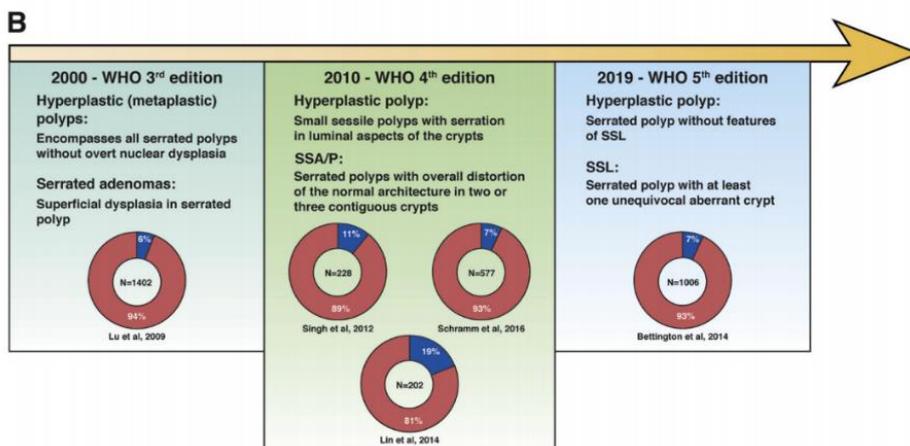


Figura 5. Clasificación de las lesiones serradas. (A) Características clínicas, endoscópicas e histológicas. (B) Definiciones de LSS y PH a lo largo del tiempo y cambios posteriores su la prevalencia en base a los criterios diagnósticos. *Gastroenterology* 2019; 157:949–966.

Si tenemos en cuenta los criterios actuales, los primeros estudios sobre LS incluyeron pólipos identificados erróneamente. Se han realizado revisiones de las muestras incluidas en algunos de dichos estudios, donde se ha podido constatar que el principal fallo fue la diferenciación incorrecta entre pólipo PH y LSS con una variabilidad interobservador considerable. No obstante, desde 2000 a 2010, se ha conseguido incrementar el reconocimiento y diferenciación de las LSS respecto a los PH. De hecho, un estudio que revisó 1400 muestras de pólipos catalogados como PH, reclasificó entre un 8-19% a LSS, y en caso de pólipos PH de gran tamaño el porcentaje ascendió al 28%. Del mismo modo, otro beneficio de la nueva clasificación de la OMS para las LS ha sido la mejora de la concordancia interobservador al quedar más claros los criterios diagnósticos¹⁴.

A diferencia de los adenomas, la edad avanzada y el sexo masculino no son factores de riesgo importantes para las LSS. Los individuos caucásicos que habitan en EEUU y Europa presentan un riesgo entre 2 y 3 veces aumentado de LSS respecto a la población afroamericana y asiática. Del mismo modo, individuos con antecedentes familiares de LS también presentan mayor riesgo. Respecto a los factores modificables, existe una fuerte asociación del tabaco y las LSS en particular. Asimismo, múltiples estudios han encontrado una relación con la ingesta de alcohol y LSS. Si bien con resultados poco concluyentes, también se ha encontrado entre LSS y la obesidad, el nivel socioeconómico alto y los suplementos de folato y calcio¹⁴.

Vías de carcinogénesis

1. *Vía inestabilidad cromosómica (CIN)*

Es la causa más común de la inestabilidad genómica en el CCR. Representa 65% de los CCR esporádicos y se caracteriza por la ganancia o pérdida de cromosomas enteros o de regiones cromosómicas que albergan los genes necesarios para el proceso de la carcinogénesis. La vía CIN resulta de defectos en la segregación cromosómica con aneuploidía posterior, disfunción telomérica o defectos en los mecanismos de respuesta a daño en el ADN. Las neoplasias que se desarrollan por esta vía se consideran no hipermutadas por la escasez de mutaciones de pares de bases en las secuencias codificantes.

Junto con estas anomalías cariotípicas se produce la acumulación de alteraciones en genes supresores de tumores como APC y TP53 y mutaciones en oncogenes como KRAS y PIK3CA. La mutación de APC parece ser el evento genético más temprano en la carcinogénesis colorrectal y su pérdida provoca la acumulación de β -catenina citoplasmática libre que sufre translocación hacia el núcleo, donde activa la transcripción de genes involucrados en la proliferación celular (MYC, CCND1 y los genes del EGF-R) a través de la vía de señalización Wnt. Las mutaciones en otros genes regulados por la vía Wnt, como AXIN1, AXIN2 y CTNNB1, pueden amplificar la señalización Wnt en ausencia de una mutación APC. Por tanto, la vía de señalización Wnt es un importante regulador de la proliferación de las células epiteliales intestinales y proporciona un ejemplo de cómo la alteración de cualquier componente en una vía específica puede afectar a la transcripción de múltiples genes para promover la carcinogénesis.

Las mutaciones que activan KRAS suelen aparecer después de las mutaciones en APC y se encuentran en casi el 40% de los CCR el cual forma parte de las vías de señalización del VEGF. Esta vía es hoy punto de estudio para tratamientos terapéuticos dirigidos sobre todo en casos de CCR metastásicos. Muchos CCR con mutaciones en KRAS también contienen mutaciones en los genes que codifican PIK3CA (molécula de señalización celular) cuyo aumento puede incrementar la síntesis de prostaglandinas para inhibir la apoptosis en las células de los CCR y se asocian con los tumores en mujeres y localización proximal. Aproximadamente el 60% de los tumores que siguen vía CIN contienen mutaciones que inactiva TP53. El gen TP53, regula la transcripción de los genes que controla la reparación del ADN y las respuestas celulares al estrés oxidativo. Las alteraciones de TP53 se detectan con mayor frecuencia en los CCR que en los adenomas y con mayor frecuencia en los AA que en los no avanzados, lo cual al igual que las mutaciones en KRAS, sugiere que son mutaciones que aparecen de forma tardía en la secuencia adenoma-carcinoma.

2. ***Vía inestabilidad de microsatélites (IMS)***

Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a acumular errores durante su replicación. El sistema de reparación de errores en el ADN (MMR o Mismatch Repair) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN. Básicamente, el MMR está conformado por cuatro proteínas (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y cuando el sistema es incapaz de corregir estos errores conlleva a la existencia de la inestabilidad de los microsatélites. La mutación de línea germinal en genes MMR da como resultado el CCR hereditario no polipoideo (CCHNP o síndrome de Lynch), mientras que la mutación somática o el silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor de genes MMR (mayoritariamente del gen MLH1) representa alrededor de 15% de los CCR esporádicos. Los tumores colorrectales del fenotipo IMS suelen tener elevados niveles de metilación en las regiones reguladoras de todo el genoma, incluyendo el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP). Los tumores IMS también tienen una mayor frecuencia de una mutación que codifica una sustitución de V (valina) por E (ácido glutámico) en el aminoácido 600 de BRAF (BRAF V600E), pero una baja frecuencia de mutaciones en APC y TP53, en comparación con los tumores colorrectales que se desarrollan a través de la vía CIN. Por el contrario, los pacientes con síndrome de Lynch, es decir cuando existe una mutación de la línea germinal en un gen MMR, no suelen tener mutaciones en BRAF. Se encuentra disponible un panel de

5 marcadores de microsatélites para determinar el grado de IMS en tumores (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250). La presencia de IMS en dos o más microsatélites, se denomina IMS-alto, si se encuentra en solo un microsatélite se trata de IMS-bajo, y si no se encuentra inestabilidad en microsatélites, se conoce como estable o MSS^{15,16}.

3. **Vía serrada (fenotipo metilador de islas CpG- CIMP)**

Los adenomas no son las únicas lesiones precursoras del CCR. Se considera que las lesiones serradas dan lugar a casi el 15% de los tumores de colon, a través de la vía serrada mediante aparición de cambios epigenéticos. Una gran proporción del CCR de intervalo (aquellos que aparecen dentro de los periodos de vigilancia recomendados, normalmente de 3 a 5 años) se cree que surgen a través de lesiones de la vía serrada ya que se trata de un mecanismo distinto de carcinogénesis colorrectal.

Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin cambiar la secuencia de ADN de ese gen en particular. En los seres humanos, los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación del ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (CpG). La metilación de genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. El fenotipo metilador (CIMP) es una característica del CCR que incluye la hipermetilación de las islas CpG de determinados promotores, y por consiguiente produce un silenciamiento de la transcripción génica y finalmente la producción de tumores. El fenotipo de metilación de islas CpG tiene múltiples definiciones. Los tumores fueron inicialmente clasificados como CIMP-alto (≥ 3) o CIMP-bajo (< 2) en función del número de marcadores de metilación positivos encontrados en localizaciones de 5 genes (MINT1, MINT2, MINT31, CDKN2A y MLH1). Se identifica en aproximadamente el 20% de los tumores colorrectales, y esto ocurre más a menudo en combinación con una mutación de BRAF y una hipermetilación de MLH1.

Un rasgo distintivo de la vía serrada es la presencia de mutación en el gen BRAF (raramente presente en los adenomas convencionales) que activa la vía MAPK-ERK y la división celular incontrolada. Tras la mutación de BRAF, los tumores serrados se desarrollan por dos vías diferentes. Una ruta se desarrolla a partir de una LSS y converge con la vía IMS

al aparecer mutaciones en uno de los genes reparadores del ADN que da lugar al fenotipo IMS-alto. Alternativamente, los tumores con mutaciones en BRAF pueden adquirir mutaciones en TP53 y activar varias vías oncogénicas, como la señalización Wnt que produce tumores estables (MSS). Estos tumores suelen desarrollarse a través del AST. En comparación con los tumores CIN clásicos (MSS y sin mutaciones en BRAF), los pacientes con tumores estables MSS y con mutaciones en BRAF presentan una supervivencia global menor^{15,16}

4. Otras vías de carcinogénesis colorrectal

Recientemente, los esfuerzos por genotipar grandes paneles de tumores colorrectales han revelado mutaciones recurrentes en genes que no se habían asociado previamente a la patogénesis del CCR, entre ellas destacan las mutaciones POLE, ARID1A, SOX9 y FAM123B. La identificación de las mutaciones de la proteína ADN polimerasa ha permitido la caracterización de una nueva vía molecular. Las mutaciones en POLE generan un fenotipo hipermutado con alta frecuencia de variantes de un solo nucleótido en ausencia de aneuploidía o IMS. Las mutaciones en APC parecen ser el evento inicial, pero el espectro completo de mutaciones que se desarrollan en el contexto de este entorno hipermutado aún no se ha descrito.

1.1.3. Consenso molecular de subtipos de CCR

Aunque el CCR se desarrolla en un solo órgano, se trata de una enfermedad heterogénea con diferentes etiologías y presenta una evolución clínica variada. Tradicionalmente, los subtipos de CCR se han definido en función de la localización anatómica del tumor en tres segmentos: colon proximal, colon distal y el recto (**Figura 7**).

Las diferencias entre el cáncer de colon y el cáncer de recto son reconocidas desde hace tiempo, principalmente debido a las particularidades en las opciones de tratamiento en cada uno de ellos y factores de riesgo distintos (por ejemplo, el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de colon proximal y de cáncer de recto, pero no con el cáncer de colon distal).

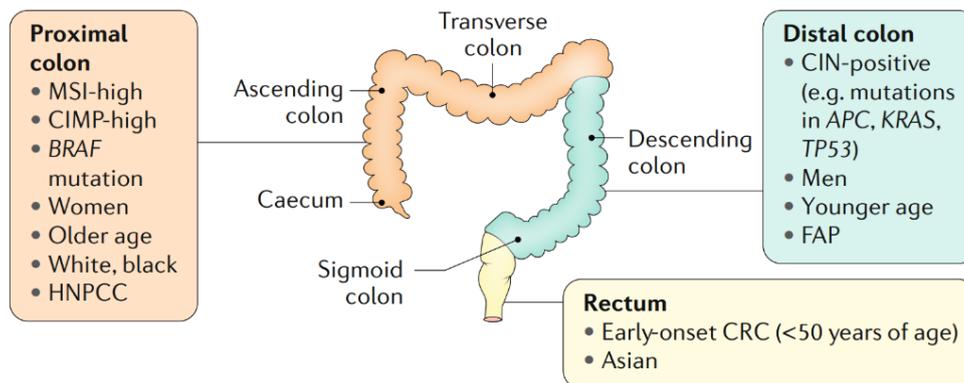


Figura 7. Subtipos anatómicos de cáncer colorrectal y su asociación con las características moleculares. *Lancet* 2019; 394: 1467–80

El cáncer de colon proximal es más frecuente en las mujeres que en los hombres (34% frente al 25%, respectivamente, en la cohorte de la European Prospective Investigation into Cancer) y su proporción aumenta con la edad (del 35% para <60 años hasta el 60% para ≥70 años en EE.UU.). Aunque el cáncer de colon proximal es el subtipo más común entre individuos blancos y afroamericanos (EE. UU: CCR proximal 44% y 49% respectivamente; CCR distal 27% y 26% respectivamente; y CCR rectal 29% y el 25% respectivamente), el cáncer de recto representa la mayor proporción entre los asiáticos. Sin embargo, entre los individuos asiáticos, los casos de CCR se distribuyeron uniformemente. Estos datos indican la existencia de una influencia clara del entorno sobre la localización y por tanto sobre las diferentes etiologías del CCR¹⁷.

No obstante, la clasificación del CCR según su origen embriológico también parece relevante desde el punto de vista molecular de tal manera que los subtipos moleculares de CCR están distribuidos de forma desigual a lo largo de los diferentes tramos de colon. Gracias al proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) coordinado por el National Cancer Institute y el National Human Genome Research Institute en el que se han recopilado datos de 20 tipos de tumores mediante la secuenciación genómica y la ingeniería bioinformática, se ha alcanzado un mayor conocimiento sobre el perfil molecular de cada una de las enfermedades. Respecto al CCR, en el año 2012 fueron publicados sus resultados en los que se muestra que los subtipos IMS-alto y CIMP-alto se concentran más en el colon proximal, mientras que el subtipo CIN-positivo se encuentra preferentemente en el colon distal.

Con el objetivo de agrupar las diferentes clasificaciones de CCR basadas en la expresión génica y facilitar su traducción clínica, en 2015 se publicó The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer^{18,19,20}, dirigido a analizar datos a gran escala entre grupos de expertos y en el que se identificaron cuatro subtipos moleculares (CMS) de CCR con características distintivas basados en los perfiles de expresión génica (Figura 8).

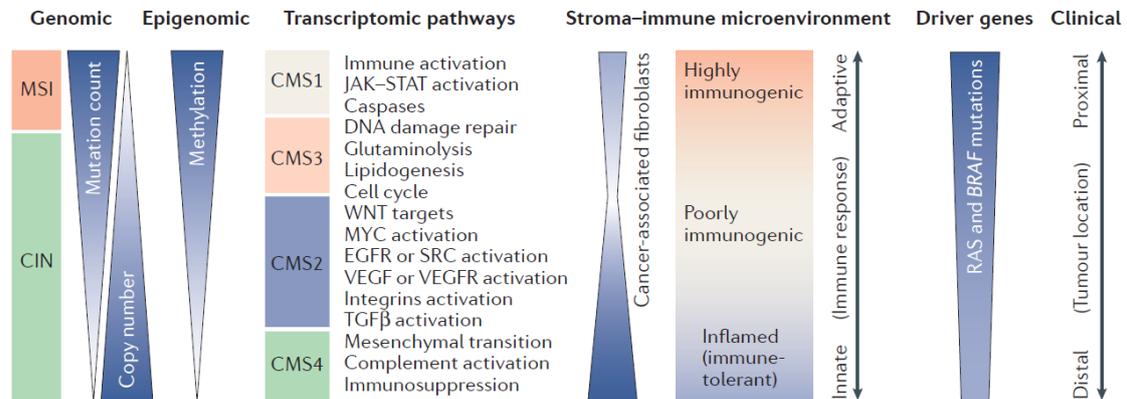


Figura 8. Subtipos moleculares de CCR. *Nat Rev Cancer.* 2017 Feb;17(2):79-92

1.1.4. Factores de riesgo: clínicos y demográficos

Como se ha descrito en el apartado anterior, la genética contribuye al riesgo individual pero no es suficiente ya que la incidencia del CCR en una población se ve afectada en gran medida también por factores modificables como la dieta y el estilo de vida. Dicha hipótesis se ha confirmado dado que las tasas pueden verse modificadas drásticamente en cortos periodos de tiempo y los inmigrantes de países con bajas tasas de CCR asumen rápidamente las altas tasas de su país de adopción. El informe conjunto del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (FMIC) y el Instituto Americano de Investigación del Cáncer (IAIC) publicado en 2017 y basado en una revisión sistemática de los estudios disponibles a nivel mundial, concluyó que la obesidad, la baja actividad física, el tabaco, dietas deficientes (como un alto contenido de carne roja y procesada, poca fibra, baja cantidad de cereales integrales y baja cantidad de calcio) y el alcohol aumentan el riesgo de CCR. De tal manera que el 47% de los casos de CCR en EEUU y el 45% en el Reino Unido se estimó que eran atribuibles a los factores de riesgo modificables mencionados anteriormente. A diferencia de otros cánceres como el cáncer de pulmón o piel, no existe un único factor de riesgo que explique la mayoría de los casos de CCR.

En los estudios epidemiológicos, el sexo masculino y el aumento de la edad han mostrado sistemáticamente una fuerte asociación con la incidencia de la enfermedad. La disparidad entre hombres y mujeres se debe probablemente a las diferencias en la exposición a factores de riesgo como el estilo de vida, la dieta, el tabaquismo y la obesidad. Interacciones entre la exposición a los estrógenos, la distribución de la grasa corporal y las características biológicas de los tumores colorrectales también pueden explicar esta diferencia, así como la mayor proporción de cánceres de colon proximales en las mujeres respecto a los hombres²¹. Con respecto a la edad, el riesgo de desarrollar un CCR se multiplica por un factor de aproximadamente 1,5 entre cada grupo de edad sucesivo de 5 años en el rango de 45 a 74 años.² El hecho de tener antecedentes familiares parece influir en aproximadamente el 10-20% de todos los pacientes con afectos de CCR con un riesgo variable según el número y el grado de proximidad de los familiares afectados y la edad del diagnóstico del cáncer colorrectal. Un subgrupo del 5-7% de los pacientes con CCR se engloba dentro de un síndrome de CCR hereditario bien definido²². Varios factores del estilo de vida aumentan el riesgo de CCR como son el consumo de tabaco, alcohol, aumento de peso corporal y la ingesta de carne roja y procesada. Hay que tener presente que la Diabetes Mellitus tipo 2 comparte factores de riesgo con el CCR, sin embargo, mantiene su riesgo aumentado de forma independiente después de corregir dichos factores. La gran mayoría de los factores que determinan el estilo de vida son modificables, por tanto, se consideran un pilar fundamental en las estrategias de prevención primaria del CCR.²³

1.2. Cribado poblacional del cáncer de colon

1.2.1. Evidencia y situación actual

El CCR reúne todas las características oportunas para establecer el cribado poblacional. A nivel epidemiológico, el CCR tiene una prevalencia elevada; además la existencia de un precursor reconocible con una larga fase evolutiva y potencialmente tratable junto con la clara correlación de la mortalidad con el estadio de la enfermedad, hacen posible obtener un rendimiento positivo de su instauración en la población general. Numerosos ensayos clínicos han confirmado la utilidad del cribado de CCR en la población de riesgo medio y han constituido la base de las guías internacionales en las que actualmente nos basamos. Entre los beneficios demostrados, destaca la reducción de la carga del CCR con una disminución de la mortalidad con un intervalo de entre el 18-57% según la técnica pretest que se utilice²⁴. No obstante, el

cribado del CCR no se ha implantado de forma homogénea en los diferentes países de Europa. Existen diferencias en cuanto a la edad de participación de los individuos incluidos, la prueba diagnóstica y el intervalo de tiempo en que se repite la prueba. En Finlandia, se ofrece un cribado bienal con TSOHg a la población de 60-69 años, mientras que en Francia y el Reino Unido, la prueba TSOHg bienal se ofrece a 50-74 años, y en los Países Bajos, España Eslovenia, Irlanda, Malta y Hungría, la prueba inmunoquímica fecal (TSOHi) bienal se ofrece en varios rangos de edad entre 50 y 75 años.²⁵ En nuestro entorno, en el 2009 se inició el Programa de cribado poblacional de CCR en la ciudad de Barcelona, concretamente en el área de Eixample y en área Litoral del Mar basado en la realización bianual del TSOHi con un punto de corte de 20 µg Hb/g heces, y progresivamente se ha ido extendiendo en el resto de los territorios de Cataluña, y a otras zonas de España. La necesidad de equilibrar estas desigualdades manteniendo la eficacia ha motivado interés en buscar una prueba inicial para seleccionar aquellas subpoblaciones con más probabilidad de presentar lesiones colónicas y por tanto más beneficio se obtenga de llevar a cabo una colonoscopia²⁶.

1.2.2. Técnicas disponibles

Existen varias pruebas de cribado, cada una con sus ventajas y limitaciones. La calidad de los estudios que validan estas pruebas de cribado varía. Los ensayos controlados aleatorizados han encontrado reducciones significativas en la mortalidad por CCR entre los pacientes sometidos a TSOHg o sigmoidoscopia flexible, mientras que los estudios observacionales apoyan los efectos del TSOHi y las colonoscopias para la reducción de la mortalidad. Sólo se dispone de datos extraídos de estudios transversales para valorar los efectos de la prueba de ADN fecal (ADNmt) y de la colonografía por tomografía computarizada (CTC). A destacar que no se han realizado estudios comparativos que demuestren que una prueba es superior a otra para reducir la mortalidad o la incidencia del CCR²⁷

a) Pruebas basadas en las heces

Las pruebas de sangre oculta en heces utilizadas como pruebas primarias para el cribado del CCR, se basan en la detección de sangre oculta gastrointestinal en las propias heces o en la detección de ADN tumoral exfoliado. La probabilidad de que las pruebas de sangre oculta en heces resulten positivas depende del lugar anatómico de la hemorragia, de las características del paciente (tiempo de tránsito de las heces, la consistencia de las heces, la degradación de la

hemoglobina) y de factores intrínsecos de las propias lesiones (hemorragia intermitente) así como de factores intrínsecos de la prueba (capacidad de detección).

El **TSOHg** fue la primera prueba que se utilizó ampliamente para el cribado del CCR y en ser evaluada en estudios aleatorizados. Utiliza la actividad pseudoperoxidasa del hemo para detectar la presencia de sangre en las heces mediante un resultado cualitativo. Se recomienda modificar la dieta y evitar los antiinflamatorios no esteroideos y la vitamina C para evitar resultados falsos positivos y falsos negativos, respectivamente²⁸. El cribado con TSOHg bianual ha demostrado una disminución de la mortalidad por CCR entre un 9-22% a lo largo de 2-9 rondas de cribado (Tabla 1)²⁹⁻³⁴

Método de cribado	Evidencia científica	Reducción incidencia por CCR	Reducción mortalidad por CCR	Reducción mortalidad global
Pruebas de heces				
TSOHg	Estudios controlados aleatorizados	17-20%	9%-22%	No beneficios demostrados
TSOHi	Estudios observacionales, estudios de características de la prueba	10%	22%-62%	Desconocido
TSOHi-DNA (ADNmt)	Estudios de características de la prueba, comparación TSOHi y colonoscopia	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Pruebas visualización directa				
Sigmoidoscopia flexible	Estudios controlados aleatorizados	Por intención de tratamiento: 17%-23% Por protocolo: 31-33%	Por intención de tratamiento: 22-31% Por protocolo: 38-43%	2-4% en estudios individuales 2.5% en metanálisis
Colonoscopia	Estudios observacionales	Cohorte: 40%-69% Casos y controles: 31%-91%	Cohorte: 29%-88% Casos y controles: 60-70%	Desconocido
Colonografía por tomografía computarizada (CTC)	Estudios de características de la prueba	Desconocido	Desconocido	Desconocido

Tabla 1. Efectos de las diferentes estrategias del cribado en la incidencia y mortalidad por CCR. *Gastroenterology* 2020 Jan;158(2):418-432.

Hay que destacar que el grupo de Shaukat et al. comparó directamente el cribado mediante TSOHg anual o bienal con la atención habitual en los EE.UU., y los resultados que obtuvieron demostraron que el TSOHg anual daba lugar a una mayor reducción de la mortalidad por CCR que el cribado bienal durante 30 años (32% frente a 22%), además este descenso de mortalidad específica por CCR era mayor en los hombres³¹. El TSOHg utilizada en estos estudios (Hemoccult

II) detectó el CCR con niveles de sensibilidad más bajos que los TSOHg disponibles en la actualidad los cuales presentan una sensibilidad del 62%-79% y una especificidad del 87%-96% para el CCR (Tabla 2).

Test de cribado	Intervalo	Sensibilidad					Especificidad (1 menos la tasa de positividad en colon normal)
		CCR	AA ^{&}	LS AVANZADA [#]	ADENOMA NO AVANZADO ^{&}	LS NO AVANZADA [#]	
Pruebas de heces							
TSOHg	Anual	62-79%					87-96%
TSOHi	Anual	79%	23.8%	5%	7.6%		94%
TSOHi-DNA (DNAm ^t)	Cada 3 años	Global 92.3%, estadios I-III 93.3%	42.4%	42.4%	17.2%		86.6%
Pruebas visualización directa							
Sigmoidoscopia flexible	Cada 5 años o cada 10 años+TSOHi anual	Actualmente en estudio, posiblemente similar a la colonoscopia					
Colonoscopia	Cada 10 años		89.1%-94.7% a partir de 10 mm	Ratio de detección (0.5-1.5%)	74.6%-92.8% a partir de 6 mm	Ratio de detección:6%-20%	
Colonografía por tomografía computarizada (CTC)	Cada 5 años		89% a partir de 10 mm		86% a partir de 6 mm	3%	Adenomas≥10 mm: 94% Adenomas≥6 mm: 88%
Test serológicos							
Gen septina 9 metilado	No definida	48.2%	11.2%				91.5%

Tabla 2. Rendimiento de las modalidades incluidas en las recomendaciones de *United States Preventive Services Taskforce (USPSTF)*. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):418-432

[&] Adenoma avanzado: componente veloso, displasia alto grado o tamaño≥10mm. Adenoma no avanzado: componente tubular, displasia bajo grado y tamaño <10mm

[#] LS avanzada: Adenoma serrado tradicional y LS con displasia o tamaño≥10mm. LS no avanzada: tamaño <10mm no displasia

Posteriormente, apareció el **TSOHi** que ha sustituido en gran medida al TSOHg debido a las ventajas que ofrece. Su método se basa en la detección de la fracción de globina de la Hb humana mediante la metodología de inmunoensayo utilizando diferentes técnicas, por lo que no se ve afectado su resultado por la dieta. Dos de los métodos más utilizados son la inmunocromatografía de flujo lateral (cualitativa) y la inmunoturbidimetría (cuantitativa),

ambos con elevada sensibilidad analítica que oscila entre 1 µg y 300 µg de Hb/g Heces. Otra de las ventajas es que sólo se requiere una muestra de heces, lo cual simplifica el proceso³⁵

Diferentes estudios han demostrado una mayor sensibilidad del TSOHi respecto al TSOHg manteniendo su especificidad ³⁶⁻³⁸⁴⁸. Este hecho, junto con una mayor facilidad de uso que conlleva una mayor participación hace suponer que los resultados serán mejores en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR respecto al TSOHg. Sin embargo, no han llegado a realizarse estudios específicos donde el objetivo principal fuera analizar la eficacia del TSOHi para reducir la mortalidad o la incidencia del CCR. Así pues, la evidencia que disponemos se ha obtenido de datos indirectos, por ejemplo, un estudio ecológico llevado a cabo en Italia que valoró el inicio progresivo del cribado con TSOHi bienal. En este estudio se observó una reducción del 22% en la mortalidad por CCR en las regiones que habían iniciado el cribado mediante TSOHi en comparación con las regiones que retrasaron el inicio cribado con TSOHi (Tabla 1)³⁷ Basándose en las ventajas diagnósticas que ofrece el TSOHi junto a la menor complejidad para la recogida de la muestra que se traduce en una mayor adherencia por la población a estudio, se recomienda el uso de TSOHi sobre TSOHg³⁹

Recientemente, están apareciendo en el mercado nuevas técnicas basadas en la detección de las alteraciones propias del ADN de las células desprendidas de los tumores del colon y analizadas en las heces. Sin embargo, el ADN de las células de las lesiones debe distinguirse del ADN bacteriano, que es mucho más abundante. La **prueba de ADNmt** (Cologuard®) combina un TSOHi con ensayos moleculares ADN (metilación aberrante regiones promotoras *BMP3* y *NDRG4*, mutaciones *KRAS* y β-actina de referencia para cantidad DNA) asociados a la carcinogénesis colorrectal⁴⁰. La prueba no requiere hacer ningún cambio en la medicación, aunque para llevarla a cabo es de mayor complejidad por la necesidad de un kit que incluye un TSOHi y una muestra de heces en tampón. Sin embargo, todavía no se dispone de datos de calidad sobre los efectos de la prueba de ADNmt en términos de mortalidad e incidencia del CCR. Únicamente, un estudio comparó los resultados del uso de una sola determinación del ADNmt frente al TSOHi en 9989 adultos de riesgo medio que se sometieron a una colonoscopia como estándar de referencia. La prueba de ADNmt detectó el CCR y el adenoma avanzado con una sensibilidad del 92,3%, frente al 73,8% del TSOHi, pero con una especificidad de sólo el 86,6%, frente al 94,9% del TSOHi (Tabla 2)⁴⁰. La prueba de ADNmt detectó pólipos serrados sesiles ≥10 mm con una sensibilidad del 42,4%, frente al 5,1% del TSOHi. Hay pocos datos sobre

el intervalo de vigilancia adecuado, aunque se sugiere su uso cada 3 años. Un punto que no ha quedado aclarado es cómo interpretar los pacientes con resultados patológicos en la prueba de ADNmt, pero con colonoscopia normal. Por último, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó un análisis de sangre que permite detectar la presencia de ADN metilado circulante (methylated septin 9) considerado como un marcador de CCR en plasma. En EE. UU., su uso sólo está aprobado para aquellos individuos que han rechazado las pruebas de cribado recomendadas.

b) Pruebas de visualización directa

La **sigmoidoscopia flexible** proporciona una visualización directa de la porción distal del colon y la oportunidad de realizar una biopsia y/o resección de las lesiones en caso de detectarse. La preparación del intestino consiste en enemas con o sin citrato de magnesio oral, y no se requiere sedación. El rendimiento de la sigmoidoscopia, en particular para el CCR proximal, depende de los criterios que se establezcan para completar el estudio con colonoscopia en base a los hallazgos distales. Han sido definidos diferentes criterios para decidir la realización de una colonoscopia tras una sigmoidoscopia: presencia de CCR, cualquier pólipo distal >5mm, ≥ 3 adenomas o adenoma con displasia de alto grado o histología vellosa (Screening for Colon and Rectum [SCORE] trial en Italia); presencia de CCR, adenoma o cualquier pólipo > 10 mm (ensayo Norwegian Colorectal Cancer Prevention [NORCCAP]); y presencia de CCR, cualquier pólipo > 10 mm, cualquier pólipo con histología tubulovillosa o vellosa, o ≥ 3 adenomas (United Kingdom Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial [UKFSST]). Para comparar la capacidad de detección de NA proximal de los diferentes criterios expuestos previamente, se efectuó un estudio con los datos del brazo colonoscopia del estudio Colonprev⁴¹. El estudio comparó mediante una sigmoidoscopia simulada, en base a los hallazgos de la colonoscopia, los hallazgos a nivel proximal, observando una mayor sensibilidad para la detección de NA en colon proximal, cuando se aplicaron los criterios del ensayo NORCCAP, mientras que los criterios UKFSST proporcionaron el menor número de personas necesarias para derivar a colonoscopia por NA proximal detectada. A pesar de que sabemos que la mayoría de las lesiones serradas, precursoras de un porcentaje importante de CCR, son predominantemente de localización proximal, la mayoría de los estudios se han centrado como objetivo la detección de NA y no existen datos sobre la capacidad de la sigmoidoscopia en la detección de las lesiones serradas a nivel proximal, independientemente de los criterios aplicados para la realización de la colonoscopia. El segundo trabajo de la presente tesis doctoral profundiza en este aspecto.

Respecto a los resultados a largo plazo, cuatro ensayos clínicos han comparado los efectos de la sigmoidoscopia tras 11-17 años respecto a no ser sometidos a ningún tipo de cribado para el CCR⁴²⁻⁴⁵. Un metaanálisis con una amplia inclusión de individuos (n=458.002) identificó que la sigmoidoscopia flexible disminuía la mortalidad por CCR en un 27% (IC del 95%, 18%-34%), en comparación con la ausencia de cribado a los 11-12 años de seguimiento en los análisis por intención de tratar (Tabla 1)⁴⁶. Además, la incidencia de CCR se redujo en un 21% (IC del 95%, 15%-25%) con la sigmoidoscopia flexible en comparación con la ausencia de cribado. En los análisis por protocolo la sigmoidoscopia flexible redujo la mortalidad por CCR en un 38%-43% y la incidencia en un 31%-33%, respectivamente. No obstante, la reducción de la mortalidad y la incidencia del CCR fue significativa sólo para el CCR distal en el estudio UKFSST, con un OR de 0,63 (IC del 95%, 0,49-0,84) en comparación con 0,90 (IC del 95%, 0,77-1,04) para el CCR proximal³⁴. Este descenso de la mortalidad parece ser mayor en los hombres que en las mujeres, posiblemente debido a las diferencias de la localización de los propios tumores. Esta falta de protección sobre el CCR proximal en este estudio probablemente se deba a que la indicación para efectuar la colonoscopia completa se basaba en los hallazgos exclusivamente en recto-sigma. Por el contrario, otros estudios como PLCO o SCORE, donde si se ha observado también un efecto protector del CCR proximal, probablemente se deba a que la realización de la colonoscopia dependía de los hallazgos en sigma y colon descendente^{45,47}. En cuanto a los intervalos de cribado se recomienda realizar una sigmoidoscopia flexible cada 5 años. Es importante tener en cuenta que las pruebas de eficacia con sigmoidoscopia sólo se comunicaron en los estudios con poblaciones predefinidas dispuestas a aceptar esta modalidad de cribado. Actualmente en Europa, pocos programas de cribado organizados utilizan esta prueba (Italia [Piamonte], Noruega e Inglaterra), y según sus datos de seguimiento, la aceptación aunque variable es menor en la población general (del 29% en Italia [Turín y Verona] al 43% en Inglaterra) respecto a la observada en los estudios mencionados (aproximadamente un 58%)^{43,45}.

La **colonoscopia** es la prueba que se indica cuando se obtiene un resultado positivo en algunas de las otras pruebas menos invasivas dado que es considerada como el patrón de oro para la detección y resección de las lesiones colónicas. Aun así, también puede utilizarse como prueba inicial en el cribado poblacional. Característicamente, la colonoscopia requiere una modificación de la dieta y la administración de una preparación laxante. La mayoría de las personas se someten a la colonoscopia bajo sedación hecho que conlleva la necesidad de ir

acompañados durante y tras el procedimiento. En cuanto a la evidencia disponible, en los próximos años obtendremos los resultados del estudio NordICC, que se está llevando a cabo en el norte de Europa, el cual compara la colonoscopia con la ausencia de cribado organizado⁴⁸. Hasta entonces, tenemos resultados de estudios de cohortes, así como estudios de casos y controles en los que se ha encontrado una reducción tanto de la mortalidad como de la incidencia con el empleo de la colonoscopia como única exploración de cribado (Tabla 1). En concreto, un estudio de cohorte prospectivo de casi 89.000 sanitarios encontró que tras 4 años de seguimiento, la realización de una colonoscopia se asociaba a un descenso del 68% (IC del 95%, 55%-76%) en la mortalidad específica por CCR en comparación con la no exposición a la colonoscopia, así como una reducción del 43% en la incidencia de CCR cuando habían sido sometidos a una colonoscopia con polipectomía respecto a los que no se les había realizado ninguna exploración⁴⁶. Aunque la colonoscopia se considera la técnica de referencia, pueden pasar desapercibidas algunas lesiones. En los estudios que comparan la colonoscopia con la CTC, las sensibilidades estimadas oscilaron entre el 89,1% y el 94,7% para adenomas ≥ 10 mm y del 74,6% al 92,8% para adenomas ≥ 6 mm (Tabla 2)³⁴. Una revisión sistemática de los estudios de colonoscopia en tándem mostró tasas de error del 26% para los adenomas en global (IC del 95%, 23%-30%), 9% para AA (IC 95%, 4%-16%), y 27% para las lesiones serradas (IC 95%, 16%-40%)⁴⁹. Respecto al intervalo de tiempo, se recomienda realizar una colonoscopia de cribado cada 10 años.

Otro método es la colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computada (**CTC**) la cual permite la visualización de todo el territorio colorrectal. Sobre su efecto en la incidencia o mortalidad del CCR, tampoco existen publicaciones al respecto que valoren la CTC. En un metanálisis donde se comparó los efectos de la CTC con los de la colonoscopia, observo una sensibilidad para los adenomas ≥ 10 mm del 66,7% y el 93,5%; y una especificidad del 96,0% y el 97,9%, para CTC vs colonoscopia, respectivamente (Tabla 2)³⁴. Para los adenomas ≥ 6 mm, la sensibilidad fluctuó entre el 72,7% y el 98,0%, con una especificidad del 79,6% y el 93,1%, respectivamente. Finalmente, respecto a la detección de las lesiones serradas de alto riesgo o avanzadas (presencia de displasia y/o tamaño ≥ 10 mm), esta fue significativamente menor con la CTC (0,8%) respecto a la colonoscopia (4,3%)⁵⁰. Así pues, la utilidad de la CTC recae en aquellos individuos con una colonoscopia incompleta o presentan un riesgo elevado para la sedación.

Por último, la **cápsula de colon**, que implica la ingesta de una cámara del tamaño de una píldora grande que graba imágenes durante su tránsito por el intestino. Este procedimiento no está recomendado para el cribado como exploración de primera línea, pero puede ser útil para casos con colonoscopia incompleta. Los estudios con cápsula se limitan a estudios de características de la prueba en comparación con la colonoscopia, mostrando una sensibilidad de 92% y 88% y una especificidad del 95% y el 82% para adenomas ≥ 10 mm y adenomas ≥ 6 mm, respectivamente. Al igual que con la CTC, las LSS fueron difíciles de detectar representando el 26% de los resultados falsos negativos en pacientes con pólipos ≥ 6 mm⁵¹.

Es interesante realizar una mención especial en este apartado a los pólipos serrados ya que, por sus características particulares mencionadas anteriormente, son más difíciles de detectar por las técnicas de cribado (especialmente las LSS) que los adenomas. Con respecto a las técnicas no endoscópicas, su detección es considerablemente baja. El TSOHi detecta menos los pólipos serrados dado que el sangrado es poco habitual. CTC tampoco es una buena técnica dada la morfología plana que suelen presentar y favorece que pasen desapercibidas. La sigmoidoscopia no valora el colon derecho, donde es más frecuente que se localicen las LSS y en algunos estudios la neoplasia distal no es un buen marcador de lesión serrada proximal. Recientemente, el desarrollo de pruebas fecales basados en DNAm podrían ser prometedoras en esta área. Por estas razones, la colonoscopia (aunque también imperfecta) ofrece la mejor opción de detectar las lesiones premalignas serradas¹⁴.

Eficacia de las diferentes modalidades de cribado

En la actualidad, no disponemos de estudios comparativos a largo plazo entre los diferentes métodos de cribado, pero en los próximos años finalizarán cuatro grandes ensayos controlados aleatorizados y podremos evaluar sus resultados, aunque habrá que tener precaución al comparar los resultados ya que las poblaciones de los estudios y las tasas de adherencia logradas son variables. Tanto el estudio CONFIRM como el ensayo español COLONPREV comparan la colonoscopia única frente al TSOHi anual o bienal, respectivamente, y el ensayo sueco SCREESCO compara la colonoscopia única frente a 2 rondas de TSOHi y un control sin intervención. Por otra parte, el estudio NordICC compara la colonoscopia con la ausencia de cribado organizado^{48,52-54}. Desafortunadamente, es poco probable que en un futuro se lleve a cabo un ensayo que compare todas las opciones de cribado entre sí. Incluso si se llegara a plantear, sería muy discutible cómo evaluar la nueva prueba de cribado. En este sentido, ha

sido publicado un consenso que, basándose en la eficacia del cribado demostrada en los ensayos aleatorizados que han utilizado el TSOHg y la sigmoidoscopia, es razonable comparar las nuevas pruebas emergentes para el cribado poblacional de CCR entre sí, evaluando datos de sensibilidad y especificidad para la detección de fases precoces del CCR así como lesiones premalignas avanzadas respecto a TSOHg y sigmoidoscopia.⁵⁵

Diferentes patrones de participación en las rondas consecutivas de cribado mediante test fecales han sido descritos en estudios prospectivos y tendrán implicaciones para la interpretación de los resultados de los ensayos⁵⁶. En ese sentido, en la primera ronda del estudio COLONPREV, las tasas de participación en los grupos de TSOHi y colonoscopia fueron del 34,2% y el 24,6%, respectivamente⁵⁷. En las personas que se sometieron al cribado, las tasas de detección de TSOHi frente a colonoscopia fueron del 0,3% frente al 0,5% para el CCR y del 2,4% frente al 9,7% para el AA. Sin embargo, en el análisis por intención de cribar, que tiene en cuenta la participación diferencial, las tasas de detección de TSOHi frente a colonoscopia fueron del 0,1% frente al 0,1% para el CCR (OR de 0.99; IC del 95% 0.61-1.64; P=0.99) y del 0,9% frente al 1,9% para el AA (OR de 2.30; IC del 95% 1.97-2.69; P<0.001). Se prevé que la eficacia del TSOHi en rondas posteriores mejorará, ya que la TSHOi se ofrece de nuevo cada 2 años y se detectaran cada vez más CCR y AA.

El TSHOi se ofrece anualmente en el estudio CONFIRM y cada 2 años en COLONPREV, ambos durante 10 años, mientras que en el estudio SCREESCO se ofrece el TSOHi en dos ocasiones, al año y a los 3 años. Además, los brazos de TSHOi incluyen invitaciones sistemáticas cada ronda, mientras que la colonoscopia se ofrece sólo una vez, aunque en el estudio CONFIRM, el seguimiento de los que no completan su colonoscopia se deja en manos de la decisión del médico referente, lo que permite la heterogeneidad en los esfuerzos posteriores por mantener la adherencia. Asimismo, en el cribado oportunista, es habitual que los pacientes acepten la colonoscopia después de varias recomendaciones infructuosas por parte de los médicos de atención primaria, por tanto, las invitaciones repetidas podrían producir mayores tasas de participación acumulada que las invitaciones únicas. Las interpretaciones de los resultados según intención de cribado en los ensayos en curso deberán considerar si los patrones de participación observados pueden generalizarse a otros entornos.

Coste-efectividad

Tres revisiones sistemáticas publicadas en 2000, 2010 y 2016, que abarcan el período 1993-2016^{12,58,59} evaluaron los múltiples análisis de coste-efectividad del cribado del CCR que se han realizado en todo el mundo, incluyendo datos epidemiológicos y costes regionales. Estas revisiones analizan sobre todo países con renta alta, lo que refleja la disponibilidad de recursos y la carga relativa de la enfermedad con prioridades de salud pública frente a los países con nivel económico más bajo. Como conclusiones destacables se observa que, en comparación con la ausencia de cribado, todas las modalidades de cribado son rentables. Dado que los costes de los tratamientos para el CCR avanzado han aumentado significativamente, pero acompañado solo de un incremento modesto en la supervivencia, la rentabilidad del cribado del CCR ha mejorado. Los modelos de microsimulación pueden ayudar a identificar la estrategia de cribado más adecuada teniendo en cuenta los recursos disponibles y las limitaciones económicas de cada país. Si bien, existen datos que sugieren que cuando los niveles de participación son los mismos entre las estrategias, no hay una estrategia que presente mayor coste efectividad, en general, se favorecen las estrategias establecidas frente a las emergentes, como CTC y ADNmt. Aparentemente, la estrategia de comenzar el cribado a los 50 años y terminarlo a los 75 años mediante la prueba TSOHi anual podría ser el método óptimo⁶⁰ (Figura 9).

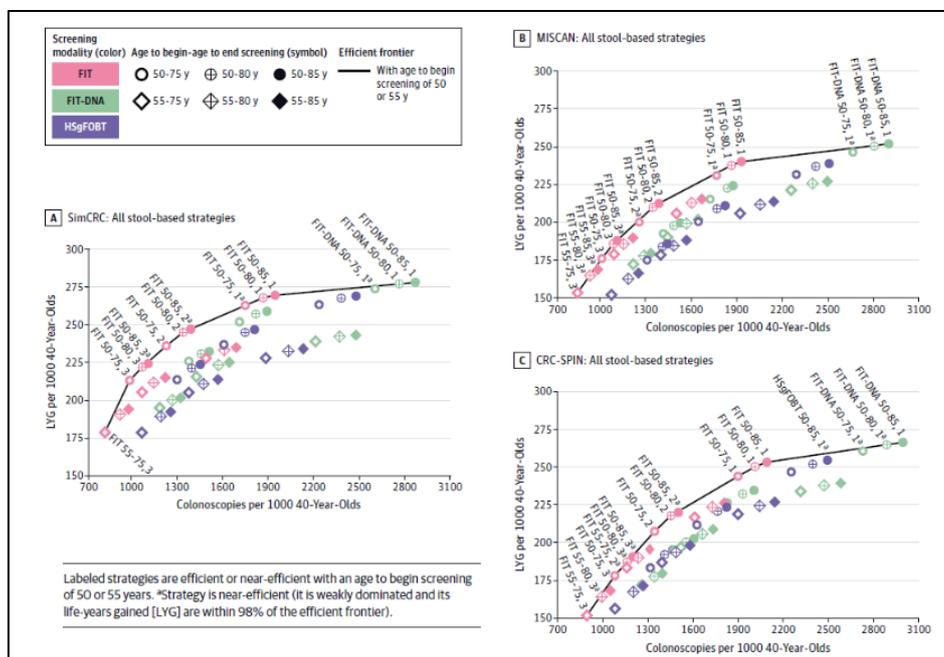


Figura 9. Número de colonoscopias a lo largo de la vida y años de vida ganados para una cohorte de individuos de 40 años cribados con TSOHi o TSOHg, a partir de diferentes modelos de microsimulación. *JAMA* 2016; 315(23):2595–609.

Asimismo, los estudios de coste-eficacia han demostrado que el cribado también puede ser rentable en países con recursos financieros limitados. Sin embargo, el acceso y la mejora del tratamiento del CCR pueden ser más prioritarios que el cribado en algunos de estos entornos, ya que utilizar recursos para implementar el cribado poblacional en una región con un acceso nulo o muy limitado al tratamiento no sería una medida oportuna

En 2012, las nuevas guías basadas en la evidencia para garantizar la calidad del cribado indicaron que el TSOHi, la sigmoidoscopia y la colonoscopia podrían ser alternativas razonables al cribado con TSOHg ⁶¹. Una revisión reciente de 2020 que valora el impacto del cribado en Europa²⁵ sugiere que el efecto en la mortalidad de la sigmoidoscopia y el TSOHg puede ser diferente en función del entorno europeo donde se aplican y sugiere que el cribado con sigmoidoscopia es más eficaz que el TSOHg. Aunque puede ser razonable suponer una mayor eficacia del cribado por endoscopia que con el TSOHg, la prueba fecal recomendada actualmente en toda Europa es el TSOHi, ya que puede lograr al menos la misma reducción de la mortalidad por CCR que la observada con TSOHg (o potencialmente similar a la observada con la sigmoidoscopia), pero con el efecto adicional en la reducción de la incidencia del CCR. Por tanto, se debe tener en cuenta tanto la eficacia específica de la prueba como las preferencias de la población (participación esperada en el cribado). En esta línea, los resultados de un estudio holandés mostraron una participación inicial mucho mayor con las pruebas fecales (TSOHi: 61,5% y TSOHg: 49,5%) que con los estudios endoscópicos (Sigmoidoscopia: 32,4%)²⁵. Del mismo modo, las tasas de participación en el cribado anual fueron más altas en los programas italianos basados en un TSOHi que con la sigmoidoscopia (cumplimiento en 2011: TSOHi: 47,1%; Sigmoidoscopia 24,5%)³⁷.

Hay que tener en cuenta que el cribado mediante pruebas fecales necesita una participación recurrente a lo largo de varias rondas para lograr los efectos esperados sobre la mortalidad por CCR. Considerar las tasas de participación inicial en lugar de la captación acumulativa a lo largo del tiempo puede no ser apropiado, especialmente a la luz de los datos recientes que muestran un número significativamente menor de participantes regulares que los participantes en la primera ronda de cribado⁶²

1.2.3. Vigilancia post-polipectomía

El objetivo principal de la vigilancia post-polipectomía es reducir la incidencia y la mortalidad del CCR en individuos a los que se les ha resecado un pólipo en la colonoscopia basal. La progresiva implementación de los programas de cribado de CCR poblacionales ha ocasionado un aumento considerable del número de colonoscopias, derivadas de las indicaciones de vigilancia endoscópica de las lesiones detectadas en colonoscopias previas. En concreto, a un 21,99% de la población candidata a cribado poblacional se le detectará y reseca una lesión colorrectal que posteriormente requerirá un seguimiento endoscópico. La identificación de los individuos que tienen un alto riesgo de padecer un CCR posterior, puede ayudar a determinar quiénes pueden necesitar intervalos de vigilancia más cortos. Pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con pólipos colorrectales no desarrollarán cáncer.

El riesgo de recurrencia es distinto según los adenomas resecados en la colonoscopia basal, identificando entre un 16-24% de recurrencias en los pacientes con AA en comparación con un 7% para los pacientes con adenomas no avanzados. Además de todos los casos que presenten lesiones metacrónicas solo un 6.6% serán lesiones avanzadas^{63,64}. Con respecto al riesgo de cáncer, diversos estudios muestran la asociación entre adenomas avanzados y CCR metacrónico. Destacamos el grupo de Løberg et al⁶⁵ donde demostraron que los pacientes con al menos 3 adenomas, histología vellosa o displasia de alto grado presentaban un incremento del 16 % en la mortalidad por CCR respecto a la población general. Asimismo, Atkin et al⁶⁶ estudiaron de forma retrospectiva un total de 12.000 pacientes con 1-2 adenomas ≥ 10 mm o 3-4 adenomas < 10 mm, observando que la vigilancia endoscópica reducía la incidencia de CCR.

En los últimos años han salido a la luz diferentes trabajos sobre el riesgo de CCR en pacientes con lesiones serradas. Tanto el grupo de Lieberman como el de Hassan han destacado la importancia de estos pólipos dando directrices sobre la vigilancia postpolipectomía^{67,68}. Recientemente se dispone de los resultados de un estudio de casos y controles en una serie danesa que incluyó 272.342 individuos a los que se les había realizado una colonoscopia, donde se pudo confirmar que aquellos pacientes con LSS presentaban un riesgo significativo de CCR a los 10 años (OR 2.75; IC 95%: 1.00-3.80), resultado muy similar al de los pacientes con adenomas con un 2,33 % de riesgo de CCR en el mismo período. Asimismo, el riesgo de CCR de las lesiones serradas avanzadas fue superior, así el OR de pacientes con lesiones serradas ≥ 10 mm fue de

4,2 (IC 95 %: 1.3-13.3), similar al de los pacientes con AA (OR: 3.3; IC 95 %: 2.1-5.2). Finalmente, el riesgo de CCR a los 10 años fue de 4.4% en los pacientes con lesiones serradas con displasia⁶⁹.

Por otra parte, no se conoce la incidencia de NA metacrona en paciente con lesiones serradas. No obstante, se ha observado que la presencia de displasia, el tamaño > 10 mm o la localización proximal pueden ser predictores de lesión colorrectal avanzada sincrónica⁴⁴. En este sentido, un estudio de 2018 muestra que la aparición sincrónica de AA y lesiones serradas ≥ 10 mm o con displasia incrementa el riesgo tanto de AA metacronos como de lesiones serradas metacronas mayores de 10 mm⁷⁰.

Dado que la vigilancia por colonoscopia genera costes y complicaciones, es fundamental identificar a aquellos pacientes con bajo riesgo de CCR que no requieren vigilancia endoscópica. Hasta recientemente, la evidencia disponible para establecer los intervalos de seguimiento se basaba en estudios observacionales en los que la indicación era arbitraria y la mayoría de ellos analizaban la eficacia de la colonoscopia de vigilancia a partir de variables intermedias (tasa de detección de AA durante el seguimiento) y no de variables finales (incidencia y mortalidad por CCR). No obstante, a partir del año 2019-2020, se han publicado series amplias de cohortes observacionales o de casos-control que han evaluado específicamente el riesgo de CCR y de mortalidad por CCR en base a las lesiones detectadas en la colonoscopia inicial. Un estudio inglés, evaluó la incidencia a largo plazo de CCR tras la resección de adenomas en una serie de 28.972 pacientes de 17 hospitales, y que posteriormente fueron seguidos durante una mediana de 9.3 años. Las principales conclusiones que obtuvieron fueron que el riesgo de CCR en pacientes de categoría riesgo bajo (1-2 adenomas <10mm) y un subgrupo de la categoría de riesgo intermedio (3-4 adenoma < 10 mm o con displasia de bajo grado y de localización distal no es mayor que en la población general, por lo que probablemente estos pacientes podrían retornar al programa de cribado poblacional y evitar el seguimiento endoscópico post-polipsectomía. Por el contrario, la vigilancia sí quedaría justificada en el caso de los pacientes de alto riesgo y en los pacientes de riesgo intermedio con resección de adenomas con displasia de alto grado, componente vellosa o localizados en colon proximal⁷¹.

Asimismo, tres grandes estudios observacionales y de cohortes^{23,72,73}, junto con un metanálisis⁷⁴ han mostrado nuevamente que existe un grupo de bajo riesgo (colonoscopia normal o con lesiones no avanzadas o en número <3 adenomas), que no requieren vigilancia

endoscópica por el riesgo equiparable de incidencia y mortalidad por CCR respecto a la población general con colonoscopia normal, y un grupo de riesgo (adenomas avanzados o número ≥ 3 adenomas) que si requiere vigilancia por el riesgo de desarrollar o morir por CCR durante el seguimiento. La evidencia acumulada en los últimos años ha llevado a actualizar las diversas guías de seguimiento por lo que desde 2018 disponemos de nuevas recomendaciones tanto a nivel nacional como europeo que han adaptado las directrices de vigilancia endoscópica^{75,76}.

La predisposición genética asociada a factores ambientales y demográficos son los causantes de la recidiva de las lesiones adenomatosas y serradas, al seguir estimulando la proliferación de tejido anómalo y el desarrollo de lesiones incidentes en el tiempo. Sin embargo, la estratificación del riesgo de recidiva se basa en los criterios morfológicos e histológicos basales y no es suficientemente sensible ni específica para identificar aquellos casos que tendrán NA durante el seguimiento⁶⁷. Las consecuencias de la estratificación tan imprecisa del riesgo de recidiva son sustanciales, ya que supone una sobrevigilancia con la morbilidad que esto supone y el consumo innecesario de recursos médicos y técnicos.

Por todo ello, se considera necesarios nuevos enfoques que permitan mejorar la estratificación del riesgo de recidiva de los pólipos colorrectales. Tal como se ha explicado en apartados anteriores, se han asociado múltiples factores a un mayor riesgo de presentar adenomas como, el género masculino, la edad, la raza, etnia, el tabaco, el alcohol, hábitos de vida, o antecedentes de colecistectomía, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipemia y obesidad, así como los antecedentes familiares de CCR. Por ello parece razonable pensar que deberían tenerse en consideración los factores ambientales y personales en el momento de estratificar el riesgo de recurrencia de las lesiones polipoideas del colon.

Por otra parte, pocos estudios han examinado el uso de marcadores moleculares en la gradación del riesgo de recidiva de adenomas colorrectales. En dos estudios de cohorte retrospectivos de pacientes con adenomas de debut se examinaron varios marcadores inmunohistoquímicos valorando la carcinogénesis y su potencial utilidad predictora de desarrollo de CCR. El primer artículo publicado por Soreide K et al. analizó biomarcadores predictivos de CCR metacrónico en pacientes con adenomas colorrectales esporádicos en la colonoscopia basal. Para ello, se seleccionaron 374 pacientes consecutivos evaluando mediante

IHQ la expresión de: survivina, telomerasa transcriptasa humana (hTERT), β -catenina, p16INK4a, p21Cip1, y ciclina D1. Durante el seguimiento la hTERT y survivina fueron predictores independientes de CCR metacrónico⁷⁷. Otro estudio prospectivo evaluó en 109 pacientes con adenomas colorrectales las tasas de recurrencia del adenoma a los 3 años en relación con los parámetros clínicos e IHQs de β -catenina, ciclooxigenasa-2 (COX-2), y p53. La expresión tisular de β -catenina nuclear, Cox-2 y p53 nuclear se relacionó claramente con la recurrencia de adenomas a los 3 años en pacientes con adenoma avanzado en la colonoscopia basal. Los autores concluyeron que la combinación de la expresión normal de β -catenina, la COX-2 y p53, en el adenoma colorrectal puede ser un predictor negativo de recurrencia de adenomas⁷⁸. Otro estudio prospectivo realizado con un número pequeño de casos demostró que la expresión de Ki-67 y p53 tenía una correlación significativa con el tamaño de los adenomas colorectales así como con el grado de displasia, concluyendo que podrían ser valiosos marcadores de riesgo para la selección de población con adenoma avanzado⁷⁹. Finalmente, el grupo de Jover et al.⁸⁰ analizó retrospectivamente la presencia de mutación BRAF y KRAS en un total de 995 pólipos resecados en 308 individuos, que incluía tanto adenomas como lesiones serradas, y posteriormente evaluaron quienes habían presentado en el seguimiento posterior, lesiones metacrónicas avanzadas, las cuales fueron definidas como AA o pólipos serrados de riesgo (proximales al ángulo esplénico, presencia de displasia o tamaño ≥ 10 mm). Los resultados mostraron que la mutación en el gen KRAS se asoció de forma independiente con la presencia de AA o lesión metacrónica avanzada global en la colonoscopia de vigilancia.

En el caso de los pólipos serrados existen menos estudios que hayan evaluado marcadores moleculares de metacronía. Los tres componentes moleculares centrales de la vía de carcinogénesis serrada que lo diferencian de la secuencia adenoma-carcinoma clásica incluyen la inestabilidad de microsatélites, mutaciones en el oncogén BRAF y el silenciamiento epigenético de la región promotora de muchos genes a través de CIMP. En este sentido, nuevamente destacamos el trabajo del grupo de Jover et al. que evaluó el riesgo de metacronia en 120 lesiones serradas del total de 995 pólipos analizados. En el análisis específico de las lesiones serradas, ninguna de las mutaciones en el gen KRAS o BRAF evaluadas de la colonoscopia índice se asoció de forma significativa a lesión metacrónica avanzada.

Tras todo lo expuesto, se hace necesario desarrollar nuevas estrategias que permitan estratificar y optimizar de forma eficiente el seguimiento de los pacientes con lesiones

adenomatosas y serradas de colon en la colonoscopia basal, no basadas exclusivamente en las características morfológicas e histológicas de las lesiones polipoides.

2. HIPÓTESIS

La colonoscopia se considera el patrón de oro y el método de referencia para la detección de CCR y sus lesiones precursoras, pero conlleva un importante uso de recursos sanitarios y económicos cuando se aplica como única prueba dentro de un programa de cribado poblacional.

Este proyecto pretende evaluar el papel del TSOHi en la detección de lesiones serradas proximales respecto a la sigmoidoscopia simulada como estrategias iniciales según los datos obtenidos en el contexto de un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado de cribado poblacional español (COLONPREV).

Además, el desarrollo de un índice basado en la incorporación de la edad, el género, factores socio-ambientales, antecedentes de patologías asociadas además de marcadores tisulares moleculares de carcinogénesis, podría conseguir un enfoque más preciso en la estratificación del riesgo de los pacientes con pólipos, incrementando la eficiencia de los programas de vigilancia, reduciendo la morbilidad por la colonoscopia y optimizando los recursos disponibles, así como los costes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Profundizar en el estudio de las lesiones precancerosas del colon y recto para mejorar las estrategias existentes en su diagnóstico y seguimiento en los Programas Poblacionales de Cribado del CCR.

3.2. Objetivos secundarios

- I. Comparar la precisión del TSOHi respecto a la sigmoidoscopia como estrategias iniciales en la detección de LS proximales, definida como cualquier LSS, AST o PH, independientemente del tamaño y la tasa de detección de LS proximal de riesgo, definida como cualquier LSS o AST independientemente del tamaño más cualquier PH mayor de 10 mm, ambos ubicados proximales al ángulo esplénico en el contexto de un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado de cribado poblacional de CCR.

- II. Analizar los recursos necesarios para detectar LS proximal y LS proximal de riesgo mediante TSOHi y sigmoidoscopia simulada tanto de forma global como en subgrupos específicos de edad y sexo.

- III. Identificar los hallazgos en colon distal asociados independientemente con la presencia de una LS proximal y LS proximal de riesgo.

- IV. Determinar los factores predictivos, clínicos, demográficos, histopatológicos y moleculares somáticos, en individuos con lesiones de alto riesgo en la colonoscopia basal, para el desarrollo de lesiones de alto riesgo (LAR) definida como la presencia de un AA, multiplicidad de lesiones (≥ 3 lesiones adenomatosas/serradas) y una $LS \geq 10$ mm)

metacrónicas a los 3 años de la polipectomía en el marco de un programa de cribado poblacional.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. ARTICULO 1

Detection of serrated lesions in proximal colon by simulated sigmoidoscopy vs faecal immunochemical testing in a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. **Carot L**, Castells A, Hernández C, Alvarez-Urturi C, Balaguer F, Lanas A, Cubiella J, Tasende JD, Jover R, Hernandez V, Carballo F, Bujanda L, Quintero E, Andreu M, Bessa X. *United European Gastroenterol J.* 2018 Dec;6(10):1527-1537.

Detection of serrated lesions in proximal colon by simulated sigmoidoscopy vs faecal immunochemical testing in a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial

Laura Carot^{1,2} , Antoni Castells³, Cristina Hernández⁴,
Cristina Alvarez-Urturi^{1,2}, Francesc Balaguer³, Angel Lanas⁵,
Joaquín Cubiella⁶, Jose D Tasende⁷, Rodrigo Jover⁸, Vicent Hernandez⁹,
Fernando Carballo¹⁰, Luis Bujanda¹¹, Enrique Quintero¹²,
Montserrat Andreu^{1,2} and Xavier Bessa^{1,2}; on behalf of the ColonPrev study

Abstract

Background: The diagnostic yield of the faecal immunochemical test and sigmoidoscopy in detecting proximal serrated polyps in a colorectal cancer screening programme has not been fully assessed.

Aim: We determined the detection rate of proximal serrated polyps by simulated sigmoidoscopy and faecal immunochemical test compared with total colonoscopy in a population-based, multicentre, nationwide, randomised controlled trial (ColonPrev study).

Methods: Sigmoidoscopy yield was simulated based on the UK-Flexible Sigmoidoscopy Trial for total colonoscopy referral. Definitions were: proximal serrated polyp (proximal serrated polyp): sessile serrated polyp or hyperplastic polyp of any size and proximal at-risk serrated polyp (at-risk proximal serrated polyp): sessile serrated polyp of any size or hyperplastic polyp ≥ 10 mm, both located proximally to the splenic flexure.

Results: A total of 10,611 individuals underwent faecal immunochemical test and 5059 underwent total colonoscopy and were evaluated by simulated sigmoidoscopy. Sigmoidoscopy and faecal immunochemical test were less accurate in detecting proximal serrated polyps (odds ratio: 0.13; 95% confidence interval: 0.10–0.18 and 0.13; 0.09–0.18, $p < 0.0001$, respectively). Both tests were inferior to colonoscopy in detecting at-risk proximal serrated polyps, and sigmoidoscopy was inferior to faecal immunochemical test in detecting these lesions (odds ratio: 0.17; 95% confidence interval: 0.10–0.30 and 0.25; 0.17–0.37, $p < 0.0001$, respectively).

Conclusion: Sigmoidoscopy and faecal immunochemical test are less accurate in detecting proximal serrated polyps than colonoscopy, particularly in women.

Keywords

Serrated polyps, colorectal cancer screening, sigmoidoscopy, faecal immunochemical test

Received: 19 June 2018; accepted: 27 August 2018

¹Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

²Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

³Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Spain

⁴Epidemiology and Evaluation Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁵Gastroenterology Department, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, Spain

⁶Gastroenterology Department, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur, Orense, Spain

⁷Gastroenterology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁸Gastroenterology Department, Hospital General Universitario, Alicante, Spain

⁹Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario, Vigo, Spain

¹⁰Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain

¹¹Gastroenterology Department, Donostia Hospital, San Sebastian, Spain

¹²Gastroenterology Department, Hospital Universitario La Laguna, Tenerife, Spain

Corresponding author:

Xavier Bessa, Gastroenterology Department, Digestive Service Hospital del Mar, Barcelona, Catalonia, Spain.
Email: xbessa@hospitaldelmar.cat

Key summary

- Despite evidence of the efficacy of sigmoidoscopy and faecal occult blood testing (FOBT) in colorectal cancer (CRC) screening, both strategies have potential limitations in detecting proximal lesions.
- Recent evidence suggests that up to 30% of CRC cases develop from serrated polyps (SPs), so the detection of proximal and large SP may be one of the future goals of CRC screening strategies.
- We were able to clarify that sigmoidoscopy and the faecal immunochemical test (FIT) have major limitations in detecting proximal SPs compared with total colonoscopy (TC).
- These limitations are more marked in women, independently of age.
- More studies are needed to determine the effectiveness of repeat FIT testing over time in proximal SP detection.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide and the second leading cause of cancer-related death and studies has shown that screening with both faecal occult blood testing (FOBT) and flexible sigmoidoscopy is effective and reduces CRC-specific incidence and mortality in randomised controlled trials. Accordingly, these two strategies, along with colonoscopy, have been universally accepted and recommended for CRC screening.^{1,2}

Until recently, CRC was thought to develop from adenomas through the adenoma-carcinoma-pathway. However, recent evidence suggests that up to 30% of CRC cases develop from serrated polyps (SPs) through an alternative pathway, known as the serrated pathway.^{3,4} In this regard, recently published studies have shown an increase risk of CRC in individuals with large SPs (≥ 10 mm) and proximal sessile serrated polyps (SSPs),⁵⁻⁷ suggesting that these lesions may be one of the future goals of CRC screening strategies.

Although colonoscopy may be imperfect in the detection of SPs, it is probably superior to alternative methods of CRC screening. Inconsistent results have been reported regarding the influence of sigmoidoscopy on the incidence of proximal CRC.^{8,9} Moreover, conflicting results have also been reported on the ability of FOBT to detect advanced proximal neoplasms (APNs). Similar to the findings in the baseline screening examination of the ColonPrev study,¹⁰ some studies have reported a lower sensitivity in APN detection,¹¹ while other studies have reported comparable sensitivities in both locations.¹² In fact, regarding CRC detection, a recent meta-analysis in colonoscopy verified studies reported better diagnostic performance for the detection of CRC in the distal than in the proximal colon.¹³

The ColonPrev study, a randomised controlled trial designed to assess the efficacy of one-time colonoscopy and biennial faecal immunochemical test (FIT) in reducing CRC mortality at 10 years¹⁰ constitutes a unique opportunity to estimate the risk of proximal SPs by comparing different screening strategies, FIT and

simulated sigmoidoscopy, in a large cohort of average-risk individuals screened by colonoscopy. Therefore, this analysis aimed to compare FIT and sigmoidoscopy strategies in terms of accuracy and the resources needed to detect one proximal SP, both overall and in age- and sex-specific subgroups.

Methods

The current analysis is a post-hoc analysis of the ColonPrev study (ClinicalTrials.gov number: NCT00906997), details are described elsewhere.¹⁰ The study protocol (Figure 1), in compliance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, was approved by the institutional review board of Parc de Salut Mar (protocol number: 2008/3050/, 15 April 2008), and all participants provided written informed consent.

FIT strategy

The FIT strategy consisted of a single stool sample analysis with the use of the automated semiquantitative OC-Sensor (Eiken Chemical).¹⁰ Participants who were found to have a haemoglobin level of $15 \mu\text{g Hb/g}$ faeces or more were invited to undergo colonoscopy.

Sigmoidoscopy simulation

Simulation of sigmoidoscopy yield was estimated from the results obtained in the colonoscopy arm by considering lesions detected in the rectum and sigmoid colon and according to the criteria proposed in the UK Flexible Sigmoidoscopy Trial for colonoscopy referral (one distal polyp ≥ 10 mm, tubulovillous or villous histology, high-grade dysplasia, ≥ 3 adenomas, CRC, or ≥ 20 hyperplastic polyps above the distal rectum).⁹ Patients were classified according to the most advanced lesion present in the proximal and distal segments. To minimise any potential bias caused by the segments included in the sigmoidoscopy simulation, a sensitivity analysis was performed by including the descending colon in the distal colon.^{14,15}

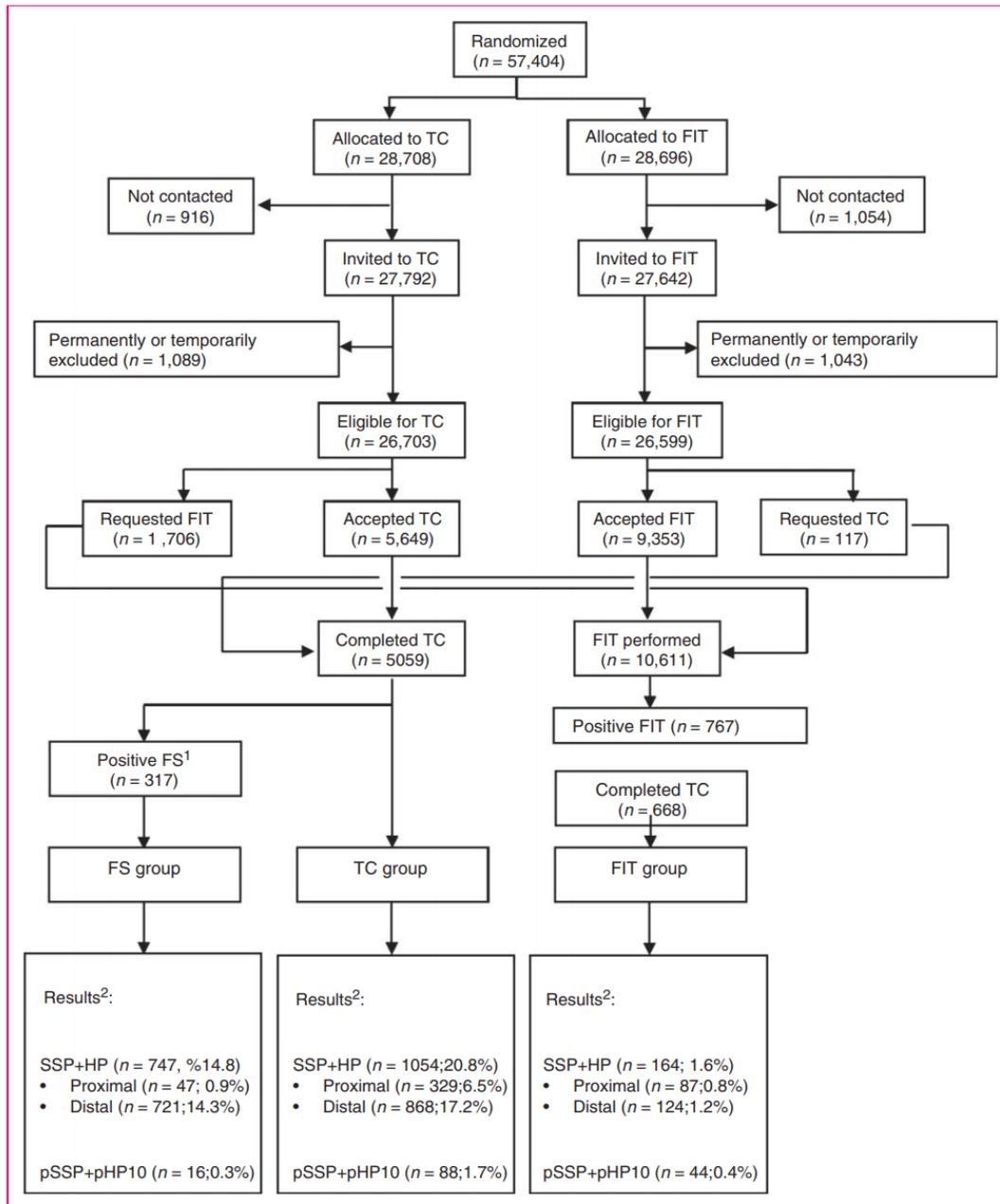


Figure 1. Enrolment and outcomes of individuals included in the study.

¹Simulation of sigmoidoscopy yield was based on results obtained in the colonoscopy arm by considering any lesion detected in the rectum and sigmoid colon (primary analysis); estimation of individuals referred for colonoscopy was made according to criteria proposed in the UK Flexible Sigmoidoscopy trial.

²Serrated polyp location was established with respect to splenic flexure; total number of subjects with proximal and distal lesions may exceed total number of subjects because individuals could have lesions in both locations.

FIT: faecal immunochemical test; FS: flexible sigmoidoscopy; SSP+HP: sessile serrated polyp or hyperplastic polyp regardless of size; pSSP+pHP10: any SSP regardless of size plus HP larger than 10 mm 10; TC: total colonoscopy.

Data analysis

The main outcome of the analysis was the detection rate of proximal SPs, which was defined as any SSP, traditional serrated adenoma (TSA) or hyperplastic polyp (HP), regardless of size (proximal SP group) or at-risk proximal SPs, defined as any SSP or TSA regardless of size plus any HP larger than 10 mm (at-risk proximal group), both located proximally to the splenic flexure. The performance characteristics of each strategy in detecting proximal serrated lesions were estimated both overall and upon stratification of the whole series in arbitrarily defined subsets of individuals by age (50–59 years and 60–69 years) and sex. Detection rates for each strategy, were compared with the corresponding detection rate in the colonoscopy arm by logistic regression analysis and are reported as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs), adjusted by participating centre. The analysis of resources was done by calculating the number of individuals needed to screen and the number of individuals needed to scope to detect one proximal SP based on the strategy: sigmoidoscopy or FIT.

Finally, a forward stepwise logistic regression analysis was performed to identify distal findings independently associated with the presence of proximal SP. Variables included were the presence in the rectum and sigmoid colon of any HP > 10 mm, any SSP < 10 mm, any non-advanced adenoma, any SSP ≥ 10 mm, or an advanced neoplasm, defined as advanced adenoma or CRC. Patients were classified by the most advanced lesion.

Analyses were done by using the SPSS statistical software, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). All statistical tests were two-sided and *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 10,611 individuals underwent FIT, and 5059 underwent colonoscopy at the baseline screening examination of the ColonPrev study, either as the initial randomised allocation or after crossover from the alternative arm (Figure 1). Among those screened by FIT, 767 individuals (7.2%) tested positive, and 663 of them (86.4%) completed colonoscopy, thus resulting in 10,507 individuals evaluable for final outcomes in the FIT arm. Simulation of sigmoidoscopy yield based on the results obtained in the colonoscopy arm and according to the criteria proposed in the UK Flexible Sigmoidoscopy trial⁹ resulted in 317 individuals (6.2%) being referred to colonoscopy when lesions detected in the rectum and sigmoid colon were considered (primary analysis) (Figure 1) and in 365 individuals (7.2%) when lesions in the descending colon were also considered (sensitivity analysis).

Overall SP detection rate

SPs were found in 1054 individuals (20.8%) of the total colonoscopy (TC) arm (reference strategy), in 747 (14.8%) in the sigmoidoscopy simulation and 164 (1.6%) in the FIT arm, (OR: 0.63; 95% CI, 0.56–0.70, and OR: 0.06; CI 95%, 0.05–0.07, respectively) (Figure 1 and Table 1). The superiority of sigmoidoscopy over FIT in overall SP detection was maintained in each age-specific and sex-specific subgroup (Table 1). Similar results were observed in the sensitivity analysis, when the descending colon was also included in the distal colon for the sigmoidoscopy yield simulation (Supplementary Material Table 1).

Colon side-specific SP detection

Regarding the detection of proximal SP, FS and FIT detected 86% and 88% fewer individuals with these lesions than colonoscopy (Table 2). Despite the poor overall performance of both strategies compared with TC, superiority of sigmoidoscopy in men compared with FIT was observed in the detection of proximal SPs, irrespective of age. In fact, in respect to TC, sigmoidoscopy would have detected 83% and 80% fewer proximal SPs in men and FIT detected 90% and 84% fewer lesions, depending on age (Table 2). By contrast, in respect to TC, in women, the FIT strategy was superior to sigmoidoscopy in detecting proximal SPs (Table 2). Altogether, regardless of age, FIT detected 36 (0.6%) individuals with proximal SPs compared with the six (0.2%) individuals detected in the sigmoidoscopy simulated-group. In older women, FIT strategy detected 83% fewer individuals with proximal SPs in respect to TC and sigmoidoscopy detected 95% fewer lesions.

Of note, on evaluation of the detection of at-risk proximal SPs, although FIT was more accurate than sigmoidoscopy, again both strategies detected fewer at-risk proximal SPs than TC (Table 3). Strikingly, except in younger men, FIT detected more lesions than sigmoidoscopy and sigmoidoscopy would not have detected any proximal at-risk SPs in women, regardless of age (Table 3).

In the sensitivity analysis, the performance characteristics of FIT- and sigmoidoscopy-based strategies were similar to those observed in the primary analysis regarding proximal (Supplementary Material Table 2) and at-risk proximal SPs (Supplementary Material Table 3).

Analysis of resources

As observed in the detection rate of proximal SPs, the number of individuals needed to screen was higher in

Table 1. Detection rate of serrated polyps according to faecal immunochemical test (FIT) and sigmoidoscopy-based screening strategies with respect to total colonoscopy (TC).

	Screening group	Positive FIT/FS ^a	Individuals with serrated polyps, n (%)	OR ^b	95% CI	p Value
Overall	TC (n = 5059)	–	1054 (20.8)	1	–	
	FS ^a (n = 5059)	317	747 (14.8)	0.63	0.56–0.70	
	FIT (n = 10,057)	668	164 (1.6)	0.06	0.05–0.07	0.0001
Men, 50–59 years old	TC (n = 1349)	–	346 (25.6)	1	–	
	FS ^a (n = 1349)	89	256 (19.0)	0.65	0.53–0.79	
	FIT (n = 2406)	176	41 (1.7)	0.05	0.03–0.07	0.0001
Men, 60–69 years old	TC (n = 1109)	–	288 (26.0)	1	–	
	FS ^a (n = 1109)	124	212 (19.1)	0.63	0.51–0.79	
	FIT (n = 2279)	201	59 (2.6)	0.07	0.05–0.09	0.001
Women, 50–59 years old	TC (n = 1407)	–	239 (17.0)	1	–	
	FS ^a (n = 1407)	48	157 (11.2)	0.59	0.47–0.74	
	FIT (n = 2954)	131	27 (0.9)	0.05	0.05–0.07	0.0001
Women, 60–69 years old	TC (n = 1194)	–	181 (15.2)	1	–	
	FS ^a (n = 1194)	56	122 (10.2)	0.62	0.48–0.80	
	FIT (n = 2841)	160	37 (1.3)	0.08	0.05–0.11	0.0001

CI: confidence interval; FS: flexible sigmoidoscopy; OR: odds ratio; SP: serrated polyp.

SP includes sessile serrated adenoma/polyp, traditional serrated adenoma and hyperplastic polyp.

^aFS yield was based on lesions detected in rectum and sigmoid colon; ^bOR with respect to TC; adjusted by age, gender and participating centre.

Table 2. Detection rate of proximal serrated polyps according to faecal immunochemical test (FIT) and sigmoidoscopy-based screening strategies with respect to total colonoscopy (TC).

	Screening group	Individuals with proximal serrated polyps, n (%)	OR ^a	95% CI	p Value
Overall	TC (n = 5059)	329 (6.5)	1	–	
	FS ^b (n = 5059)	47 (0.9)	0.13	0.10–0.18	
	FIT (n = 10,057)	87 (0.8)	0.13	0.94–0.18	0.0001
Men, 50–59 years old	TC (n = 1349)	103 (7.6)	1	–	
	FS ^b (n = 1349)	20 (1.5)	0.17	0.11–0.28	
	FIT (n = 2406)	17 (0.7)	0.10	0.05–0.15	0.0001
Men, 60–69 years old	TC (n = 1109)	95 (8.6)	1	–	
	FS ^b (n = 1109)	21 (1.9)	0.20	0.12–0.32	
	FIT (n = 2279)	34 (1.5)	0.16	0.10–0.23	0.0001
Women, 50–59 years old	TC (n = 1407)	76 (5.4)	1	–	
	FS ^b (n = 1407)	3 (0.2)	0.04	0.01–0.11	
	FIT (n = 2954)	15 (0.5)	0.10	0.06–0.18	0.0001
Women, 60–69 years old	TC (n = 1194)	55 (4.6)	1	–	
	FS ^b (n = 1194)	3 (0.3)	0.05	0.02–0.16	
	FIT (n = 2841)	21 (0.7)	0.17	0.10–0.28	0.0001

CI: confidence interval; FS: flexible sigmoidoscopy; OR: odds ratio; SP: serrated polyp.

SP includes sessile serrated adenoma/polyp, traditional serrated adenoma and hyperplastic polyp.

^aOR with respect to TC; adjusted by age, gender and participating centre.

^bFS yield was based on lesions detected in rectum and sigmoid colon.

Table 3. Detection rate of at-risk proximal serrated polyps according to faecal immunochemical test (FIT) and sigmoidoscopy-based screening strategies with respect to total colonoscopy (TC).

	Screening group	Individuals with at-risk proximal serrated polyps, n (%)	OR ^a	95% CI	p Value
Overall	TC (n = 5059)	88 (1.7)	1	–	
	FS ^b (n = 5059)	16 (0.3)	0.17	0.10–0.30	
	FIT (n = 10,057)	44 (0.4)	0.25	0.17–0.37	0.0001
Men, 50–59 years old	TC (n = 1349)	37 (2.7)	1	–	
	FS ^b (n = 1349)	10 (0.7)	0.26	0.13–0.52	
	FIT (n = 2406)	5 (0.2)	0.08	0.03–0.20	0.0001
Men, 60–59 years old	TC (n = 1109)	22 (2.0)	1	–	
	FS ^b (n = 1109)	6 (0.5)	0.26	0.10–0.65	
	FIT (n = 2279)	20 (0.9)	0.39	0.21–0.74	0.0001
Women, 50–59 years old	TC (n = 1407)	18 (1.3)	1	–	
	FS ^b (n = 1407)	0	–	–	–
	FIT (n = 2954)	8 (0.3)	0.24	0.10–0.56	0.0001
Women, 60–69 years old	TC (n = 1194)	11 (0.9)	1	–	
	FS ^b (n = 1194)	0	0	–	–
	FIT (n = 2841)	11 (0.4)	0.45	0.19–1.01	0.07

CI: confidence interval; FS: flexible sigmoidoscopy; OR: odds ratio.

At-risk proximal serrated polyp: sessile serrated adenoma/polyp or traditional serrated adenoma of any size and/or hyperplastic polyp ≥ 10 mm proximal to splenic flexure.

^aOR with respect to TC; adjusted by age, gender and participating centre.

^bFS yield was based on lesions detected in rectum and sigmoid colon.

women than in men for both strategies, and was higher in the younger subgroups than in the older subgroups (Table 4). When the ratio between sigmoidoscopy and FIT was calculated regarding this indicator, men mostly benefited from sigmoidoscopy while women, especially those aged 60–69 years, benefited from FIT (Table 4). Regarding the screening resources needed for at-risk proximal SP detection, the youngest men, those aged 50–59 years, mostly benefited from the sigmoidoscopy approach, whereas the oldest men, those aged 60–69 years and women irrespective of age, mostly benefited from the FIT approach.

In both cases, these results were reproduced on evaluation of the number of individuals needed to refer for colonoscopy (Table 4). The results obtained in the primary analysis were similar to those obtained in the sensitivity analysis, in which the descending colon was also included in the sigmoidoscopy simulation (Supplementary Material Table 4).

Distal findings associated with proximal SPs

Risk factors independently associated with the presence of a proximal SP on logistic regression analysis were male sex (OR 1.54; 95% CI: 1.22–1.93) and the presence of any distal SSP < 10 mm (OR 2.77; 95% CI: 1.15–6.67), distal non-advanced adenomas (OR 1.43; 95%

CI: 1.01–2.01), and advanced neoplasms (OR 2.78; 95% CI: 1.94–3.99) (Table 5).

Distal findings independently associated with the presence of at-risk proximal SPs were male sex (OR 1.94; 95% CI: 1.22–1.93), and the presence of distal SSP < 10 mm (OR 9.43; 95% CI: 3.55–25.06) or SSP ≥ 10 mm (OR 13.99; 95% CI 3.83–51.16), and advanced neoplasms (OR 3.08; 95% CI: 1.62–5.85) (Table 6).

Discussion

The results of our study based on the baseline screening examination of a multicentre, nationwide, randomised controlled trial clearly indicates the superiority of TC over FIT and sigmoidoscopy in the detection of proximal and at-risk proximal SPs. Moreover, when individuals were stratified by age and sex, significant differences were observed in the efficacy of screening strategies. In fact, although sigmoidoscopy detected more proximal SPs than FIT in men, the results were the opposite in women. In this sense, FIT detected more proximal SPs, especially in older women, than sigmoidoscopy. Reported prevalence¹⁶ of proximal SPs in both arms of the study (TC and FIT) was within that of previously published papers.^{17–20}

Table 4. Number of individuals needed to screen and to refer for colonoscopy to detect one proximal serrated polyp^a and at-risk proximal serrated polyp^b in simulated sigmoidoscopy-based and faecal immunochemical test (FIT)-based screening.

	Proximal serrated polyp			At-risk proximal serrated polyp		
	Sigmoidoscopy ^c	FIT	Ratio sigmoidoscopy/FIT	Sigmoidoscopy ^c	FIT	Ratio sigmoidoscopy/FIT
	Number needed to screen					
Overall	107.6	120.8	0.9	316.2	238.8	1.3
Men, 50-59 years old	67.5	141.5	0.5	134.9	481.2	0.3
Men, 60-59 years old	52.8	67.0	0.8	184.8	113.9	1.6
Women, 50-59 years old	469.0	198.7	2.4	-	372.6	-
Women, 60-69 years old	398.0	135.3	2.9	-	258.3	-
	Number needed to scope					
Overall	6.7	7.6	0.9	19.8	15.1	1.3
Men, 50-59 years old	4.5	10.2	0.4	8.9	34.6	0.3
Men, 60-59 years old	5.9	5.9	1	20.7	10.1	2.0
Women, 50-59 years old	16.0	8.6	1.8	-	16.1	-
Women, 60-69 years old	18.7	7.6	2.5	-	14.5	-

^aProximal serrated polyp: sessile serrated polyp, traditional serrated adenoma and hyperplastic polyp proximal to splenic flexure.

^bAt-risk proximal serrated polyp: sessile serrated polyp or traditional serrated adenoma of any size and/or hyperplastic polyp ≥ 10 mm proximal to splenic flexure.

^cSigmoidoscopy yield was based on lesions detected in the rectum and sigmoid colon.

Table 5. Characteristics independently associated with the presence of any proximal serrated polyp.^a

Characteristic	Overall			Male, 60-69 years			Male, 50-59 years			Female, 60-69 years			Female, 50-59 years		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Age	0.99	0.98-1.02	0.71	1.02	0.95-1.10	0.61	0.99	0.92-1.07	0.80	1.01		0.78	0.96	0.88-1.05	0.35
Distal colon finding ^b															
Sex male	1.54	1.22-1.93	0.0001	-			-			-			-		
Normal+HP < 10 mm	1			1			1			1			1		
HP ≥ 10 mm	0.82	0.11-6.15	0.86	-			2.71	0.32-22.83	0.36	-			-		
SSP or TSA < 10 mm	2.77	1.15-6.67	0.023	1.67	0.20-13.81	0.64	4.08	1.12-14.89	0.03	3.14	0.38-26.03	0.29	2.02	0.25-16.21	0.51
Non-advanced adenoma	1.43	1.01-2.01	0.042	0.97	0.50-1.89	0.94	1.98	1.11-3.53	0.02	1.42	0.59-3.43	0.43	1.49	0.72-3.08	0.28
SSP or TSA ≥ 10 mm	3.32	0.94-11.79	0.063	3.01	0.63-14.48	0.17	5.47	0.56-53.42	0.14	-			-		
ACN	2.78	1.94-3.99	0.0001	2.39	1.33-4.27	0.003	5.13	2.85-9.24	0.0001	1.36	0.41-4.53	0.62	1.37	0.41-4.56	0.61

ACN: advanced colorectal neoplasm (advanced adenoma and/or cancer); CI: confidence interval; HP: hyperplastic polyp; OR: odds ratio; SSP: sessile serrated polyp; TSA: traditional serrated adenoma.

^aSerrated polyps: SSP or TSA or HP; ^blesions detected in rectum and sigmoid colon.

Previous studies have shown that FIT essentially failed to detect SSPs. Reported sensitivities ranging from 0-18% to 5.1-10.5% for large SSPs by FIT-20 and FIT-10 μ g Hb/g faeces buffer positive threshold, respectively.^{21,22} A recent study, based on three rounds of a FIT-based screening program using a 10 μ g Hb/g faeces level cut-off, showed that no differences in Hb levels were found for those with SPs (independently of size or subtypes) or non-advanced

adenomas compared with individuals without polyps at colonoscopy.²³ In fact, except for the TSA usually located in the distal colon, SPs have a median absolute FIT result ranging between 15-22 μ g Hb/g faeces. Finally, a study comparing FIT versus a noninvasive multitarget stool DNA test showed a sensitivity of FIT-20 μ g Hb/g faeces of 5.1% in SSPs measuring 1 cm or more.²⁴ Although our results are based on the first screening round only, and the putative advantages of

Table 6. Characteristics independently associated with the presence of at-risk proximal serrated polyp.^a

Characteristic	Overall			Male, 60–69 years			Male, 50–59 years			Female, 60–69 years			Female, 50–59 years		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age	0.97	0.94–1.01	0.97	0.98	0.85–1.14	0.85	1.01	0.89–1.14	0.88	1.10	0.89–1.36	0.36	0.99	0.84–1.17	0.91
Sex male	1.94	1.23–3.06	0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distal colon finding ^b															
Normal+HP	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<10 mm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HP≥10 mm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SSP or TSA	9.43	3.55–25.06	0.0001	8.60	0.98–75.78	0.053	14.14	3.68–54.38	0.0001	16.51	1.82–149.4	0.013	-	-	-
<10 mm															
Non-advanced adenoma	1.34	0.68–2.64	0.40	0.81	0.18–3.61	0.78	2.00	0.74–5.45	0.17	1.21	0.15–9.67	0.86	1.27	0.29–5.60	0.75
SSP or TSA	13.99	3.83–51.16	0.0001	14.71	2.86–75.62	0.001	18.76	1.86–189.63	0.013	-	-	-	-	-	-
≥10 mm															
ACN	3.08	1.62–5.85	0.011	1.79	0.51–6.37	0.366	7.74	3.37–17.79	0.0001	-	-	-	-	-	-

ACN: advanced colorectal neoplasm (advanced adenoma and/or cancer); CI: confidence interval; HP: hyperplastic polyp; OR: odds ratio; SSP: sessile serrated polyp; TSA: traditional serrated adenoma.

^aAt-risk proximal serrated polyp: SSP or TSA of any size and/or HP≥10 mm proximal to splenic flexure; ^blesions detected in rectum and sigmoid colon.

this strategy could be accentuated by its periodic nature with a potential cumulative effect in the long term, published results are in agreement with our finding of low sensitivity in proximal SP detection. In fact, in the setting of an organised CRC screening programme with FIT a low prevalence of SSPs and a lack of association with the FIT round was observed,¹⁹ suggesting that SSPs are not a suitable target for FIT-based organised/population-based programmes.

An explanation for this low sensitivity may lie in the biology of these precursor lesions. SSPs are typically sessile or flat, non-ulcerated, and without haemorrhagic features,²⁵ thus suggesting that serrated lesions are coincidental, nonbleeding findings in FIT positive individuals.²⁵ Nevertheless, previous studies have observed wide variability in the presence of concurrent adenoma in patients with a large SP, ranging from 20–63%.^{6,20,26}

In fact, the SP is considered the key precursor lesion of some colonoscopy interval colorectal cancers (iCRCs), and the rate of occurrence is strongly related to the sensitivity of the test. A recent meta-analysis observed an overall pooled incidence rate of iCRC after a negative FIT test of 20 (95% CI 14–29) per 100,000 patients-year. In the studies where tumour location was assessed, iCRCs were located distal from the splenic flexure in 67% (95% CI 64–70%) of the cases.²⁷

Regarding sigmoidoscopy, the results of our study clearly show that detection of proximal and at-risk proximal SPs with sigmoidoscopy was inferior to its ability to detect APNs. Contrasting evidence of the protective effect of sigmoidoscopy in proximal CRC incidence in different sigmoidoscopy trials has been

observed. Analysis of three randomised sigmoidoscopy trials (PLCO, SCORE and NORCCAP trials)²⁸ has shown a significant reduction on CRC incidence, both distal and proximal by 26% and 14%, respectively. However, although the effectiveness of sigmoidoscopy in the incidence of distal CRC was similar in men and woman, irrespective of age (29% and 24% reduction, respectively), the protective effect was different regarding proximal CRCs. In fact, incidence of proximal CRCs was significantly reduced in men but not in women (27% and 9%, respectively). Moreover, screening reduced the incidence of proximal CRCs by 35% in younger women while women aged 60 years and older did not benefit from screening. Moreover, the extended follow-up of the UK flexible Sigmoidoscopy Trial (UKFSST)⁹ through a median of 17 years of follow-up has shown a reduction in incidence of distal CRCs by 56%, but a 5% non-significant effect on proximal CRC incidence. This small effect with respect to the other trials was expected since referral for a colonoscopy was restricted to individuals with high-risk polyps, and as a result, only 5% of the screened group had a colonoscopy. Epidemiological studies have shown a rightward shift in the distribution of CRCs that may be related to population aging, with patients having fewer distal and more proximal neoplasms over time.^{29,30} Some studies have reported that proximal advanced neoplasia without distal lesions is more common in women than in men.^{31,32} The screening arm of the NORCCAP study, based on sigmoidoscopy with or without FOBT, identified 103 individuals (0.8%) with at least one large SP. Of these, 22 had

concomitant advanced adenomas and 81 individuals had isolated SPs, of which four (4.9%) fulfilled the World Health Organization criteria for serrated polypoidosis.⁶ Only seven out of 81 had an isolated proximal large SP, whereas 39 out of 81 had both a distal and proximal large SP. Like our study, a retrospective cross-sectional study in a small sample showed that average-risk patients aged 50 years old or older with distal colorectal polyps were no more likely to harbour advanced serrated lesions (ASLs) (defined as TSA and SSP with dysplasia or size ≥ 10 mm) in the proximal colon than patients without distal colorectal polyps.¹⁷ The study also evaluated predictive factors of proximal SPs and only age was associated with proximal ASLs and, by contrast, only the presence of SSP < 10 mm with or without HP was independently associated with the presence of a proximal SP. With respect to the previous study, to estimate the risk of proximal SPs, we differentiated those individuals with distal HP > 10 mm and a SSP. Proximal and at-risk proximal SPs were associated with male sex, the presence of advanced colorectal neoplasm (advanced adenoma or colorectal cancer) and the presence of a distal SSP, irrespective of size. However, only 12.5% and 13.6% of patients with proximal and at-risk proximal SPs had neoplasms in the distal colon.

This study has several strengths. First, it is based on the results of a large, prospective, multicentre, nationwide, randomised controlled trial that followed a strict quality assurance program,¹⁰ thus ensuring the reliability of the data. Secondly, the analysis of the results, both overall and after stratification by age and sex, permits more accurate ascertainment of the usefulness of screening strategies.

However, we are aware of some limitations. First, the definition of at-risk proximal SPs, was arbitrary. Initial studies suggest that proximal and large serrated lesions have an increased risk of neoplasia and advanced neoplasia at follow-up.^{16,33} The Norwegian CRC prevention trial observed that patients with large (≥ 10 mm) SPs, compared with patients not invited to screening and patients without polyps at sigmoidoscopy, have a hazard ratio for CRC of 2.5 (95% CI, 0.8–7.7) and 4.2 (95% CI, 1.13–13.3), respectively, equivalent to having an advanced adenoma.⁶ Moreover, a nationwide population-based study reported that a history of SSPs was associated with a substantially increased CRC risk compared with patients without these polyps. The CRC risk was particularly high for SSPs with dysplasia (OR 4.76; 95% CI 2.59–8.73), for women with SSPs (OR 5.05; 95% CI, 3.05–8.73), and for patients with proximal SSPs, the highest risk being for CRC (OR 12.42; CI 95% 4.88–31.58).⁷ In these studies, with a centralised pathological review, although no

information about polyp size was available, 28.8% and 24.9% of the lesions originally thought to be a HP were reclassified as a SSP and TSA. In fact, agreement on the SP subtypes was only moderate to low, both for expert and non-expert pathologists.^{34–36} In our retrospective study, the vast majority of proximal SPs were classified as HP. A key difficulty is that the minimum criteria for the diagnosis of SPs have varied between guidelines and between groups of pathologists, and in our study, the pathologic criteria for the diagnosis of SPs were not centrally reviewed and, although location and size of the HPs were independently described, the database analysis prevented also differentiation of SSA, with or without dysplasia, from TSA.

Secondly, as previously described,^{14,15} data on the sigmoidoscopy yield were extrapolated from the colonoscopy results. This potential bias, however, was minimised by the performance of a sensitivity analysis in which the descending colon was included in the distal colon. In addition, because of the nature of this post hoc analysis, the long-term diagnostic yield of both sigmoidoscopy and FIT cannot be established because participation in each screening strategy could not be evaluated and data on the detection rate were limited to the first screening round.

Although a retrospective sigmoidoscopy simulation is not real-life screening and the fact that a single round underestimates the role of a FIT-based screening programme, the results of this study indicate that sigmoidoscopy and FIT have major limitations in detecting proximal SPs compared with TC. These limitations are more marked in women, independently of age. Further prospective studies are needed to determine the effectiveness of repeat FIT testing over time in proximal SP detection. Moreover, our study suggests that not only conventional adenomatous lesions, but also distal SSPs, independently of size, are associated with proximal SPs.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Ethics approval

The study protocol, in compliance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, was approved by the institutional review board of Parc de Salut Mar (protocol number: 008/3050/, 15 April 2008)

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Informed consent

All participants provided written informed consent.

ORCID iD

Laura Carot  <http://orcid.org/0000-0001-6507-9571>

References

- Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer. *JAMA* 2016; 315: 2576.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130–160.
- Leggett B and Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2088–2100.
- Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 65–72.
- Teriaky A, Driman DK and Chande N. Outcomes of a 5-year follow-up of patients with sessile serrated adenomas. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 178–183.
- HolmeØ, Bretthauer M, Eide TJ, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015; 64: 929–936.
- Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology* 2015; 150: 895–902.e5.
- Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: Randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
- Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: The UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1299–1311.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697–706.
- Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2011; 104: 1779–1785.
- de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1570–1578.
- Hirai HW, Tsoi KKF, Chan JYC, et al. Systematic review with meta-analysis: Faecal occult blood tests show lower colorectal cancer detection rates in the proximal colon in colonoscopy-verified diagnostic studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 755–764.
- Castells A, Bessa X, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: Comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 878–886.
- Castells A, Quintero E, Álvarez C, et al. Rate of detection of advanced neoplasms in proximal colon by simulated sigmoidoscopy vs fecal immunochemical tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1708–1716.
- Álvarez C, Andreu M, Castells A, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 333–341.e1.
- Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 42–46.
- Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 517–524.
- Zorzi M, Senore C, Da Re F, et al. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: The EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* 2017; 66: 1233–1240.
- IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: A European overview. *Gut* 2017; 66: 1225–1232.
- Heigh RI, Yab TC, Taylor WR, et al. Detection of colorectal serrated polyps by stool DNA testing: Comparison with fecal immunochemical testing for occult blood (FIT). *PLoS One* 2014; 9: e85659.
- Chang L-C, Shun C-T, Hsu W-F, et al. Fecal immunochemical test detects sessile serrated adenomas and polyps with a low level of sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 872–879.e1.
- van Doorn SC, Stegeman I, Stroobants AK, et al. Fecal immunochemical testing results and characteristics of colonic lesions. *Endoscopy* 2015; 47: 1011–1017.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287–1297.
- East JE, Vieth M and Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: Detection, resection, pathology and surveillance. *Gut* 2015; 64: 991–1000.
- Wong MCS, Ching JYL, Chan VCW, et al. Diagnostic accuracy of a qualitative fecal immunochemical test varies with location of neoplasia but not number of specimens. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1472–1479.
- Wieten E, Schreuders EH, Grobbee EJ, et al. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Gut* <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315340>. First published June 22, 2018.
- HolmeØ, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: Pooled analysis of randomised trials. *BMJ* 2017; 13: i6673.

29. Rex DK, Ahnen DJ, Baron J, et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315–1329.
30. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1272–1278.
31. Larsen IK and Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: An interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010; 126: 721–732.
32. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, et al. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: A population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 637–641.
33. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: 1510–1513.
34. Rau TT, Agaimy A, Gehoff A, et al. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Arch* 2014; 464: 663–672.
35. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, et al. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3767–3770.
36. Glatz K, Pritt B, Glatz D, Hartmann A, et al. A multinational, Internet-based assessment of observer variability in the diagnosis of serrated colorectal polyps. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 938–945.

4.2. ARTÍCULO 2

Predictors of Metachronous Risk Polyps After Index Colonoscopy. **Carot L**, Navarro G, Naranjo-Hans D, Iglesias-Coma M, Dalmases A, Fernández L, Seoane A, Buron A, Bellosillo B, Bessa X, Andreu M, Alvarez-Urturi C. Clin Transl Gastroenterol. 2021 Feb 18;12(2):e00304.

Predictors of Metachronous Risk Polyps After Index Colonoscopy

Laura Carot, MD^{1,2,3}, Gemma Navarro, PhD⁴, Dolores Naranjo-Hans, MD⁴, Mar Iglesias-Coma, MD, PhD⁴, Alba Dalmasas, PhD⁴, Lierni Fernández, MS², Agustín Seoane, MD^{1,3}, Andrea Buron, MD, PhD^{3,5}, Beatriz Bellosillo, MD, PhD^{2,4}, Xavier Bessa, MD, PhD^{1,2,3}, Montserrat Andreu, MD, PhD^{1,3} and Cristina Alvarez-Urturi, MD, PhD^{1,3}

INTRODUCTION: Guidelines for surveillance after polypectomy are lacking in strong evidence. Our aim was to identify some precursors of colorectal cancer lesions at 3 years after polypectomy to improve stratification and surveillance programs.

METHODS: We included patients with high-risk lesions (HRLs), defined as advanced adenoma (AA), large serrated polyps (SPs), and multiplicity (≥ 3 of any adenomas/SPs). Data on age, sex, cardiovascular risk factors, pharmacological treatment, and the histological characteristics in each individual, and mutations in genes involved in the most advanced index polyp, were collected. Parameters independently associated with a metachronous HRL diagnosis were evaluated through univariate and multivariate analyses. The results are reported as odds ratios and 95% confidence intervals along with *P* values.

RESULTS: A total of 537 cases (median age: 60.7 years; 66% male) were included. Dyslipidemia and smoking correlated with metachronous HRLs. Multivariate logistic regression analysis showed that the presence of multiplicity with ≥ 3 polyps on the index colonoscopy was significantly associated with metachronous HRL, AA, proximal AA, and ≥ 3 polyps at 3 years. In addition, independent predictors of metachronous proximal AA were increasing age, female sex, and the loss of expression of the MLH1 protein.

DISCUSSION: Multiplicity was a strong predictor of HRLs at 3 years, although the inclusion of other clinical variables (age, sex, smoking status, and dyslipidemia) improves surveillance recommendations. Without these risk factors, the surveillance could be extended to 5 years; we propose examining the somatic expression of MHL1 in all patients.

SUPPLEMENTARY MATERIAL accompanies this paper at <http://links.lww.com/CTG/A498>; <http://links.lww.com/CTG/A499>

Clinical and Translational Gastroenterology 2021;12:e00304. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000304>

INTRODUCTION

Advanced adenomas (AAs), defined as having more than 25% villous histology and/or a size ≥ 10 mm, and/or high-grade dysplasia, are the main precursor of colorectal cancer (CRC) (1,2). Moreover, large serrated polyps (SPs) (≥ 10 mm) are also considered equally premalignant lesions responsible for approximately 15% of CRC cases (3,4). Endoscopic polypectomy reduces the incidence and mortality of CRC and remains the key to successful population screening programs (2,5,6). Recent evidence confirms that individuals with AA and/or large SPs have a 3–4 times higher risk of mortality due to CRC than individuals without polyps (7,8). The risk of developing new lesions over time

is associated with different factors (9,10). Individuals with low-risk adenomas (LRAs) (1–2 in number, tubular, < 10 mm in size, and with low-grade dysplasia) diagnosed during their first colonoscopy have a 6.9% AA risk after 5 years from the procedure, whereas those with high-risk adenomas (HRAs) (AA and/or ≥ 3 synchronous adenomas) have a 15.5% risk after 5 years from the procedure (11). One analysis from a population-based colonoscopy registry showed that patients observed with large SPs at index colonoscopy had an increased risk of metachronous large SPs, and those with both HRAs and SPs had a considerably increased risk of metachronous HRAs (12). Colonoscopy remains the main strategy for surveillance after index polypectomy. The

¹Gastroenterology Department, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; ²Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³Colorectal Neoplasms Clinical and Translational Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; ⁴Pathology Department, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; ⁵Epidemiology and Evaluation Department, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. **Correspondence:** Cristina Alvarez-Urturi, MD, PhD. E-mail: 98907@parcdesalutmar.cat. Montserrat Andreu, MD, PhD. E-mail: 18219@parcdesalutmar.cat.

Received May 19, 2020; accepted December 18, 2020; published online February 18, 2021

© 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The American College of Gastroenterology

intervals between colonoscopies are based on the size, number, and histopathology of the removed polyps. However, the current method of risk stratification is not accurate enough because of the lack of strong evidence (7,8,13,14).

Some research has pointed to other factors significantly related to metachronous lesions, such as a family history of CRC, sedentary lifestyle, smoking, and cardiovascular risk factors of metabolic syndrome (MetS) (15–17). Furthermore, some somatic molecular polyp characteristics have been linked to metachronous lesions. It is well known that molecular alterations occur during the progression of the adenoma-carcinoma sequence, which disturbs the cellular homeostasis. It has been postulated that these alterations can be a pre-disposition to new neoplasm development (18,19). In fact, the existence of the *KRAS* somatic mutation has been shown to be related to AA recurrences (20,21). For all of these reasons, applying the integrative concept of the “etiological field effect,” which indicates that the interaction of multiple etiological and exogenous factors contribute to the initiation and progression of neoplasia, could help to improve the precision of risk stratification (22).

The goal of surveillance after polypectomy was to identify metachronous high-risk lesions (HRLs), which are defined as AA, large SPs, and/or having multiplicity (≥ 3 adenomas and/or SPs), for use as surrogate markers to signal the future risk of CRC (12). Thus, knowing the predictive factors of metachronous HRLs is essential and will improve stratification and surveillance programs.

Our aim was to identify the predictive factors for metachronous HRLs at 3 years after polypectomy. The study was conducted on a cohort drawn from a population-based CRC screening program at the index colonoscopy. We incorporated an evaluation of the environmental and clinical factors and the histopathological and somatic molecular changes based on the most advanced index polyp.

METHODS

We conducted a single-center retrospective study on a cohort that had an average risk of CRC (asymptomatic individuals between 50 and 69 years of age) from the Barcelona CRC Screening Program 2009–2011. The selected individuals had all been diagnosed with HRL through colonoscopy after a fecal immunochemistry test (OC-sensor ≥ 20 μg Hb/g of feces) and who had undergone surveillance colonoscopy at 3 years \pm 6 months after polypectomy. We recorded which cases underwent more than one colonoscopy to ensure complete resection of polyps.

Informed consent was obtained from all patients. The biological samples were obtained from Barcelona Parc de Salut MAR Biobank (MARBIOBANC), and the study was approved by the Hospital del Mar Clinical Research Ethics Committee (Ref. 2016S004). All colonoscopies fulfilled the standard quality policy (23), and all endoscopists adhered to the recommended adenoma detection rate standards.

Individuals with a personal and/or familial history of CRC or adenoma, inflammatory bowel disease, incomplete histopathological analysis of recovered polyps, and individuals who did not provide informed consent were excluded. Individuals who were observed to have SPs exclusively at the index colonoscopy were excluded because the number of SPs in such individuals was low.

Clinical and pathological data

We assessed the data on age, sex, the fecal immunochemistry test before colonoscopy, body mass index, smoking history, high blood pressure (25), type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia, defined as elevated plasma cholesterol, triglycerides, or both, or low HDL cholesterol. Data on the presence of MetS, as defined by the World Health Organization (26), administration of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and statins and on any chronic treatment were also collected. Furthermore, the number of polyps, their size, location (distal or proximal to the splenic flexure), and histopathology at the basal and the surveillance colonoscopies were recorded.

Molecular markers

The molecular study was performed on the most advanced histological polyp in every patient. Two experienced pathologists selected the relevant section of the paraffin-embedded samples.

The genes most commonly involved in colorectal carcinogenesis that have been linked to the risk of advanced or metachronous polyps were studied based on the pathway, chromosomes, or microsatellite instabilities. These genes were *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *APC*, *TP53*, *FBXW7*, *CTNNB1*, *SMAD4*, *Ki-67*, *MLH-1*, *CYTOKERATIN 7*, *CYTOQUERATIN 20*, and *CDX2*. DNA was extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded blocks of the sample using the MagCore Genomic DNA FFPE One-Step Kit—MagCore HF 16 Plus (24,25).

Sequencing of the somatic mutation study. A sample library was generated with a QIAseq Targeted DNA panel (Qiagen) containing the coding region of the genes (see Supplementary Digital Contents 1 and 2, Supplementary Tables 1, <http://links.lww.com/CTG/A498>, and <http://links.lww.com/CTG/A499>). The resulting library was sequenced on the next-generation sequencing platform, MiSeq (Illumina, San Diego, CA), and analyzed with the QIAseq DNA pipeline. Variants obtained were filtered and annotated with Variant Studio v3.0 and visualized with Integrative Genomics Viewer v2.4. The average depth of coverage was 1559 x. The frequent CRC-associated variants in *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *APC*, and *TP53* genes with variant allelic frequency $< 5\%$ were considered true variants. Those variants with a variant allelic frequency $> 5\%$ were considered less frequent variants to minimize the probability of false positive results.

All mutations identified were verified against a catalogue of somatic mutations in the cancer database and VarSome (27). The mutation nomenclature used follows the Human Genome Variation Society’s recommendations.

Immunohistochemistry technique

Tissue microarray construction. Representative hematoxylin-eosin stained sections from polyps were prepared by 2 experienced gastrointestinal pathologists. The most histopathologically advanced polyp area was selected for the construction of the tissue microarray (TMA) blocks using a tissue arrayer. Each case was represented in the final TMA paraffin block by 2 tissue cores, each being 1.5 mm in diameter.

Immunohistochemistry tests were performed on the formalin-fixed paraffin-embedded TMA blocks. Sections were cut at 4 μm and then dewaxed and rehydrated. We used an

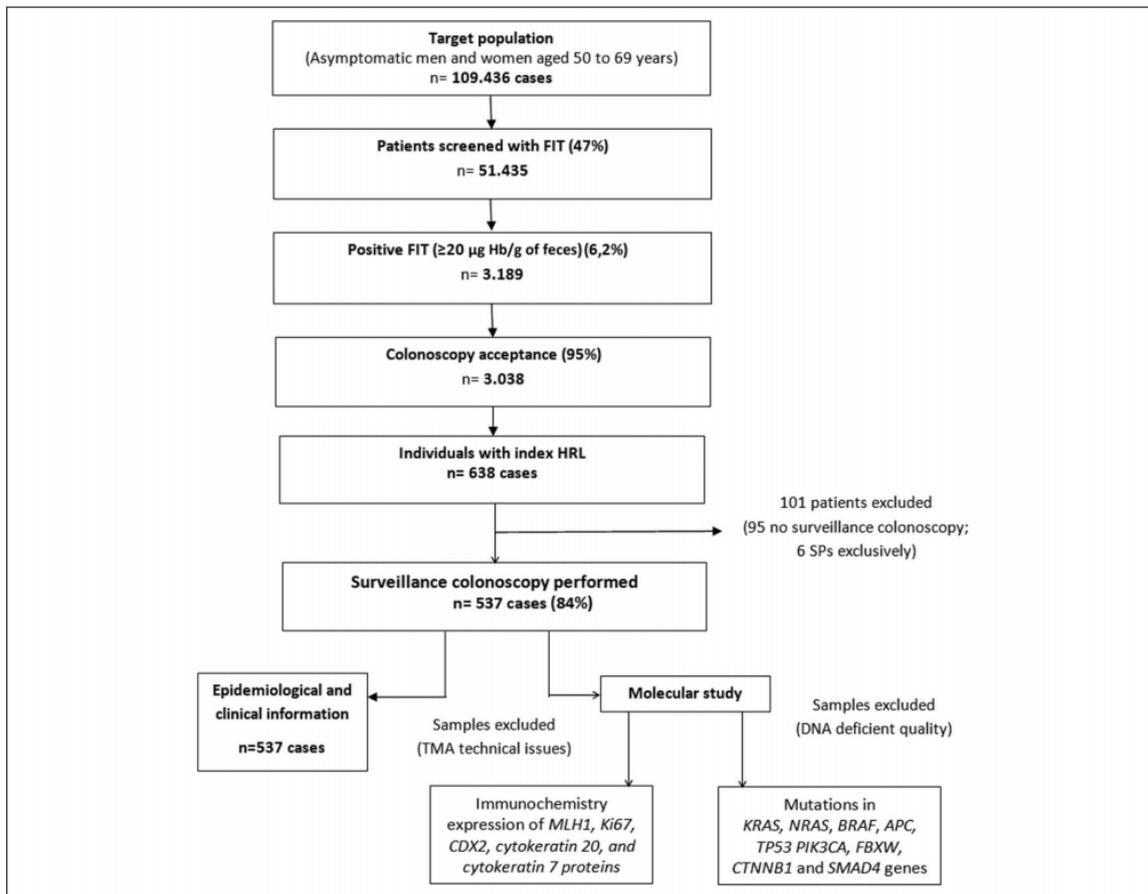


Figure 1. Study flow chart. Patients included in the analysis. FIT, fecal immunochemical test; HRL, high-risk lesions; SP, serrated polyps; TMA, tissue microarray.

automated panel of Roche Ventana antibodies (Benchmark) (see Supplementary Digital Contents 1 and 2, Supplementary Tables 1, <http://links.lww.com/CTG/A498>, and 2 <http://links.lww.com/CTG/A499>). Each marker was semiquantitatively assessed and scored by estimating the percentage of tumor cells showing characteristic staining.

Membrane staining for CK7 and CK20 and nuclear staining for CDX-2 were considered positive when more than 5% of the tumor cells showed a positive reaction for each marker; Ki-67 was considered positive when more than 5% of the nonbasal located cells showed nuclear staining irrespective of intensity (28,29). Loss of MLH1 expression was considered when one or more clusters of tumor cells (minimal, focal, or multifocal) or all dysplastic cells showed $\geq 50\%$ non-nuclear staining, compared with positive nuclear staining in normal epithelial cells (30).

Statistical analysis

Differences between demographic, clinical, and molecular data among patients with and without metachronous advanced

lesions were tested with the χ^2 test. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify independent parameters associated with metachronous HRLs. The results are expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). SPSS version 25 (IBM, Armonk, NY) was used for the analyses.

RESULTS

We identified 638 individuals with HRLs at the baseline colonoscopy. We excluded 95 cases (14.8%) lacking surveillance colonoscopy and 6 cases with exclusively index SPs. A total of 537 cases (85.2%) that met the inclusion and exclusion criteria (median age 60.7 ± 5.2 years; 66% men) were analyzed. The median surveillance colonoscopy time was 38.8 months, and the study flow chart is presented in Figure 1.

Characteristics of the cohort included in the study are presented in Table 1. Half of the study population had had some exposure to tobacco, and 47% had been diagnosed with dyslipidemia. Of note, nearly 80% of the included individuals were overweight or obese (Figure 2).

Table 1. Baseline characteristics

Colonoscopy	Index	Surveillance at 3 yr	
		HRL	No HRL
Baseline characteristics	Patients	HRL	No HRL
Total no. of cases	N = 537 (%)	N = 103 (%)	N = 434 (%)
Age			
50–59 yr	229 (42.6)	39 (17.1)	190 (82.9)
60–69 yr	308 (57.4)	64 (20.8)	244 (79.2)
Sex			
Men	355 (66)	70 (19.7)	285 (80.3)
Woman	182 (44)	33 (18.2)	149 (81.8)
Cigarette smoking status			
Never	268 (49.9)	40 (15.6)	228 (84.4)
Smoker/former	269 (50.1)	61 (22.7)	208 (77.3)
High blood pressure			
Yes	273 (50.8)	59 (21.6)	214 (78.4)
Type 2 diabetes			
Yes	79 (15.9)	18 (22.8)	61 (77.2)
Dyslipidemia			
Yes	247 (46.7)	60 (24.4)	186 (75.6)
Body mass index (kg/m ²)			
<25	94 (19.6)	18 (19.8)	76 (80.9)
25–29	217 (45.2)	40 (18.4)	177 (81.6)
≥30	169 (35.2)	33 (19.5)	136 (80.5)
Metabolic syndrome			
Yes	53 (11)	14 (26.4)	39 (73.5)
Alcohol intake			
Yes	76 (17.2)	18 (23.7)	58 (76.3)
NSAID treatment			
Yes	65 (13.2)	13 (20)	52 (80)
Aspirin treatment			
Yes	75 (15.4)	14 (18.7)	61 (81.3)
Statins treatment			
Yes	201 (38.7)	42 (21)	158 (79)
More than one baseline colonoscopy			
Yes	137 (25.5)	38 (27.7)	99 (72.3)
Advanced adenoma			
Yes	463 (86.2)	89 (19.3)	373 (80.7)
Multiplicity (≥3 polyps)			
Yes	282 (52.5)	71 (25.2)	211 (74.8)
Only adenomas			
Yes	228 (42.5)	61 (26.8)	167 (73.2)
Adenomas and or serrated polyps			
Yes	60 (11.2)	10 (1.6)	44 (1.6)
Adenoma size ≥10 mm			
Yes	434 (80.8)	84 (19.4)	349 (80.6)
Villous component ≥25%			
Yes	310 (57.7)	52 (16.8)	257 (83.2)
High grade dysplasia			
Yes	111 (20.7)	22 (19.8)	89 (80.2)
Location of advanced adenomas			
Distal to the splenic flexure	327 (70.7)	55 (16.8)	271 (83.2)
Proximal splenic flexure	136 (29.3)	34 (25)	102 (75)

HRL, high-risk lesion; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

To achieve complete polyp resection, 137 cases (25.2%) required more than one colonoscopy, most of them because of control of the piecemeal removed lesions (70%) or for complete resection of the remaining polyps (30%).

The somatic molecular findings for the most histologically advanced polyps in every individual are provided in Table 2. As expected, most of the AAs had mutations in the *APC* gene. *KRAS* mutations were more frequent in AAs ($P < 0.05$). In addition, although they were not too frequent, *BRAF* mutations and loss of *MLH1* expression were found in proximal AAs. The mutation data for the genes analyzed are presented in Supplementary Tables 1 and 2 (see Supplementary Digital Contents 1 and 2, <http://links.lww.com/CTG/A498>, and <http://links.lww.com/CTG/A499>).

At surveillance colonoscopies, 103 cases (19%) were classified as HRLs. There were 54 patients with AAs (10.1%), with 29 of the AAs (5.4%) located in the proximal colon. In 73 cases (13.6%), we found multiplicity (63 cases with ≥ 3 adenomas and 10 cases with ≥ 3 adenomas plus large SPs). Nine patients (1.7%) had large SPs in the proximal colon. The remaining 435 individuals (81.0%) had normal colonoscopy findings at 3 years (48.9%) or had low-risk lesions (32.0%). No CRCs were diagnosed.

Risk of advanced lesions at the surveillance colonoscopy

The univariate analysis results are reported in Tables 3 and 4. When we evaluated the clinical factors, the patients who were current or former smokers had a slightly but statistically significantly increased metachronous HRL risk (OR = 1.58, 95% CI: 1.01–2.46) as did those with dyslipidemia (OR = 1.74, 95% CI: 1.12–2.70). A history of dyslipidemia or high blood pressure correlated with multiplicity at the surveillance colonoscopy (OR = 2.20, 95% CI: 1.32–3.67; OR = 1.74, 95% CI: 1.05–2.91, respectively). In addition, those presenting with multiplicity at the index colonoscopy were more than twice as likely to develop metachronous AAs (OR = 2.54, 95% CI: 1.36–4.74), proximal AAs (OR = 2.46, 95% CI: 1.07–5.66), repeated multiplicity (OR = 2.49, 95% CI: 1.45–4.28), and HRLs (OR = 2.36, 95% CI: 1.48–3.75). The need for additional colonoscopies after the index colonoscopy correlated with increased occurrence of metachronous AAs, multiplicity, and HRLs (OR = 1.99, 95% CI: 1.10–3.57; OR = 1.86, 95% CI: 1.10–3.14; OR = 1.91, 95% CI: 1.20–3.04, respectively). Of all the studied baseline characteristics, large metachronous SPs were only significantly associated with the need for more than one index colonoscopy (OR = 6.56,

95% CI: 1.18–36.46), although the number of metachronous large SPs was small. We evaluated the mutations individually and in groups from the same polyp for the power to predict metachronous lesions at 3 years, which turned out to be poor in both cases. Loss of nuclear expression of the *MLH1* gene at the time of baseline colonoscopy resulted in an 8-fold increased risk of proximal AAs (OR = 8.68, 95% CI: 2.44–30.89) and up to a 5-fold increased risk of multiplicity (OR = 5.02, 95% CI: 1.54–16) and HRLs (OR = 4.59, 95% CI: 1.44–14.62) at the follow-up colonoscopy.

Multivariate analysis

Multivariate logistic regression analysis (Table 5) confirmed that older individuals and women had a higher risk of being diagnosed with metachronous proximal AAs (OR = 3.59, 95% CI: 1.29–9.93; OR = 3.12, 95% CI: 1.31–7.69, respectively). Dyslipidemia and smoking history were associated with a higher risk of developing HRLs (OR = 1.68, 95% CI: 1.00–2.79; OR = 1.69, 95% CI: 1.00–2.86, respectively). Individuals with index multiplicity were 3 times more likely to be diagnosed at the 3-year surveillance of HRL (OR = 2.35, 95% CI: 1.35–4.10), AA (OR = 3.01, 95% CI: 1.44–6.27), proximal AA (OR = 4.42, 95% CI: 1.66–11.75), and multiplicity (OR = 2.93, 95% CI: 1.48–5.81) than those with no multiplicity. From the molecular somatic analysis, the multivariable analysis showed that the expression of the *MLH1* protein was significantly associated with proximal AAs at surveillance (OR = 15.21, 95% CI: 3.07–76.58) and the mutation in *NRAS* was significantly associated with any size of SP at surveillance 4.42 (95% CI: 1.31–14.91).

DISCUSSION

This study confirms that multiplicity is a strong predictor of metachronous HRLs and also highlights the importance of factors such as a history of smoking, dyslipidemia, older age, female sex, and loss of *MLH1* protein expression. These results reveal the need to optimize current surveillance guideline strategies.

At the 3-year follow-up, 19% of patients with HRL at the index colonoscopy had metachronous HRLs. These results were comparable with those of other studies (31). However, the variability in HRL recurrence in published studies is high because it depends not only on individual risk factors but also on the colonoscopy quality and the subsequent polyps' miss rate (MR) (9,32,33). In our cohort, we estimated a 13% MR for AAs, a

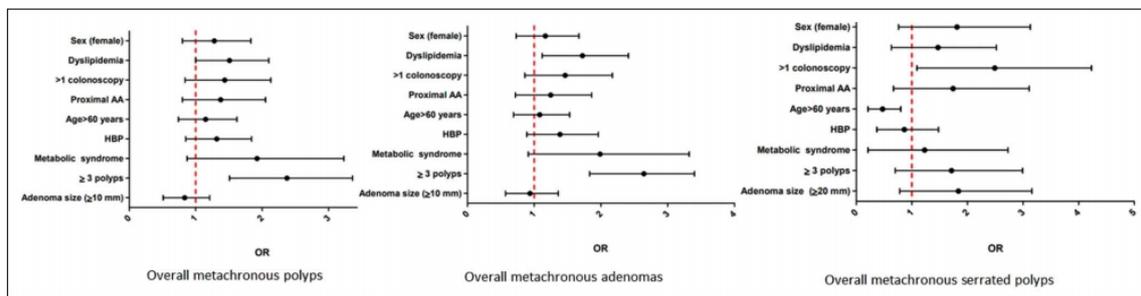


Figure 2. Predictive factors of metachronous overall lesions. Multivariate analysis. AA, advanced adenoma; HBP, high blood pressure; OR, odds ratio.

Mutation	Patients	%
KRAS (n = 441)		
Wild type ≤5%	278	63
Mutation >5%	163	37
BRAF (n = 444)		
Wild type ≤5%	425	95.7
Mutation >5%	19	4.3
NRAS (n = 444)		
Wild type ≤5%	429	96.6
Mutation >5%	15	3.4
APC (n = 434)		
Wild type ≤5%	50	11.5
Mutation >5%	384	88.5
TP53 (n = 436)		
Wild type ≤5%	345	79.1
Mutation >5%	91	20.9
CTNNB1 (B-catenin) (n = 408)		
Wild type ≤5%	391	95.8
Mutation >5%	17	4.2
SMAD4 (n = 411)		
Wild type ≤5%	400	97.3
Mutation >5%	11	2.7
FBXW7 (n = 407)		
Wild type ≤5%	364	89.4
Mutation >5%	43	10.6
MLH1 (n = 455)		
Normal expression	443	97.4
Loss nuclear expression ≥50%	12	2.6
CDX2 (n = 455)		
Normal expression	259	56.9
Loss of any nuclear expression	196	36.5
Cytokeratin 7 (n = 446)		
Normal expression	396	88.8
Cytoplasmatic expression	50	11.2
Cytokeratin 20 (n = 440)		
Normal expression	377	85.7
Loss of cytoplasmatic expression	63	14.3
Ki-67 (n = 332)		
Normal expression	2	0.6
Nuclear expression	330	99.4
APC + KRAS	142	32.7
APC + KRAS + TP53	37	8.5
APC + KRAS + NRAS	5	1.1

proportion higher the 9% MR published in the meta-analysis by Zhao et al. (34). Our MR was likely overestimated because we obtained it from surveillance colonoscopies performed to ensure complete resection (46).

Older age and female sex were robust predictors of metachronous proximal AAs (OR = 3.59, 95% CI: 1.29–9.93; OR = 3.12, 95% CI: 1.31–7.69, respectively). Older age has been identified as an independent HRL risk factor (9,35), especially for HRLs in the proximal colon (36). This might be because of decreased immunity and genetic variations that occur with advancing age (35). The Clinical Outcomes Research Initiative endoscopy database provides the opportunity to study the differences in polyps and tumors with differences in age and sex. Using this, we found that women have a greater tendency of developing right-sided polyps. Indeed, hormonal factors may explain a large percentage of the metachronous right-sided AAs observed in women (37) because estrogen exposure is a protective factor against the Microsatellite Instable high phenotype, which often accompanies right-sided tumors (38). Therefore, it is necessary to emphasize that special attention must be given in the detection of proximal lesions in women older than the age of 60 years.

There is limited information about the role of each of the components of MetS in metachronous HRL development (16). Nevertheless, we found a higher proportion of new HRLs at surveillance colonoscopy in patients with dyslipidemia; up until now, the molecular mechanism behind this is not well understood (38,39).

Likewise, carcinogenic compounds in tobacco, mainly aromatic amines, can cause mutations in genes implicated in CRC, such as *KRAS* and *BRAF* (40). In a retrospective study, higher nicotine levels between the index and follow-up colonoscopies were correlated with metachronous colorectal neoplasia risk (41). These findings have important public health implications because they show that improving the plasma levels of cholesterol/triglycerides and giving up cigarette smoking would be effective measures for preventing colorectal metachronous polyps.

In our series, exposure to tobacco and the presence of dyslipidemia had a higher risk of global metachronous HRL, whereas older age, female sex, and loss of *MLH1* expression were significantly associated with HRLs on the right side (36,42). Thus, our results could suggest that genetic factors have a greater effect on the proximal colon, whereas environmental factors have a more global effect (36,42).

Some characteristics found in index polyps are indicative of an increased risk of metachronous lesions. However, these findings are sufficiently helpful for planning early surveillance strategies, most likely because their effect could depend on latency time. We did not find any histological characteristics that increased metachronous HRL risk. Nonetheless, we report that multiplicity on index colonoscopy was a powerful predictor of HRL recurrence, possibly owing to genetic imbalance of cell proliferation in some individuals, which could lead to accelerated carcinogenesis on normal mucosa. Therefore, it is important to ensure that proper surveillance is performed on these individuals (43,44,46).

In addition, we found that *NRAS* mutations predicted the risk of SPs of any size 3 years after the polypectomy, and the loss of

Table 3. Predictive factors of metachronous overall lesions (univariate analysis)

Baseline characteristics Variable	Polyps		Adenoma		Serrated lesion	
	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)
Age >60 yr	164	1.25 (0.89–1.77)	151	1.21 (0.86–1.72)	18	0.49 (0.26–0.91)
Gender (female)	90	0.90 (0.63–1.29)	80	0.82 (0.57–1.17)	17	1.24 (0.65–2.35)
Smoker/former	145	1.23 (0.88–1.74)	133	1.19 (0.84–1.68)	28	1.85 (0.96–3.55)
High blood pressure	151	1.39 (0.99–1.95)	142	1.47 (1.04–2.07)	19	0.70 (0.37–1.31)
Type 2 diabetes	45	1.28 (0.79–2.07)	43	1.36 (0.84–2.20)	7	1.11 (0.47–2.58)
Dyslipidemia	142	1.61 (1.14–2.27)	136	1.80 (1.27–2.55)	22	1.18 (0.63–2.19)
Body mass index ≥ 30	88	1.03 (0.80–1.32)	79	1.00 (0.78–1.29)	15	1.10 (0.69–1.73)
Metabolic syndrome	35	1.92 (1.05–3.5)	34	2.14 (1.18–3.87)	3	0.64 (0.19–2.16)
>1 colonoscopy	85	1.80 (1.21–2.68)	80	1.82 (1.23–2.70)	18	2.13 (1.13–4.02)
≥ 3 polyps	173	2.41 (1.70–3.42)	164	2.60 (1.83–3.69)	28	1.62 (0.85–3.07)
AA	228	0.61 (0.37–1.01)	210	0.62 (0.38–1.02)	37	0.83 (0.35–1.93)
Proximal AA	82	1.70 (1.14–2.54)	76	1.65 (1.11–2.45)	16	1.78 (0.93–3.42)
Adenoma size						
≥ 10 mm	208	0.51 (0.33–0.80)	192	0.55 (0.35–0.85)	33	0.68 (0.33–1.39)
≥ 20 mm	67	1.10 (0.73–1.64)	60	1.01 (0.67–1.51)	16	1.96 (1.02–3.75)
Villous component $\geq 25\%$	172	0.82 (0.58–1.17)	138	0.78 (0.55–1.10)	25	0.95 (0.51–1.76)
High grade dysplasia	56	0.95 (0.63–1.45)	52	0.97 (0.64–1.48)	10	1.12 (0.54–2.35)
KRAS mutation	86	1.04 (0.70–1.54)	80	1.07 (0.73–1.58)	11	0.73 (0.35–1.53)
NRAS mutation	8	1.05 (0.37–2.96)	7	0.95 (0.34–2.65)	4	3.96 (1.20–13.07)
BRAF mutation	10	1.03 (0.41–2.59)	9	0.98 (0.39–2.47)	3	2.21 (0.61–7.99)
APC mutation	198	1.07 (0.59–1.94)	182	0.98 (0.54–1.77)	31	1.01 (0.34–3.01)
TP53 mutation	45	0.87 (0.55–1.39)	42	0.91 (0.57–1.45)	7	0.94 (0.39–2.21)
CTNNB1 mutation	11	1.71 (0.62–4.72)	10	1.57 (0.58–4.22)	3	2.47 (0.67–9.08)
SMAD4 mutation	5	0.74 (0.22–2.48)	4	0.61 (0.17–2.10)	2	2.38 (0.49–11.46)
MLH1	8	1.92 (0.57–6.46)	8	2.26 (0.67–7.61)	2	2.39 (0.50–11.37)
CDX2	127	0.82 (0.57–1.20)	118	0.87 (0.59–1.25)	15	0.52 (0.26–1.03)
Cytokeratin 7	25	0.95 (0.52–1.71)	23	0.93 (0.51–1.68)	4	1.13 (0.38–3.37)
Cytokeratin 20	195	1.19 (0.69–2.03)	180	1.15 (0.67–1.97)	31	1.80 (0.53–6.08)
Ki67	161	—	151	—	21	0.07 (0.004–1.13)
APC and KRAS	74	1.01 (0.67–1.51)	68	1.00 (0.67–1.50)	9	0.67 (0.31–1.47)
APC, KRAS, and p53	19	0.97 (0.49–1.91)	19	1.16 (0.59–2.28)	2	0.62 (0.14–2.68)
APC, KRAS, and NRAS	2	0.60 (0.10–3.67)	2	0.71 (0.11–4.33)	1	2.89 (0.31–26.59)

Significant values are represented in bold.

AA, advanced adenoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

MLH1 protein expression was associated with proximal AA. Limited data exist about the molecular profile of index polyps as a predictive factor of metachronous lesions. Because several such polyps represent early mutational changes, they could prove useful in histological classification efforts, apart from their conventional use as carcinogenesis predictors. As expected, *BRAF* mutations were uncommon, although no patients with SPs were analyzed. Nevertheless, we found that 4% of patients exhibited *BRAF* mutation and loss of MLH1 protein expression. These polyps could reflect mixed polyps or serrated polyps mistakenly classified as adenomas. Three years may have been a too short of a

period to identify molecular changes to predict recurrence (19). Juarez et al. found that polyps with *KRAS* mutations had a 2-fold higher risk of metachronous advanced lesions. Although we could not replicate this finding in our series, we found that *KRAS* mutations were useful for diagnosing HRL. This discrepancy could be because the cohort was different and that they analyzed all polyps, whereas we analyzed the most advanced polyp of each individual.

This study has several strengths. The cohort was homogenous, drawn from a CRC population screening program, and although this was a retrospective study, baseline colonoscopies were

Table 4. Predictive factors of metachronous risk lesions characterized by AA, multiplicity (≥3 polyps), high-risk lesion (AA and/or multiplicity), and advanced serrated polyps (univariate analysis)

Variable	Baseline characteristics		Surveillance colonoscopy							
	n	OR (95% CI)	n	OR (95%CI)	n	OR (95%CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)
Age >60 yr	34	1.29 (0.72–2.31)	23	3.01 (1.18–7.40)	45	1.22 (0.73–2.03)	64	1.36 (0.87–2.12)	3	0.85(0.17–4.28)
Gender (female)	22	1.40 (0.78–2.5)	15	2.22 (1.04–4.76)	22	0.82 (0.48–1.40)	33	0.90 (0.48–1.44)	9	2.12 (0.57–1.44)
Smoker/former	31	1.45 (0.81–2.61)	12	0.70 (0.32–1.52)	42	1.44 (0.87–2.40)	61	1.58 (1.01–2.46)	10	1.44 (0.53–3.87)
High blood pressure	23	0.68 (0.38–1.20)	13	0.76 (0.36–1.63)	46	1.74 (1.05–2.91)	58	1.36 (0.87–2.10)	4	2.00 (0.36–11.05)
Type 2 diabetes	7	0.83 (0.36–1.92)	1	0.19 (0.02–1.46)	13	1.28 (0.66–2.47)	18	1.31 (0.73–2.33)	1	1.23 (0.14–10.81)
Dyslipidemia	27	1.18 (0.67–2.07)	14	1.1 (0.52–2.32)	46	2.20 (1.32–3.67)	60	1.74 (1.12–2.70)	1	0.24 (0.02–2.10)
Body mass index ≥30	17	1.03 (0.68–1.58)	8	0.94 (0.53–1.66)	24	1.05 (0.73–1.51)	33	1.00 (0.72–1.37)	1	0.72 (0.21–2.44)
Metabolic syndrome	40	1.23 (0.49–3.07)	1	0.34 (0.46–2.60)	11	1.77 (0.86–3.65)	14	1.69 (0.87–3.26)	0	—
>1 colonoscopy	21	1.99 (1.10–3.57)	12	2.12 (0.99–4.58)	27	1.86 (1.10–3.14)	38	1.91 (1.20–3.04)	4	6.56 (1.18–36.46)
≥3 polyps	39	2.54 (1.36–4.74)	21	2.46 (1.07–5.66)	52	2.49 (1.45–4.28)	71	2.36 (1.48–3.75)	5	5.32 (0.61–46.03)
AA	45	0.76 (0.35–1.64)	24	0.74 (0.27–2.02)	63	0.99 (0.48–2.04)	89	1.08 (0.57–2.06)	5	0.76 (0.08–6.65)
Proximal AA	16	1.26 (0.68–2.35)	9	1.33 (0.59–3.00)	24	1.53 (0.89–2.60)	34	1.56 (0.97–2.49)	2	1.75 (0.31–9.72)
Adenoma size										
≥10 mm	42	1.00 (0.53–1.88)	21	0.72 (0.25–1.40)	57	1.44 (0.79–2.59)	84	1.25 (0.99–1.57)	4	0.36 (0.07–1.83)
≥20 mm	15	1.28 (0.68–2.41)	21	1.02 (0.42–2.46)	19	1.16 (0.66–2.05)	27	1.23 (0.75–2.02)	4	1.60 (0.28–8.88)
Villous component≥25%	29	0.83 (0.47–1.46)	14	0.66 (0.31–1.39)	34	0.59 (0.36–0.97)	52	0.69 (0.45–1.07)	4	1.31 (0.23–7.27)
High grade dysplasia	13	1.23 (0.63–2.40)	6	0.99 (0.39–2.49)	13	0.80 (0.42–1.52)	22	1.08 (0.63–1.82)	2	1.86 (0.33–10.35)
KRAS mutation	15	0.81 (0.42–1.55)	8	0.66 (0.28–1.55)	21	0.88 (0.50–1.56)	34	1.21 (0.74–1.97)	3	2.58 (0.42–15.68)
NRAS mutation	2	1.34 (0.29–6.14)	2	2.37 (0.50–11.07)	2	0.96 (0.21–4.37)	3	1.07 (0.25–3.38)	0	—
BRAF mutation	3	1.70 (0.47–6.09)	3	3.11 (0.84–11.43)	4	1.75 (0.56–5.46)	5	1.58 (0.55–4.52)	3	—
APC mutation	39	1.02 (0.38–2.72)	22	0.70 (0.23–2.13)	51	0.80 (0.35–1.81)	74	1.05 (0.49–2.26)	35	0.44 (0.04–4.10)
TP53 mutation	8	0.77 (0.34–1.72)	5	0.80 (0.29–2.19)	12	0.83 (0.18–3.73)	14	0.73 (0.39–1.38)	8	—
CTNNB1 mutation	1	0.51 (0.06–4.00)	0	—	2	0.93 (0.47–1.84)	2	0.56 (0.12–2.54)	3	6.72 (0.68–67.77)
SMAD4 mutation	2	1.94 (0.40–9.28)	1	1.49 (0.18–12.12)	2	1.39 (0.29–6.60)	2	0.96 (0.20–4.53)	1	—
MLH1	3	3.09 (0.80–11.8)	4	8.68 (2.44–30.89)	5	5.02 (1.54–16)	6	4.59 (1.44–14.62)	3	—
CDX2	25	0.89 (0.48–1.65)	14	0.74 (0.34–1.59)	35	1.07 (0.61–1.86)	48	0.92 (0.57–1.48)	18	0.44 (0.07–2.66)
Cytokeratin 7	6	1.28 (0.51–3.20)	4	1.39 (0.46–4.22)	4	0.51 (0.17–1.48)	8	0.77 (0.34–1.71)	4	—
Cytokeratin 20	39	1.09 (0.44–2.71)	2	2.17 (0.50–9.43)	53	1.31 (0.56–3.03)	73	1.00 (0.51–1.98)	4	—
Ki67	0	—	0	—	1	0.12 (0.01–1.94)	56	0.19 (0.01–3.18)	1	—
APC and KRAS	14	0.93 (0.48–1.82)	7	0.71 (0.29–1.72)	19	0.96 (0.53–1.72)	30	1.25 (0.76–2.07)	12	3.04 (0.50–18.52)
APC, KRAS, and p53	4	1.04 (0.35–3.08)	2	0.82 (0.18–3.62)	5	0.98 (0.36–2.64)	7	1.00 (0.42–2.37)	3	—
APC, KRAS, and NRAS	1	2.20 (0.24–20.1)	1	3.82 (0.41–35.4)	2	4.31 (0.70–26.38)	2	2.91 (0.48–17.74)	2	—

Significant values are represented in bold.

AA, advanced adenoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio; HRL, high-risk lesion; SP, serrated polyps.

performed following an identical protocol of quality standards. Moreover, the integrity of both resections and polyp pathology analyses was ensured via second-look colonoscopies when it was deemed necessary, and the surveillance colonoscopy was performed at 3 years using the same quality standards. Finally, clinical information was obtained from computerized medical records. Thus, ours is a study with reliable results involving exhaustive analyses of clinical, endoscopic, and molecular factors associated with advanced metachronous lesions at 3 years after polypectomy.

This study also has certain limitations. Some clinical factors associated with the risk of metachronous lesions, such as diet and physical activity, were not studied, and they may be relevant. Furthermore, the CpG island methylator phenotype and microsatellite instability were not determined. Although these results would have been interesting, we instead analyzed BRAF mutations and MLH1 expression that also reflect the serrated pathway, although the correlation is not always 100%. Likewise, a greater number of cases included in the study could have helped to obtain more relevant results.

Table 5. Predictive factors of metachronous risk lesions (multivariate analysis)

Basal characteristics	Surveillance colonoscopy				
	AAs OR (95% CI)	Proximal AA OR (95% CI)	≥3 polyps OR (95% CI)	High risk lesions (AA and/or multiplicity) OR (95% CI)	Large serrated lesions OR (95% CI)
Age 60–69	1.55 (0.76–3.14)	3.59 (1.29–9.93)	1.34 (0.71–2.54)	1.51 (0.87–2.60)	0.91 (0.27–3.21)
Gender (female)	2 (1–4)	3.12 (1.31–7.69)	1.21 (0.60–2.45)	1.40 (0.77–2.53)	2.84 (0.73–11.05)
Smoker/former	1.74 (0.85–3.58)	0.95 (0.38–2.33)	1.64 (0.85–3.20)	1.69 (1.00–2.86)	4.82 (1.05–22.02)
Dyslipidemia	1.03 (0.53–2.02)	0.86 (0.37–2.01)	2.47 (1.33–4.57)	1.68 (1.00–2.79)	0.71 (0.20–2.45)
≥3 polyps	3.01 (1.44–6.27)	4.42 (1.66–11.75)	2.93 (1.48–5.81)	2.35 (1.35–4.10)	3.70 (0.81–16.83)
>1 colonoscopy	1.21 (0.56–2.57)	1.82 (0.72–4.64)	1.74 (0.90–3.38)	1.64 (0.92–2.93)	3.64 (1.16–11.34)
Adenoma size ≥20 mm	0.92 (0.41–2.09)	0.69 (0.23–2.02)	0.94 (0.46–1.94)	1.04 (0.56–1.93)	2.33 (0.68–8.803)
NRAS	1.23 (0.25–6.07)	1.87 (0.35–9.93)	1.05 (0.18–5.96)	1.08 (0.26–4.49)	4.45 (0.43–46.51)
MLH1	3.06 (0.57–16.21)	15.21 (3.07–76.58)	4.09 (0.88–18.95)	4.03 (0.99–16.43)	

AA, advanced adenoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

In conclusion, these results suggest that the ability to identify groups at risk of metachronous lesions remains challenging, as does the formulation of best follow-up recommendations.

Older age, female sex, smoking status, dyslipidemia, and baseline multiplicity significantly increased the risk of new advanced lesions at 3 years after polypectomy. The clinical guidelines for patient surveillance after index polypectomy should consider incorporating these clinical factors to personalize surveillance recommendations. Because no cancer was diagnosed at surveillance, we suggest that follow-up should be performed at 5 years after the procedure if the individuals do not present with risk predictive factors. Regarding MLH1 expression, we suggest examining it in all patients when conducting proximal HRL surveillance because it would be a cost-effective strategy because of the low price of the MLH1 immunohistochemistry technique.

Future studies involving larger cohorts could further confirm these findings.

CONFLICTS OF INTEREST

Guarantor of the article: Alvarez-Urturi Cristina, MD, PhD.

Specific author contributions: M.A.: conceived and designed this study. M.A., C.A.-U., L.C., and A.B.: gathered the data. A.S.-U.: contributed to the performance and evaluation of colonoscopies. G.N., D.N.-H., M.I.-C., A.D., L.F., and B.B.: processed the samples and carried out and analyzed the histopathological and molecular studies. M.A., C.A.-U., L.C., and X.B.: analyzed and interpreted the data. M.A., C.A.-U., and L.C.: drafted the article. All authors critically reviewed the draft and approved the final version of the article.

Financial support: This work was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI14/00441) and (PT17/0015/0011); the Singular Project AECC (PS14152544ANDR); and the Xarxa de Bancs de Tumors sponsored by Pla Director d'Oncologia de Catalunya (XBTC). AGAUR Research scholarship 2017SGR80.

Potential competing interests: None to report.

Ethics approval: The study was approved by The Hospital del Mar Clinical Research Ethics Committee (Ref. 2016S004).

Study Highlights

WHAT IS KNOWN

- ✓ The risk of developing new advanced lesions is associated with different factors.
- ✓ Clinical follow-up recommendations are lacking in strong evidence, and surveillance strategies are based only on the size, number, and pathologic characteristics of the removed index polyps.
- ✓ Knowing clinical and molecular predictive factors of metachronous risk lesions would provide better risk stratification and improve surveillance programs.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Results regarding clinical, endoscopic, and molecular factors associated with risk metachronous lesions at 3 years.
- ✓ This study confirms that multiplicity is a strong predictor of metachronous HRLs, besides the relevance such factors as a history of smoking, dyslipidemia, older age, female sex, and loss of MLH1 protein expression.
- ✓ These results expose the need to optimize current surveillance guidelines strategies.

TRANSLATIONAL IMPACT

- ✓ We suggest following up at 5 years if individuals do not present with clinical risk predictive factors.
- ✓ We propose examining patients with HRLs considering that it would be a cost-effective strategy because of low price of the MLH1 immunohistochemistry technique.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Xavier Duran for statistical analysis support. In addition, we are deeply grateful to the patients who participated in this investigation. We would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing. This study will be part of Laura Carot Bastard's doctoral thesis.

REFERENCES

- Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326(10):658–62.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977–81.
- 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(9):1315–29.
- East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66(7):1181–96.
- 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(8):687–96.
- Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II) Screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2009;41:200–8.
- He X, Hang D, Wu K, et al. Long-term risk of colorectal cancer after removal of conventional adenomas and serrated polyps. *Gastroenterology* 2020;158(4):852–61.e4.
- Song M, Emilsson L, Bozorg SR, et al. Articles. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: A Swedish record-linkage study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;1253(20):1–11.
- Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009;136(3):832–41.
- van Heijningen EB, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Features of adenoma and colonoscopy associated with recurrent colorectal neoplasia based on a large community-based study. *Gastroenterology* 2013;144(7):1410–8.
- Ana BM, Mercedes AM, Adán Merino L, et al. Factors related to colorectal cancer in advanced adenomas and serrated polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(11):1337–43.
- Anderson JC, Buttery LF, Robinson CM, et al. Risk of metachronous high-risk adenomas and large serrated polyps in individuals with serrated polyps on index colonoscopy: Data from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology* 2018;154(1):117–27.e2.
- Bonnington SN. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? *World J Gastroenterol* 2016;22(6):1925.
- Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143(3):844–57.
- Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: A pooling study. *Am J Epidemiol* 2009;169(6):657–66.
- Ashbeck EL, Jacobs ET, Martínez ME, et al. Components of metabolic syndrome and metachronous colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1134–43.
- Flood A, Mai V, Pfeiffer R, et al. Elevated serum concentrations of insulin and glucose increase risk of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2007;133(5):1423–9.
- Gupta S, Sun H, Yi S, et al. Molecular markers of carcinogenesis for risk stratification of individuals with colorectal polyps: A case-control study. *Cancer Prev Res* 2014;7(10):1023–34.
- Berger AW, Raedler K, Langner C, et al. Genetic biopsy for prediction of surveillance intervals after endoscopic resection of colonic polyps: Results of the GENESIS study. *United European Gastroenterol J* 2018;6(2):290–9.
- Juárez M, Egoavil C, Rodríguez-Soler M, et al. KRAS and BRAF somatic mutations in colonic polyps and the risk of metachronous neoplasia. *PLoS One* 2017;12(9):1–15.
- Maltzman T, Knoll K, Martínez ME, et al. Ki-ras proto-oncogene mutations in sporadic colorectal adenomas: Relationship to histologic and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2001;121(2):302–9.
- Lochhead P, Chan AT, Nishihara R, et al. Etiologic field effect: Reappraisal of the field effect concept in cancer predisposition and progression. *Mod Pathol* 2015;28(1):14–29.
- Valori R, Rey J-F, Atkin W, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012;44(S 03):SE88–105.
- Carvajal-Carmona LG, Cazier JB, Jones AM, et al. Fine-mapping of colorectal cancer susceptibility loci at 8q23.3, 16q22.1 and 19q13.11: Refinement of association signals and use of in silico analysis to suggest functional variation and unexpected candidate target genes. *Hum Mol Genet* 2011;20(14):2879–88.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311(5):507.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5–6):231–7.
- Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, et al. VarSome: The human genomic variant search engine. *Bioinformatics* 2018;35(11):1978–80.
- Okanoue T, Tatsumi Y, Hattori T, et al. Expression of cytokeratins 7 and 20 in serrated adenoma and related diseases. *Dig Dis Sci* 2005;50(9):1741–6.
- Winn B, Tavares R, Matoso A, et al. Expression of the intestinal biomarkers guanylyl cyclase C and CDX2 in poorly differentiated colorectal carcinomas. *Hum Pathol* 2010;41(1):123–8.
- Rosty C, Clouston AD, Klein K, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol* 2014;28(3):414–27.
- Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, et al. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2004;47(3):323–33.
- Leufkens A, van Oijen M, Vleggaar F, et al. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012;44(05):470–5.
- Gkolfakis P, Tziatzios G, Facciorusso A, et al. Meta-analysis indicates that add-on devices and new endoscopes reduce colonoscopy adenoma miss rate. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(12):1482–90.
- Zhao S, Wang S, Pan P, et al. Magnitude, risk factors, and factors associated with adenoma miss rate of tandem colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156(6):1661–74.e11.
- Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, et al. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol* 2012;47(6):619–34.
- Hirai HW, Ching JYL, Wu JCY, et al. Risk factors for advanced colorectal neoplasms in the proximal colon in 6218 subjects undergoing complete colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(1):113–9.
- McCashland TM, Brand R, Lyden E, et al. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol* 2004;96(3):882–6.
- Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001;61(1):126–30.
- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):329–39.
- Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(6):682–8.e5.
- Jung YS, Kim NH, Lee MY, et al. Effect of cotinine-verified change in smoking status on risk of metachronous colorectal neoplasia after polypectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):163–70.
- Patel A, Williams N, Parsons N, et al. Risk factors for metachronous adenoma in the residual colon of patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(11):1609–16.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133(4):1077–85.
- Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, et al. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut* 2002;51(3):424–8.
- Martínez ME, Sampliner R, Marshall JR, et al. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001;120(5):1077–83.
- Rex D, Cutler C, Lemmel G, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112(1):24–8.

Open Access This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En el estudio 1 se ha evaluado el rendimiento global de la sigmoidoscopia en la detección de LS proximales. Para ello se ha realizado un análisis retrospectivo de la cohorte COLONPREV, un ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico y de ámbito nacional, diseñado para comparar las dos principales estrategias de cribado, la colonoscopia respecto al TSOHi. En este estudio, de los individuos aleatorizados, finalmente, un total de 10.611 personas se sometieron a un TSOHi y 5059 a una colonoscopia como cribado inicial. Entre los que realizaron TSOHi 767 individuos (7,2%) dieron positivo, y 663 de ellos (86,4%) completaron la colonoscopia. La simulación del rendimiento de la sigmoidoscopia se basó en los hallazgos obtenidos en los 365 individuos (7,2%) del brazo de colonoscopia que cumplían los criterios propuestos en el ensayo de sigmoidoscopia flexible del Reino Unido para la realización de una colonoscopia completa tras detectar lesiones significativas en colon descendente, sigma y recto.

Los resultados obtenidos muestran claramente que la colonoscopia es superior tanto al TSOHi como a la sigmoidoscopia en la detección de LS proximales y LS proximales de riesgo, definidas como cualquier LSS, AST o PH, independientemente del tamaño (grupo LS proximal) y cualquier LSS o AST independientemente del tamaño más cualquier PH mayor de 10 mm (grupo LS proximal de riesgo) respectivamente, ambos ubicados proximales al ángulo esplénico. Además, cuando se analizan los resultados en función de la edad y el sexo, se observó que la eficacia como estrategias de cribado era diferente. Así pues, la sigmoidoscopia detectó más LS proximales que el TSOHi en los hombres, sin embargo este dato no se observó en las mujeres. De hecho, el TSOHi detectó más LS proximales, especialmente en mujeres de mayor edad. Asimismo, destacamos que la prevalencia de las LS proximales en ambos brazos del estudio (Colonoscopia y TSOHi) era similar a lo publicado previamente en la literatura.

Respecto al número de individuos necesarios a cribar para detectar una LS proximal, este fue mayor en las mujeres que en los hombres para ambas estrategias, TSOHi o sigmoidoscopia, y fue mayor en los subgrupos más jóvenes que en los de mayor edad. Cuando se calculó la relación entre la sigmoidoscopia y el TSOHi, los hombres se beneficiaron principalmente de la sigmoidoscopia, mientras que las mujeres, especialmente el grupo de 60-69 años, se beneficiaron del TSOHi. No obstante, cuando se analizaron los resultados para las LS proximal de riesgo, los hombres más jóvenes (50 a 59 años), se beneficiaron principalmente de

la sigmoidoscopia, mientras que los hombres de más edad (60-69 años) y las mujeres, independientemente de su edad, obtuvieron mejores resultados con el TSOHi.

Los factores de riesgo asociados de forma independiente con la presencia de LS proximal fueron el sexo masculino, la presencia de cualquier lesión serrada distal <10 mm, adenomas distales no avanzado y neoplasias avanzadas. En cuanto a las LS proximales de riesgo, los factores de riesgo fueron el sexo masculino y la presencia de lesión serrada distal, independientemente del tamaño o la presencia de neoplasia avanzada distal.

En relación con el estudio 2, destinado a evaluar los factores de riesgo de lesiones metacrónicas en base a criterios clínicos, demográficos, histológicos y moleculares, se seleccionaron a los 638 individuos con lesiones de riesgo en la colonoscopia basal de una cohorte prospectiva de la primera roda del programa de Cribado Poblacional de Barcelona. Finalmente, un total de 537 casos (85,2%) cumplían los criterios de inclusión y exclusión con una edad media de 60,7 años. La mitad de la población del estudio había sido fumadora o era fumadora activa, y el 47% presentaba dislipemia entre sus antecedentes. Cabe destacar que casi el 80% de los individuos incluidos tenían sobrepeso u obesidad.

En la colonoscopia de vigilancia a los 3 años, 103 casos (19%) presentaron lesiones de riesgo. Hubo 54 pacientes con AA (10,1%), con 29 de los AA (5,4%) localizados en el colon proximal. En 73 casos (13,6%), se encontró multiplicidad (≥ 3 adenomas y/o LS). Nueve pacientes (1,7%) tenían una LS de ≥ 10 mm en el colon proximal. Los 435 individuos restantes (81,0%) tenían resultados de colonoscopia normales a los 3 años (48,9%) o tenían lesiones de bajo riesgo (32,0%). No se diagnosticó ningún CCR.

Como era esperable, la mayoría de los AA tenían mutaciones en el gen APC y las mutaciones en KRAS fueron más frecuentes en los AA. Además, las mutaciones de BRAF y la pérdida expresión de MLH1 se observaron en los AA proximales, aunque en bajo porcentaje.

Al analizar los factores clínicos, el análisis de regresión logística multivariante confirmó que el grupo de mayor edad y el sexo femenino eran factores de riesgo para presentar AA proximales en el seguimiento postpolipectomía a 3 años. Respecto a los antecedentes patológicos, la dislipemia y el consumo previo o actual de tabaco se asociaron a un mayor riesgo

de desarrollar lesiones de riesgo metacrónicas en cualquier localización. Sobre los datos histológicos, los individuos con multiplicidad (3 o más adenomas y/o LS en la colonoscopia basal) tenían 3 veces más probabilidades de presentar lesiones de riesgo, AA, AA proximal y multiplicidad en la vigilancia. Por último, el análisis molecular mostró que la expresión de la proteína MLH1 se asoció significativamente con los AA proximales en el momento de la vigilancia y la mutación en NRAS con cualquier LS.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Los proyectos desarrollados en esta tesis han conseguido resultados significativos que han permitido profundizar en aspectos relevantes del cribado poblacional del CCR. Así mismo, las conclusiones extraídas de ambos trabajos plantean posibles modificaciones de mejora tanto en las diferentes estrategias de cribado primario como en el seguimiento tras polipectomía.

El CCR, a pesar de ser el tercer cáncer más común en todo el mundo y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer, puede evitarse en gran medida si se aplican programas de cribado poblacional tanto mediante el uso de pruebas de sangre oculta en heces como con la sigmoidoscopia flexible. Ambas técnicas han demostrado ser eficaces en la disminución de la incidencia y la mortalidad por CCR. Sin embargo, cada vez disponemos de mayor conocimiento sobre el proceso de progresión desde la lesión primaria hacia la lesión invasiva y los múltiples factores que pueden influir en ello por lo que se plantea que el rendimiento de cada exploración puede ser diferente según la población a la que se aplique y de las lesiones que se tengan como objetivo diagnosticar. Además, sin olvidar la importancia de mantener un equilibrio entre el beneficio de la prueba y la correcta aceptación de la población diana con un porcentaje mínimo de adherencia y unos efectos adversos asumibles. En este sentido, se considera que el 30% de los casos de CCR se desarrollan a partir de una LS mediante una vía alternativa conocida como la vía serrada, que en estudios publicados recientemente han demostrado presentar un mayor riesgo de CCR, sobre todo si son de gran tamaño ($\geq 10\text{mm}$) o si se localizan a nivel proximal⁸¹; lo cual sugiere que estas lesiones pueden ser uno de los objetivos futuros de las estrategias para mejorar el cribado del CCR.

Hasta ahora se han descrito efectos contradictorios sobre la influencia de la sigmoidoscopia en la incidencia de CCR proximal, así como también sobre la capacidad del TSOHi para detectar lesiones proximales avanzadas. El estudio ColonPrev, que evalúa la eficacia de la colonoscopia única y el TSOHi bienal en la reducción de la mortalidad por CCR a los 10 años ha constituido una oportunidad única para estimar el riesgo de LS proximales comparando diferentes estrategias de cribado (TSOHi, colonoscopia y sigmoidoscopia simulada a partir de los datos de la rama de la colonoscopia).

Así pues, el primer trabajo se centra en comparar la precisión diagnóstica del TSOHi y la sigmoidoscopia simulada según los datos extraídos del estudio ColonPrev. Trabajos anteriores han demostrado que el TSOHi presenta una baja tasa de detección para las LS, con una sensibilidad entre 0-18% y 5,1-10% para LS ≥ 10 mm con un umbral para el TSOHi de 20 y 10 μg Hb/g heces, respectivamente^{82,83}. En la misma línea, otro trabajo comparó el TSOHi con una prueba de ADN en heces obteniendo una sensibilidad del TSOHi con un punto de 20 μg Hb/g heces del 5,1% en las LSS ≥ 10 mm⁸⁴. Nuestros datos, con un punto de corte en el estudio ColonPrev de 15 μg Hb/g heces, también corroboran la baja sensibilidad del TSOHi para la detección de LS proximales en concordancia con la literatura, lo cual pone de manifiesto que las LS no son un objetivo adecuado para los programas poblacionales basados en el TSOHi, al menos con una sola ronda de cribado. Una explicación de esta baja sensibilidad puede residir en la biología de estas lesiones precursoras. Característicamente suelen ser lesiones poco protuberantes, no ulceradas y con escaso riesgo hemorrágico por lo que pueden ser una causa de falso negativo en el TSOHi. De hecho, la LS se considera la lesión precursora clave de algunos cánceres colorrectales de intervalo y la tasa de detección está fuertemente relacionada con la sensibilidad de la prueba. Un metanálisis reciente observó una tasa de incidencia global conjunta de cánceres de intervalo tras un TSOHi negativa de 20 (IC del 95%: 14-29) por 100.000 pacientes-año⁸⁵.

Respecto a la sigmoidoscopia, los resultados de nuestro estudio muestran claramente que la detección de LS proximales y de LS proximales de riesgo fue inferior a su capacidad para detectar adenomas. A pesar de que los resultados son heterogéneos en los diferentes ensayos clínicos, tal como se ha comentado anteriormente, existe evidencia contrastada sobre el efecto protector de la sigmoidoscopia en la incidencia de CCR proximal en diferentes ensayos clínicos (ensayos PLCO, SCORE y NORCCAP) donde se observó una reducción significativa en la incidencia de CCR tanto distal como proximal en un 26% y 14%, respectivamente. Aunque la eficacia de la sigmoidoscopia en la incidencia de CCR distal fue similar en hombres y mujeres, independientemente de la edad (29% y 24% de reducción respectivamente), el efecto protector fue diferente en el grupo de los CCR proximales. De hecho, la incidencia de los CCR proximales se redujo significativamente en los hombres, pero no en las mujeres (27% y 9%, respectivamente). Además, el cribado redujo la incidencia de CCR proximal un 35% en las mujeres más jóvenes, mientras que las mujeres de 60 años o más no obtuvieron ningún beneficio del cribado.

Además, si analizamos los resultados del seguimiento a los 17 años del UK Flexible Sigmoidoscopia Trial del Reino Unido (UKFST), observamos una reducción de la incidencia de CCR distal en un 56% pero únicamente del 5% para el CCR proximal⁴³. Por otra parte, series epidemiológicas han mostrado que la localización de los tumores va aumentando en el colon derecho conforme aumenta la edad de la población, especialmente en las mujeres, por tanto probablemente el CCR proximal también puede tener relación con el envejecimiento^{84,86}. Asimismo, algunos estudios han observado que la NA proximal sin lesiones distales es más común en las mujeres que en los hombres⁸⁶.

Al igual que en nuestro estudio, una serie retrospectiva con una muestra pequeña demostró que los pacientes de riesgo medio con presencia de pólipos distales no presentaban más probabilidades de albergar LS avanzadas proximales (definidas como AST y LSS con displasia o tamaño ≥ 10 mm). El estudio también evaluó los factores predictivos de presentar LS proximales, y sólo la edad presentó una asociación significativa con lesiones serradas avanzadas y, por el contrario, sólo la presencia de una LSS < 10 mm se asoció de forma independiente a presentar LS proximales. Finalmente, para estimar el riesgo de LS proximales, se diferenciaron los individuos con PH distal > 10 mm y LSS. Tanto las LS proximales como las LS proximales de riesgo se asociaron con el sexo masculino, la presencia de una NA y la presencia de una LS distal, independientemente del tamaño. Sin embargo, sólo el 12,5% y el 13,6% de los pacientes con LS proximal y LS proximal de riesgo tenían lesiones en el colon distal⁸⁷.

La fortaleza del primer estudio se basa en que los resultados derivan de un gran ensayo controlado aleatorio, prospectivo y multicéntrico de ámbito nacional que siguió un estricto programa de calidad, lo que garantiza la fiabilidad de los datos. En segundo lugar, el análisis de los resultados tanto globalmente como tras la estratificación por edad y sexo, permiten determinar con mayor precisión la utilidad de las de las estrategias de cribado. No obstante, somos conscientes de algunas limitaciones. En primer lugar, la definición de las LS proximales de riesgo fue arbitraria debido a la falta de consenso en la categorización de las lesiones y su riesgo, en el momento del estudio. Los estudios iniciales sugieren que las LS y LS de riesgo tienen un mayor riesgo de NA durante el seguimiento. Si analizamos el ensayo noruego de prevención del CCR, los pacientes con LS grandes (≥ 10 mm), en comparación con pacientes no invitados al cribado y los pacientes sin pólipos en la sigmoidoscopia, tienen un riesgo de CCR del 2,5 (IC 95%,

0,8-7,7) y 4,2 (IC 95%, 1,13-13,3), respectivamente, equivalente a tener un AA⁸⁸. Además, un estudio poblacional de ámbito nacional informó que los antecedentes de LSS se asociaba con un riesgo sustancialmente mayor de CCR en comparación con los pacientes sin dichas lesiones. El riesgo de CCR era especialmente elevado en el caso de LSS con displasia (OR 4,76; IC del 95%: 2,59-8,73), en las mujeres con LSS (OR 5,05; IC del 95%, 3,05-8,73), y para los pacientes con LSS proximales, siendo este el riesgo más alto para CCR (OR 12,42; IC 95%, 4,88-31,58). En estos estudios, aunque no se disponía de información sobre el tamaño de los pólipos, se realizó una revisión centralizada de la histología y el 28,8% y el 24,9% de las lesiones que originalmente se consideraron PH se reclasificaron como LSS y AST. De hecho, el acuerdo sobre los subtipos de LS fue sólo moderado-bajo, tanto para los patólogos expertos como para los no expertos^{89,90}. En nuestro estudio retrospectivo, la gran mayoría de las LS proximales se clasificaron como PH. Una dificultad clave es que los criterios mínimos para el diagnóstico de las LS han variado entre grupos de patólogos, y en nuestro estudio los criterios patológicos para el diagnóstico de las LS no se revisaron de forma centralizada. Una segunda potencial limitación del estudio deriva del hecho que los datos sobre el rendimiento de la sigmoidoscopia se extrapolaron de los resultados de la colonoscopia. Sin embargo, este posible sesgo se minimizó mediante la realización de un análisis de sensibilidad en el que el colon descendente se incluyó en el campo de valoración de la sigmoidoscopia. Finalmente, debido a la naturaleza de este análisis post hoc, el rendimiento diagnóstico a largo plazo de la sigmoidoscopia y el TSOHi no puede establecerse dado que los datos sobre la tasa de detección se limitan a la primera ronda de cribado.

Con todo ello, los resultados de primer estudio indican que la sigmoidoscopia y el TSOHi tienen importantes limitaciones para detectar LS proximales en comparación con la colonoscopia. Estas limitaciones son más marcadas en las mujeres, independientemente de la edad. Además, nuestro estudio sugiere que no sólo las lesiones adenomatosas, sino también las LSS distales, independientemente del tamaño, se asocian con LSS proximales.

Los programas de cribado han identificado un elevado número de pacientes con lesiones polipoides, adenomas y LS que requieren una posterior vigilancia. El riesgo de desarrollar nuevas lesiones a lo largo del tiempo está asociado a diferentes factores. Los individuos con adenomas de bajo riesgo (número 1-2, tubulares, tamaño menor de 10 mm y con displasia de bajo grado) diagnosticados durante su primera colonoscopia tienen un riesgo de presentar un AA del 6,9% a los 5 años del procedimiento, mientras que los que presentan adenomas de alto riesgo (AA

y/o 3 adenomas sincrónicos) tienen un riesgo del 15,5% a los 5 años del procedimiento⁹¹. Asimismo, los individuos con LS de gran tamaño en la colonoscopia índice tienen un mayor riesgo de adenomas grandes metacrónicos, especialmente aquellos individuos con AA y LS⁷⁰. La colonoscopia sigue siendo la principal estrategia de vigilancia tras la polipectomía índice, pero el actual método de estratificación de los intervalos de vigilancia no es óptimo dado que se basa exclusivamente en el tamaño, número e histopatología de los pólipos resecados. Además, sabemos que la interacción de múltiples factores etiológicos y exógenos contribuyen a la iniciación y progresión de la neoplasia, y que por tanto tenerlos en cuenta podría ayudar a mejorar la precisión de la estratificación del riesgo.

El objetivo del segundo trabajo fue identificar los factores predictivos de desarrollar lesiones metacrónicas de riesgo a los 3 años de la polipectomía en individuos con lesiones de riesgo en la colonoscopia basal. El estudio se realizó en una cohorte consecutiva de individuos participantes en un programa poblacional de cribado de CCR, y se evaluaron los factores clínicos, demográficos, histopatológicos y moleculares somáticos basados en el pólipo más avanzado de la colonoscopia basal. En el seguimiento a 3 años, el 19% de los pacientes tenían lesiones de riesgo metacrónicas. El estudio confirma que la multiplicidad (≥ 3 pólipos en la colonoscopia basal) es un fuerte predictor de lesiones de riesgo metacrónicas, y destaca la importancia de factores como el tabaco, la dislipemia, la edad avanzada, el sexo femenino y la pérdida de expresión de la proteína MLH1.

Por lo que respecta a la edad avanzada y el sexo femenino, estos fueron predictores robustos de AA proximales metacrónicos (OR:3,59; IC 95%: 1,29-9,93; OR:3,12; IC del 95%: 1,31-7,69, respectivamente). Una explicación plausible del efecto de la edad se basa en el hecho de que, con el paso del tiempo, generalmente se produce una disminución de la inmunidad paralelo a la acumulación de mutaciones genéticas, fenómeno que podría explicar la mayor proporción de lesiones de riesgo metacrónicas en el grupo de más de 60 años⁹². Del mismo modo, se observó que las mujeres presentan mayor tendencia a desarrollar pólipos de localización proximal. Una teoría que da soporte a este hecho recae en el efecto protector que probablemente presentan los estrógenos en la formación de los pólipos proximales. Los mecanismos mediante los que actúa no están claros, pero se sugiere que intervienen factores genéticos en los receptores de estrógenos, una disminución en la producción de ácidos biliares y el descenso de factores de crecimiento similares a la insulina. Con el aumento de la edad en

las mujeres, la reducción de la producción de estrógenos puede alterar la composición de los ácidos biliares siendo más tóxicos y exponiendo estos promotores neoplásicos al colon proximal. Foley et al. demostraron recientemente que el tejido de colon maligno presentaba una pérdida selectiva de la expresión de la proteína del receptor de estrógeno β en comparación con el tejido de colon normal del mismo paciente⁹³. Además, Grodstein et al., a través de un metaanálisis de 18 estudios epidemiológicos sobre la terapia hormonal posmenopáusica encuentran una reducción del 20% en el riesgo de cáncer de colon y una disminución del 19% en el riesgo de cáncer de recto para mujeres posmenopáusicas que habían tomado alguna vez terapia hormonal, en comparación con las mujeres que nunca habían usado hormonas⁹⁴. Por lo tanto, es necesario destacar que se debe prestar especial atención en la detección de lesiones proximales en mujeres mayores de 60 años.

Hay poca información sobre el papel de cada uno de los componentes del síndrome metabólico en el desarrollo de lesiones metacrónicas. En nuestro trabajo, encontramos una mayor proporción de nuevas lesiones de riesgo en de colonoscopia de vigilancia en pacientes con dislipemia. Hasta ahora, el mecanismo molecular que hay detrás tampoco es conocido pero varios autores han descrito el papel de la hiperinsulinemia IGF-I e hiperleptinemia en la asociación entre la dislipemia y el CCR⁹⁵. También se ha sugerido una vía común en la que estos factores aumentan la actividad de PI3K/Akt, que a su vez regula la apoptosis, el aumento de la proliferación y la promoción del ciclo celular. Además, un artículo reciente informa de que, entre las hormonas secretadas por los adipocitos, las más relevantes para la carcinogénesis son la adiponectina, la leptina, la resistina y la grelina. Todas estas moléculas han estado implicadas en crecimiento celular, la proliferación y la angiogénesis tumoral, y su expresión cambia desde la mucosa colónica normal al adenoma y finalmente al adenocarcinoma⁹⁶.

Asimismo, los compuestos cancerígenos del tabaco, principalmente las aminas aromáticas, pueden causar mutaciones en genes implicados en el CCR como KRAS y BRAF y aumentar el riesgo de lesiones en el colon. En un estudio longitudinal, se analizaron los niveles de nicotina evaluados mediante un derivado en orina (cotinina) en la colonoscopia basal y la de seguimiento, observando una fuerte correlación con el riesgo de neoplasia colorrectal metacrónica⁹⁷. Estos resultados tienen importantes implicaciones para la salud pública porque tanto la dislipemia como el tabaco son variables que podemos modificar voluntariamente. De hecho, tanto la

mejora de los niveles plasmáticos de colesterol/triglicéridos como el abandono del consumo de cigarrillos serían medidas eficaces para prevenir los pólipos metacrónicos colorrectales.

Algunas características propias de los pólipos basales, que hasta ahora son las variables utilizadas por las guías clínicas para estratificar los intervalos de vigilancia, indican un mayor riesgo de lesiones metacrónicas. Sin embargo, estos hallazgos no son suficientemente útiles para planificar a corto plazo, muy probablemente porque su efecto precisa de un mayor periodo de tiempo para mostrar una traducción clínica evidente. En nuestra serie, obtuvimos que la multiplicidad en la colonoscopia índice fue un potente predictor de recurrencia, posiblemente debido a que estos pacientes presentan un desequilibrio genético en la proliferación celular, lo que podría conducir a una carcinogénesis más acelerada sobre la mucosa normal. Por tanto, ante estos resultados resaltamos la importancia de asegurar una correcta vigilancia y adherencia al seguimiento en particular en este grupo de individuos.

Además, observamos que las mutaciones en NRAS era un factor de riesgo para la detección en la vigilancia de LS independientemente del tamaño, y que la pérdida expresión de la proteína MLH1 se asociaba con la detección de AA proximal metacrónico. En relación con el perfil molecular, existen pocos datos sobre su utilidad como factores predictores de lesiones metacrónicas. Debido a que varios de los cambios mutacionales aparecen de forma temprana, estos podrían ayudar en la clasificación histológica, además de su uso convencional como predictores de carcinogénesis. Como era de esperar, las mutaciones de BRAF fueron poco frecuentes dado que no se analizó ningún paciente con LS. Aun así, encontramos que el 4% de los pacientes presentaban mutación de BRAF y pérdida de expresión de la proteína MLH1. Este dato podría traducir que realmente se trataba de pólipos mixtos o serrados clasificados erróneamente como adenomas. Hay que tener en cuenta, que el intervalo analizado ha sido sólo de 3 años y que podrían tratarse de un periodo demasiado corto para identificar cambios moleculares que permitieran predecir la recurrencia. En el trabajo de Juárez et al. encontraron que los pólipos con mutaciones en KRAS tenían un riesgo 2 veces mayor de desarrollar lesiones avanzadas metacrónicas⁸⁰. Aunque nosotros no pudimos replicar este hallazgo en nuestra serie, encontramos que las mutaciones KRAS eran útiles para el diagnóstico de lesiones de riesgo. Esta discrepancia podría deberse a las diferencias en la cohorte analizada en el estudio de Juárez et al, con la inclusión de lesiones tanto avanzadas como no avanzadas, mientras que nosotros centramos el estudio en el pólipo más avanzado de cada individuo.

En nuestra serie, queremos destacar que la exposición al tabaco y la presencia de dislipemia se asociaban a un mayor riesgo de lesiones de riesgo metacrónicas, tanto proximales como distales, mientras que la edad avanzada, el sexo femenino y la pérdida de la expresión de MLH1 se asociaron significativamente con lesiones de riesgo proximales. Por lo tanto, nuestros resultados podrían sugerir que los factores genéticos tienen un mayor efecto en el colon proximal, mientras que los factores demográficos conllevan un efecto más global.

Como limitaciones del estudio destacamos que no se llegaron a analizar todos los factores clínicos asociados al riesgo de lesiones metacrónicas, como la dieta y la actividad física. Además, no se determinó el fenotipo metilador CpG ni la inestabilidad de microsátélites. Aunque estos resultados habrían sido interesantes, en su lugar, analizamos las mutaciones de BRAF y la expresión de MLH1, que también son un reflejo de la vía serrada. Por el contrario, la fortaleza del estudio radica en que la cohorte analizada era homogénea, original de un programa de cribado poblacional, y aunque retrospectivo, las colonoscopias de referencia se realizaron siguiendo un protocolo idéntico de estándares de calidad. Además, la integridad tanto de las resecciones como de los análisis patológicos de los pólipos se garantizó mediante colonoscopias de revisión cuando se consideró necesario, y la colonoscopia de vigilancia se realizó a los 3 años utilizando los mismos criterios de calidad. En consecuencia, se trata de un estudio con resultados fiables que incluye un análisis exhaustivo de factores clínicos, endoscópicos y moleculares asociados a las lesiones metacrónicas avanzadas a los 3 años de la polipectomía.

Por tanto, los resultados que obtuvimos del segundo estudio que conforma esta tesis doctoral sugieren que la capacidad de identificar grupos de riesgo de lesiones metacrónicas y como consecuencia la realización de mejoras en las recomendaciones de seguimiento, sigue siendo un reto de los programas de vigilancia. La edad avanzada, el sexo femenino, el tabaco, la dislipemia y la multiplicidad basal aumentaron significativamente el riesgo de nuevas lesiones avanzadas a los 3 años de la polipectomía. Por todo ello, las guías clínicas de seguimiento deberían incorporar estos factores clínicos para personalizar las recomendaciones de vigilancia. Dado que no se diagnosticó ningún cáncer en el momento de la vigilancia, se podría proponer un seguimiento a los 5 años de la polipectomía si los individuos no presentan factores predictivos de riesgo. En cuanto a la expresión de MLH1, planteamos su análisis en todos los pacientes dado

el bajo coste de la técnica de inmunohistoquímica de MLH1 para realizar un estudio más exhaustivo en el colon derecho durante la vigilancia.

10. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios que componen esta tesis doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1.- El TSOHi no es una técnica sensible para la detección de LS proximales, al menos en una primera ronda de cribado

2. - Las estrategias de cribado basadas en la sigmoidoscopia deberían aplicarse a la población con menor riesgo de LS proximales.

3.- Los factores de riesgo para la aparición de LS proximal son el sexo masculino, la presencia de cualquier LS distal < 10 mm, adenomas distales no avanzado y NA; y para la LS proximal de riesgo son el sexo masculino y la presencia de NA o LS distales independientemente del tamaño.

4.- El rendimiento de la sigmoidoscopia para la detección de LS proximales es menor en las mujeres, especialmente en el grupo de 60-69 años

5.- En individuos con lesiones de riesgo en la colonoscopia basal, la multiplicidad es un fuerte predictor de lesiones metacrónicas, además de la relevancia de factores como antecedentes de tabaquismo, dislipidemia, edad avanzada, sexo femenino y pérdida de la expresión de la proteína MLH1.

6.- Es necesario optimizar las actuales estrategias de las guías de vigilancia, para ello se sugiere prolongar el seguimiento a los 5 años tras la detección de LAR basales en individuos sin factores clínicos de riesgo y se propone analizar la pérdida de MLH1 mediante técnica inmunohistoquímica como estrategia para identificar a aquellos individuos con más riesgo de lesiones metacrónicas proximales.

11. LÍNEAS DE FUTURO

Tal como se ha expuesto a lo largo de la tesis doctoral, el CCR es una enfermedad muy heterogénea causada por la interacción de factores genéticos y demográficos. Diferentes estrategias pueden aplicarse para reducir la incidencia de CCR en los diferentes estadios de la enfermedad, entre ellos, la promoción de la salud mediante campañas de educación sanitaria (cuando la enfermedad aún no está todavía presente), la puesta en marcha de programas de cribado (para la detección de la enfermedad en sus primeros estadios) y el desarrollo de tratamientos personalizados en función de las características del paciente y del propio cáncer.

Si bien es cierto que los programas de cribado poblacional reducen la incidencia y mortalidad del CCR, su efectividad se basa no solo en la eficacia de la prueba de cribado, sino también en el proceso de realización del cribado que incluye la adherencia, la calidad del cribado y el análisis de los resultados.

Otros factores cómo alcanzar tasas de colonoscopia completa y conseguir una correcta TDA, además de una adecuada vigilancia postpolipectomía, son importantes cuestiones de calidad que deben abordarse en un futuro próximo.

Desde esta perspectiva, existen diferentes líneas de trabajo centradas en la estratificación del riesgo para dirigir la colonoscopia de cribado a las poblaciones con mayor incidencia de CCR y poder desarrollar unos programas poblacionales más personalizados.

Están surgiendo importantes cambios de paradigma en la aplicación de la colonoscopia, incluso como método de detección primaria en individuos con elevado riesgo de CCR, cuando el objetivo sea detectar lesiones preneoplásicas que por sus características presenten una baja tasa de detección con otros métodos indirectos o incluso en individuos que por edad se encuentren en la última ronda de cribado y presenten niveles límite de positividad en el TSOHi en rondas previas.

Sin embargo, en el otro extremo, los continuos avances en los ensayos combinados, como la prueba TSOHi-ADN fecal y otros marcadores moleculares, podría desplazar la colonoscopia

como método primario, aunque para la aplicación sistemática se necesitan pruebas con un menor coste económico.

En lo referente al uso de la concentración de hemoglobina fecal para establecer los intervalos de cribado, se han llevado a cabo numerosos trabajos que podrían tener una gran aplicabilidad clínica en un futuro cercano. Por ejemplo, los individuos que presenten repetidamente niveles de hemoglobina fecal indetectables o muy bajos podrían ser evaluados en intervalos mayores que el resto de la población mientras que aquellos que alcanzan un punto de corte acumulativo en diferentes rondas probablemente se deberían mantener controles periódicos más estrechos o realizar directamente una colonoscopia.

En este sentido, desde el programa poblacional de cribado de los Países Bajos se ha iniciado un proyecto prospectivo donde se evalúa la viabilidad de una estrategia personalizada basada en la hemoglobina fecal la cual podría reducir hasta un 40% de la carga de los programas poblacionales de cribado. Para ello se han considerado tres grupos de riesgo para la realización de un nuevo TSOHi: 1) Riesgo bajo (Hb no detectable): intervalo de 3 años, 2) Riesgo medio (2,6-15 μg Hb / g heces): intervalo de 2 años y 3) Alto riesgo (15-47 μg Hb / g heces): intervalo de 1 año. Se espera disponer de resultados en menos de 5 años. Paralelamente, en un metanálisis reciente en el que se analizó la detección de CCR y AA en diferentes umbrales de positividad de TSOHi, encontramos que la sensibilidad y la especificidad de la detección varían con el valor de corte positivo⁹⁸.

Ante estos resultados se plantea reducir los valores umbral positivos para aquellos centros con suficientes recursos. Del mismo modo, el riesgo de CCR y los resultados de TSOHi no son iguales entre hombres y mujeres ni tampoco según la edad. Esto conduce a una variabilidad considerable en el rendimiento del cribado con el uso de diferentes umbrales de positividad para el TSOHi según el sexo y la edad. Tener en cuenta las variables demográficas de forma rutinaria podría reducir las diferencias actuales y garantizar la equidad y la eficiencia en los programas de cribado poblacional.

En segundo lugar, existe un movimiento cada vez mayor centrado en la búsqueda de la excelencia en la calidad de la colonoscopia y una tendencia a alcanzar una mayor TDA. Estudios recientes han demostrado que los individuos con TDA baja tienen mayor riesgo de CCR

postcolonoscopia, sobretodo en pacientes con adenomas de riesgo⁹⁹. Una consecuencia es que los pacientes de entre 60 y 70 años con colonoscopias normales realizadas por endoscopistas con TDA elevadas se esperaría razonablemente que tuvieran un riesgo muy bajo de desarrollar en el futuro un CCR. A estos pacientes se les podría sugerir la no realización de colonoscopias de vigilancia. Además, el intervalo de vigilancia para el grupo con adenomas de bajo riesgo se podría ampliar. Probablemente, el uso consistente de técnicas y dispositivos que han demostrado mejorar la detección, reduzcan con el tiempo la variación entre los endoscopistas con altas y bajas TDA.

Además, la inteligencia artificial (IA) podría revolucionar la detección de las lesiones preneoplásicas. Existen sistemas de detección y diagnóstico histológico asistidos por ordenador que han resultado prometedoras¹⁰⁰⁻¹⁰². Sin embargo, la exposición adecuada de la mucosa y la resección de la lesión dependen del endoscopista. El objetivo más inmediato es desarrollar un sistema de colonoscopia en tiempo real que combine una alta sensibilidad de detección, una elevada precisión de caracterización y un rápido tiempo de procesamiento.

No obstante, la colonoscopia asistida por IA podría ir más allá, si los sistemas pudieran calificar de forma fiable la histología de las lesiones durante su inspección y la calidad de las resecciones de las lesiones. Esta estrategia podría proporcionar confianza para prolongar los intervalos de cribado y vigilancia. Además, la aplicación de la tecnología de IA cambiaría probablemente la práctica de la detección y diferenciación de los pólipos. Estrategias como "Resecar y descartar", que eliminan la evaluación patológica de los pólipos diminutos o, al menos, de los adenomas diminutos, es probable que se conviertan en métodos clínicos aceptados.

Independientemente de la estrategia de cribado, la participación de los pacientes será siempre un factor determinante del éxito. Se trata de un reto social y conductual, ya que el cribado es una elección personal. Los programas organizados tienen ventajas sobre el cribado oportunista. Sin embargo, debemos aprovechar el beneficio potencial de la divulgación y la rápida evolución de las innovaciones digitales, así como las aplicaciones para teléfonos inteligentes para mejorar y mantener las tasas de adherencia y participación.

Por otra parte, existe evidencia de la utilización excesiva de la vigilancia post polipectomía, lo cual implica una sobrecarga en las Unidades de Endoscopia y un porcentaje de efectos adversos que podrían ser evitables.

Dada la evidencia de que el CCR depende de las características del propio individuo, la historia familiar, el perfil molecular de las lesiones preneoplásicas y de los hábitos de vida, debemos intentar alcanzar modelos de máxima precisión que contribuyan a identificar a aquellos pacientes con mayor predisposición y ofrecer una personalización del cribado poblacional y su ulterior vigilancia en función de los factores de riesgo.

Adicionalmente, la selección de pacientes para las colonoscopias de vigilancia también podría ser basada en los resultados de las pruebas fecales en lugar de la estratificación del riesgo en el momento de la última colonoscopia. En referencia a ello, un estudio inglés ha analizado la utilidad del TSOHi en el grupo de riesgo intermedio según el Programa de cribado Ingles de CCR definido como 3 o 4 adenomas o un adenoma ≥ 10 mm siendo sustituida la colonoscopia a los 3 años por la realización de un TSOHi anual. Los resultados mostraron una reducción del 71% de las colonoscopias, si bien el 30-40% de CCR y el 40-70% de AA no fueron identificados.

Por tanto, aunque probablemente el TSOHi como herramienta para vigilancia no sea válida para toda la población, podría ser útil en aquellos individuos con menor riesgo de desarrollo de metacronías.

Por último, respecto al CCR en jóvenes, no está claro si otras guías clínicas seguirán la recomendación de la American Cancer Society de reducir la edad de inicio del cribado a 45 años. No obstante, la recomendación podría ser sustituida por un enfoque más personalizado de estratificación del riesgo basado en múltiples factores.

En el caso de los pacientes de edad avanzada, los riesgos del cribado y la vigilancia superan los beneficios, y sólo en algunos pacientes de riesgo con edad avanzada estaría justificado mantener el cribado y la vigilancia.

Como conclusión, el cribado de CCR es un ejemplo de éxito en el campo de la salud pública. Debemos estar satisfechos de la investigación que nos ha traído hasta aquí, y de lo que podemos hacer hoy por la población. Con los datos que disponemos, podemos visualizar en un futuro

estrategias complejas para la estratificación del riesgo y la propia personalización, medidas de calidad más allá de la tasa de detección de adenomas, así como métodos de cribado híbridos modificables a lo largo de la vida o en función de los factores de riesgo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4). doi:10.1136/gutjnl-2015-310912
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6). doi:10.3322/caac.21492
3. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2019;68(12). doi:10.1136/gutjnl-2019-319511
4. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Colorectal Cancer. *JAMA*. 2016;315(23). doi:10.1001/jama.2016.5989
5. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68(10). doi:10.1136/gutjnl-2018-317592
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.yane.2012.02.046
7. You JS, Jones PA. Cancer Genetics and Epigenetics: Two Sides of the Same Coin? *Cancer Cell*. 2012;22(1). doi:10.1016/j.ccr.2012.06.008
8. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5). doi:10.1016/0092-8674(90)90186-I
9. Grady WM, Yu M, Markowitz SD. Epigenetic Alterations in the Gastrointestinal Tract: Current and Emerging Use for Biomarkers of Cancer. *Gastroenterology*. 2021;160(3). doi:10.1053/j.gastro.2020.09.058
10. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F, Benatti P, Marzona L, De Pol A. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. *Cell Proliferation*. 2000;33(1). doi:10.1046/j.1365-2184.2000.00159.x
11. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27).
12. Ran T, Cheng CY, Misselwitz B, Brenner H, Ubels J, Schlander M. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies—A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(10). doi:10.1016/j.cgh.2019.01.014
13. Viel JF, Studer JM, Ottignon Y, Hirsch JP. Predictors of Colorectal Polyp Recurrence after the First Polypectomy in Private Practice Settings: A Cohort Study. *PLoS ONE*. 2012;7(12). doi:10.1371/journal.pone.0050990
14. Robertson DJ, Yang VW, Crockett SD, Nagtegaal ID. REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157.
15. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2). doi:10.1053/j.gastro.2019.08.059
16. Grady WM, Markowitz SD. The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(3). doi:10.1007/s10620-014-3444-4
17. Murphy N, Ward HA, Jenab M, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(7). doi:10.1016/j.cgh.2018.07.030

18. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(2). doi:10.1038/nrc.2016.126
19. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*. 2015;21(11). doi:10.1038/nm.3967
20. Chang K, Willis JA, Reumers J, et al. Colorectal premalignancy is associated with consensus molecular subtypes 1 and 2. *Annals of Oncology*. 2018;29(10). doi:10.1093/annonc/mdy337
21. Chacko L, Macaron C, Burke CA. Colorectal Cancer Screening and Prevention in Women. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(3). doi:10.1007/s10620-014-3452-4
22. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals with a Family History of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(6). doi:10.1053/j.gastro.2015.07.055
23. He X, Hang D, Wu K, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020;158(4). doi:10.1053/j.gastro.2019.06.039
24. Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: A network meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(3). doi:10.1016/j.gie.2014.10.033
25. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *European Journal of Cancer*. 2020;127. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.014
26. 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(1). doi:10.1055/s-0032-1325997
27. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2). doi:10.1053/j.gastro.2019.06.043
28. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A background paper. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(10). doi:10.7326/0003-4819-126-10-199705150-00014
29. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004;39(9). doi:10.1080/00365520410003182
30. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: A 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7). doi:10.1136/gutjnl-2011-300774
31. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(12). doi:10.1056/nejmoa1300720
32. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2008;95(8). doi:10.1002/bjs.6136
33. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126(7). doi:10.1053/j.gastro.2004.02.018
34. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer. *JAMA*. 2016;315(23). doi:10.1001/jama.2016.3332

35. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine*. 2012;55(2). doi:10.1016/j.ypmed.2012.05.006
36. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *International Journal of Cancer*. 2011;128(10). doi:10.1002/ijc.25574
37. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015;64(5). doi:10.1136/gutjnl-2014-307508
38. Chiu HM, Chen SLS, Yen AMF, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer*. 2015;121(18). doi:10.1002/cncr.29462
39. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5). doi:10.1053/j.gastro.2016.08.053
40. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14). doi:10.1056/nejmoa1311194
41. Castells A, Bessa X, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(12). doi:10.1093/jnci/djt117
42. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(25). doi:10.1056/nejmoa1114635
43. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10076). doi:10.1016/S0140-6736(17)30396-3
44. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. Long-term effectiveness of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality in women and men: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(11). doi:10.7326/M17-1441
45. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the italian randomized controlled trial - SCORE. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(17). doi:10.1093/jnci/djr284
46. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(12). doi:10.1056/nejmoa1301969
47. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC, Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(2). doi:10.1016/S2468-1253(18)30358-3
48. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, et al. The NordICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012;44(7). doi:10.1055/s-0032-1306895
49. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407). doi:10.1038/nature11252

50. Ijspeert JEG, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-Colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(4). doi:10.1038/ajg.2016.58
51. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015;148(5). doi:10.1053/j.gastro.2015.01.025
52. Quintero E, Castells A, Bujanda L. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *Gastroenterological Endoscopy*. 2012;54(4). doi:10.11280/gee.54.1510
53. Dominitz, Jason A. MM, Robertson, Douglas J. MM. Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01239082>. Published online 2010.
54. SCREESCO - Screening of Swedish Colons.
55. Young GP, Senore C, Mandel JS, et al. Recommendations for a step-wise comparative approach to the evaluation of new screening tests for colorectal cancer. *Cancer*. 2016;122(6). doi:10.1002/cncr.29865
56. Lo SH, Halloran S, Snowball J, Seaman H, Wardle J, Von Wagner C. Colorectal cancer screening uptake over three biennial invitation rounds in the English bowel cancer screening programme. *Gut*. 2015;64(2). doi:10.1136/gutjnl-2013-306144
57. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(8). doi:10.1056/NEJMoa1108895
58. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(2). doi:10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00007
59. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening. *Epidemiologic Reviews*. 2011;33(1). doi:10.1093/epirev/mxr004
60. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: Modeling study for the US preventive services Task Force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(23). doi:10.1001/jama.2016.6828
61. Karsa L V., Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2010;24(4). doi:10.1016/j.bpg.2010.06.004
62. Van Der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PMM, et al. Adherence to colorectal cancer screening: Four rounds of faecal immunochemical test-based screening. *British Journal of Cancer*. 2017;116(1). doi:10.1038/bjc.2016.399
63. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A Pooled Analysis of Advanced Colorectal Neoplasia Diagnoses After Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136(3). doi:10.1053/j.gastro.2008.12.007
64. Martínez ME, Thompson P, Messer K, et al. One-year risk for advanced colorectal neoplasia: U.S. Versus U.K. risk-stratification guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(12). doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00005
65. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami H-O, Bretthauer M. Long-Term Colorectal-Cancer Mortality after Adenoma Removal. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(9). doi:10.1056/nejmoa1315870
66. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6). doi:10.1016/S1470-2045(17)30187-0

67. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3). doi:10.1053/j.gastro.2012.06.001
68. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8). doi:10.1055/a-1185-3109
69. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development among Patients with Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2016;150(4). doi:10.1053/j.gastro.2015.11.046
70. Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, Weiss JE, Amos C, Srivastava A. Risk of Metachronous High-Risk Adenomas and Large Serrated Polyps in Individuals With Serrated Polyps on Index Colonoscopy: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology*. 2018;154(1). doi:10.1053/j.gastro.2017.09.011
71. Cross AJ, Robbins EC, Pack K, et al. Long-term colorectal cancer incidence after adenoma removal and the effects of surveillance on incidence: A multicentre, retrospective, cohort study. *Gut*. 2020;69(9). doi:10.1136/gutjnl-2019-320036
72. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Deaths after a Colonoscopy with Normal Findings. *JAMA Internal Medicine*. 2019;179(2). doi:10.1001/jamainternmed.2018.5565
73. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021;160(4). doi:10.1053/j.gastro.2020.12.068
74. Duvvuri A, Chandrasekar VT, Srinivasan S, et al. Risk of Colorectal Cancer and Cancer Related Mortality After Detection of Low-risk or High-risk Adenomas, Compared With No Adenoma, at Index Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160(6). doi:10.1053/j.gastro.2021.01.214
75. Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut*. 2020;69(2). doi:10.1136/gutjnl-2019-319858
76. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, et al. Endoscopic surveillance after colonic polyps and colorrectal cancer resection. 2018 update. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2019;42(3). doi:10.1016/j.gastrohep.2018.11.001
77. Søreide K, Gudlaugsson E, Skaland I, et al. Metachronous cancer development in patients with sporadic colorectal adenomas—multivariate risk model with independent and combined value of hTERT and survivin. *International Journal of Colorectal Disease*. 2008;23(4). doi:10.1007/s00384-007-0424-6
78. Brand L, Munding J, Pox CP, et al. β -catenin, Cox-2 and p53 immunostaining in colorectal adenomas to predict recurrence after endoscopic polypectomy. *International Journal of Colorectal Disease*. 2013;28(8). doi:10.1007/s00384-013-1667-z
79. Nussrat FL, Ali HH, Hussein HG, Al-Ukashi RJ. Immunohistochemical expression of ki-67 and p53 in colorectal adenomas: A clinicopathological study. *Oman Medical Journal*. 2011;26(4). doi:10.5001/omj.2011.57
80. Juárez M, Egoavil C, Rodríguez-Soler M, et al. KRAS and BRAF somatic mutations in colonic polyps and the risk of metachronous neoplasia. *PLoS ONE*. 2017;12(9). doi:10.1371/journal.pone.0184937

81. Li D, Liu L, Fevrier HB, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer in Individuals With a History of Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020;159(2). doi:10.1053/j.gastro.2020.04.004
82. Heigh RI, Yab TC, Taylor WR, et al. Detection of colorectal serrated polyps by stool DNA testing: Comparison with Fecal Immunochemical Testing for occult blood (FIT). *PLoS ONE*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.pone.0085659
83. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6). doi:10.1016/j.cgh.2016.07.029
84. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(9). doi:10.1038/ajg.2012.161
85. Wieten E, Schreuders EH, Grobbee EJ, et al. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. Published online 2018. doi:10.1136/gutjnl-2017-315340
86. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: A population-based study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2013;28(5). doi:10.1007/s00384-013-1672-2
87. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and Variable Detection of Proximal Colon Serrated Polyps During Screening Colonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(1). doi:10.1016/j.cgh.2010.09.013
88. Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut*. 2015;64(6). doi:10.1136/gutjnl-2014-307793
89. 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(6). doi:10.1007/s00428-014-1569-7
90. Glatz K, Pritt B, Glatz D, Hartmann A, O'Brien MJ, Blaszyk H. A multinational, internet-based assessment of observer variability in the diagnosis of serrated colorectal polyps. *American Journal of Clinical Pathology*. 2007;127(6). doi:10.1309/NXDB6FMTE9X5CD6Y
91. Adán Merino L, Mercedes A-M, Jose B-A, Ana B-M, Sonia MC. Factors related to colorectal cancer in advanced adenomas and serrated polyps: a further step toward individualized surveillance. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(11). doi:10.1097/MEG.0000000000001227
92. Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, Papadogiannakis N. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *Journal of Gastroenterology*. 2012;47(6). doi:10.1007/s00535-011-0520-9
93. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, W. Rice L. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res*. 2000;20(60):245-248.
94. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 1999;106(5). doi:10.1016/S0002-9343(99)00063-7
95. Hursting SD, Hursting MJ. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: Mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(8). doi:10.1161/ATVBAHA.111.241927
96. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18). doi:10.3748/wjg.v20.i18.5177

97. Jung YS, Kim NH, Lee MY, Park JH, Park D il, Sohn C il. Effect of Cotinine-Verified Change in Smoking Status on Risk of Metachronous Colorectal Neoplasia After Polypectomy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1). doi:10.1016/j.cgh.2019.02.018
98. Selby K, Levine EH, Doan C, et al. Effect of Sex, Age, and Positivity Threshold on Fecal Immunochemical Test Accuracy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;157(6). doi:10.1053/j.gastro.2019.08.023
99. Wieszczy P, Waldmann E, Løberg M, et al. Colonoscopist Performance and Colorectal Cancer Risk After Adenoma Removal to Stratify Surveillance: Two Nationwide Observational Studies. *Gastroenterology*. 2021;160(4). doi:10.1053/j.gastro.2020.10.009
100. Byrne MF, Chapados N, Soudan F, et al. Real-time differentiation of adenomatous and hyperplastic diminutive colorectal polyps during analysis of unaltered videos of standard colonoscopy using a deep learning model. *Gut*. 2019;68(1). doi:10.1136/gutjnl-2017-314547
101. Byrne MF, Shahidi N, Rex DK. Will Computer-Aided Detection and Diagnosis Revolutionize Colonoscopy? *Gastroenterology*. 2017;153(6). doi:10.1053/j.gastro.2017.10.026
102. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, et al. Real-time use of artificial intelligence in identification of diminutive polyps during colonoscopy a prospective study. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(6). doi:10.7326/M18-0249

