

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Caracterización fenotípica y seguimiento endoscópico del
síndrome de poliposis serrada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Daniel Rodríguez Alcalde

Directores

Carlos Juan Lumbreras Bermejo
Antonio Lalueza Blanco

Madrid

© Daniel Rodríguez Alcalde, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Caracterización fenotípica y seguimiento endoscópico del
síndrome de poliposis serrada

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Daniel Rodríguez Alcalde

DIRECTORES

Carlos Juan Lumbreras Bermejo y Antonio Lalueza Blanco

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA Y SEGUIMIENTO
ENDOSCÓPICO DEL SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA

TESIS DOCTORAL DE DANIEL RODRÍGUEZ ALCALDE

Bajo la dirección de CARLOS JUAN LUMBRERAS BERMEJO Y

ANTONIO LALUEZA BLANCO

MADRID, DICIEMBRE DE 2021

*A Marta, Daniela, Jorge y Pedro, por su amor y por su infinita paciencia
conmigo durante todo este tiempo*

*A mis padres, por apoyarme siempre y por transmitirme el valor de la
responsabilidad, del esfuerzo y de la empatía*

*A Maite, por su alegría serena y por hacer de hermana mayor cada vez que
lo he necesitado*

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera dar las gracias a mis directores de tesis:

Al Prof. Carlos Lumbreras, por su confianza y generosidad al aceptar la dirección de esta tesis y por su imprescindible ayuda para acabarla,

Al Dr. Antonio Lalueza, por haberme tutelado y co-dirigido en todo momento, aportando su experiencia para lograr la mejor versión posible de este trabajo.

También quisiera agradecer al Prof. Gregorio Castellano el haberme brindado sus conocimientos y su guía como director hasta su jubilación en 2020.

A mi jefe, el Dr. Diego Moreno, por haber confiado en mí cuando era poco más que un residente y por su apoyo incondicional desde entonces.

A Mercedes, Jorge, Luis y al “recién llegado” Guille, con los que he compartido tantas tardes de endoscopia, bastantes mañanas, congresos y algún que otro concierto... Muchísimas gracias por ser un constante estímulo para aprender, para hacer una mejor asistencia y, especialmente, para investigar. Sin el camino que hemos hecho juntos, esta tesis nunca habría podido ver la luz, así que es un poco vuestra también.

A mis compañeras del equipo de enfermería de la Unidad de Endoscopias, por su inestimable colaboración en los mil y un estudios que hemos hecho, cronometrando retiradas, anotando tropecientas características de cada uno de los pólipos que quitábamos o manchándonos de índigo carmín, siempre con la mejor disposición. Mil gracias, ha sido y es un placer trabajar con vosotras.

A Blanca San José, la bibliotecaria del Hospital Universitario de Móstoles, por atender a todas mis peticiones de artículos y libros a velocidad récord, por difíciles que fueran e incluso en pleno verano.

A mis adjuntos y adjuntas del Hospital 12 de Octubre, por inculcarme lo bonita que es mi especialidad, el valor de la medicina bien hecha y lo importantes que son la constancia y la paciencia, sobre todo en endoscopia.

A mis resis de Digestivo, mayores y pequeñas, por todo lo que me han enseñado y porque crearon un ambiente en el que daba gusto ir a trabajar, incluso cuando las circunstancias no eran fáciles.

A José Carlos, entre otros motivos por pincharme hasta que me matriculé en el “Método U.A.B.”, de lo que ya no he podido salir, y a Juan Diego por guiar mis pasos hacia el mundo de la investigación y ofrecerme sus consejos en mis momentos de duda.

A María Pellisé, Sabela, Francesc, Lety, Ari y Liseth, por darme la oportunidad de embarcar en un grupo de investigación de Champions y por hacérmelo todo tan fácil.

A mis amigas y amigos del 12 de Octubre, “la chupi”, por aprender a ser médicos juntos con esfuerzo y mucha ilusión, y porque hicisteis que la residencia fuera una de las épocas más divertidas de mi vida. Como os he dicho tantas veces, tuve mucha suerte de caer junto a vosotras.

A mis amigos y amigas de la Facultad de Medicina de Granada, con los que compartí el asombro de ir conociendo cómo funciona el cuerpo humano y por qué puede dejar de hacerlo, pero también cafés, cines, fiestas y vacaciones. Aunque ahora estemos un poco más lejos que entonces, yo os siento igual de cerca.

A mi otra familia, las Olmos Antequera, por su cariño y porque gracias a su generoso apoyo he podido sacar muchos ratos para escribir esta tesis.

A los y las pacientes, por su entusiasta colaboración en los distintos proyectos de investigación que les proponemos y por darle significado a nuestro trabajo.

Índice de contenidos

Declaración de autoría	3
Agradecimientos	7
Índice de tablas	13
Resumen	15
Abstract	20
Abreviaturas	25
Introducción	28
1. Cáncer colorrectal	30
2. Lesiones precursoras del cáncer colorrectal	31
2.1. Adenomas de colon	31
2.2. Pólipos serrados de colon	32
2.2.1. Concepto y clasificación	32
2.2.2. Epidemiología	36
2.2.3. Características macro y microscópicas	38
2.2.4. Riesgo de neoplasia colorrectal avanzada asociado a los PS	40
2.2.5. Vía serrada del CCR	43
3. Síndrome de poliposis serrada	48
3.1. Historia y definición	48
3.2. Etiología	51
3.3. Epidemiología	52
3.4. Riesgo de CCR en el SPS	53
4. Detección de lesiones en colon	54
4.1. Colonoscopia: limitaciones e importancia de la detección	54
4.2. Detección de PS	56
4.3. CCR post-colonoscopia	57
4.4. Técnicas auxiliares: cromoendoscopia	58

Justificación de la tesis	62
1. Justificación general	64
2. Justificación del artículo 1	65
3. Justificación del artículo 2	65
4. Justificación del artículo 3	66
Hipótesis	68
Objetivos	72
Publicaciones originales	77
1. <i>High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome</i>	79
2. <i>Long-term incidence of advanced colorectal neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome: experience in a single academic centre</i>	112
3. <i>Panchromoendoscopy increases detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome</i>	128
Discusión	146
Limitaciones	165
Repercusión de esta investigación y horizonte futuro	172
Conclusiones	177
Comunicaciones a congresos	182
Bibliografía	188

Índice de tablas

1. Incidencia acumulada de lesiones clínicamente relevantes durante el seguimiento en pacientes con SPS	80
2. Hallazgos anuales durante el seguimiento endoscópico (análisis por paciente)	113
3. Diferencia de riesgos en las tasas de detección de pólipos adicionales entre luz blanca y pancromoendoscopia	129

RESUMEN

Caracterización fenotípica y seguimiento endoscópico del síndrome de poliposis serrada

Daniel Rodríguez Alcalde

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor maligno más incidente a nivel mundial y el primero en España si consideramos ambos sexos, y conlleva una elevada morbi-mortalidad. A pesar de que durante décadas se asumió que prácticamente la única lesión precursora del CCR era el adenoma colorrectal, desde hace 15–20 años se sabe que también los pólipos serrados (PS) pueden malignizar –en este caso, a través de la vía serrada de la carcinogénesis–, siendo el origen del 25–30% de los CCR esporádicos.

El síndrome de poliposis serrada (SPS) –que es la poliposis de colon más prevalente– es una entidad caracterizada por la existencia de PS múltiples y/o de gran tamaño a lo largo de todo el colon, y se define según la OMS (2010) por la presencia de uno o más de los siguientes criterios diagnósticos: 1) al menos cinco PS proximales al colon sigmoide, de los cuales dos o más debían ser mayores de 10 mm; o 2) cualquier número de PS proximales al colon sigmoide en un paciente con un familiar de primer grado diagnosticado de SPS; o 3) más de 20 PS de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo de todo el colon. El SPS se asocia a un riesgo aumentado de CCR (15,8–36,7%) con respecto a la población general. No obstante, se ha demostrado que tras extirpar todos los pólipos existentes en el momento del diagnóstico (lo que se ha denominado “clearance”) y bajo un estrecho seguimiento endoscópico, el riesgo de CCR está sólo ligeramente elevado (incidencia acumulada entre 0 y 7% a los cinco años).

Pese a los avances en el conocimiento de su epidemiología y a la descripción de posibles predictores para el desarrollo de CCR en los últimos años, todavía persisten numerosas incertidumbres con respecto al SPS y su historia natural. Un conocimiento más profundo del síndrome probablemente permitiría optimizar el cuidado de los pacientes, ayudando a individualizar el intervalo de vigilancia endoscópica según el riesgo real de cada subgrupo –reduciendo así el número de colonoscopias innecesarias–, empleando técnicas que puedan mejorar la detección de pólipos durante la endoscopia, así como reduciendo la incidencia de CCR.

Síntesis

Objetivos

- Averiguar el riesgo que presentan los sujetos con SPS de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada (NA) –definida como adenoma avanzado, PS avanzado (aquel con displasia y/o ≥ 10 mm) y/o CCR– durante la vigilancia endoscópica tras resear todos los pólipos prevalentes, así como los factores endoscópicos y/o histológicos que podrían favorecer o predecir su aparición.
- Describir la incidencia a largo plazo de NA en los individuos con SPS una vez llevado a cabo el “clearance”, y determinar los resultados clínicos de su seguimiento en la consulta de alto riesgo de CCR de un hospital universitario.
- Evaluar la utilidad de la pancromoendoscopia con índigo carmín para el diagnóstico de pólipos de colon en pacientes con SPS en programa de vigilancia endoscópica, así como cuantificar la proporción de PS y adenomas que no se detectan en la primera exploración y que sí son diagnosticados en la segunda, tanto con luz blanca como tras tinción.

Resultados

- Una vez que se han extirpado todos los pólipos presentes en el momento del diagnóstico, los individuos con SPS muestran un riesgo aumentado de desarrollar NA en el transcurso del seguimiento endoscópico, con una incidencia acumulada de entre el 15,2% y el 42% a los tres años, y de entre el 21,6% y aproximadamente el 50% a los cinco años. Sin embargo, si se lleva a cabo una adecuada vigilancia endoscópica, el riesgo de CCR invasivo a largo plazo es bajo o muy bajo, con una incidencia acumulada a los cinco años que oscila entre el 0% y el 6,4%.
- Los sujetos que cumplen ambos criterios 1 y 3 de la OMS (2010) para SPS, así como aquellos a los que se reseccó al menos un PS avanzado durante la fase de “clearance”, presentan mayor riesgo de NA incidente, con Odds ratio (OR) de 1,85 (IC 95% 1,03–3,33) y 2,62 (IC 95% 1,18–5,81), respectivamente. Por el contrario, los pacientes que cumplen exclusivamente el criterio 3 de la OMS (2010) muestran una baja incidencia de NA comparados con los que cumplen el 1 y el 3 simultáneamente (10,8% vs. 50,8%, respectivamente; $p < 0,001$).
- Entre el 94,1% y el 99,1% de los pacientes con SPS que entran en programa de vigilancia tras alcanzar el “clearance” pueden ser manejados endoscópicamente.
- El empleo de pancromoendoscopia con índigo carmín en pacientes con SPS en seguimiento permite aumentar la detección de pólipos comparada con la colonoscopia con luz blanca (39% vs. 22%), sobre todo a expensas de los menores de 10 mm. En la segunda exploración con luz blanca se visualizaron un 21% y un 28% extra de PS y de adenomas, mientras que tras teñir con índigo carmín estas cifras fueron del 40% y 32%, respectivamente.

Conclusiones

Nuestros resultados apoyan la necesidad del seguimiento endoscópico de los pacientes con SPS, así como la personalización de los intervalos de vigilancia tras estratificar el riesgo según la presencia o ausencia de determinados predictores como el cumplimiento aislado del criterio 3 de la OMS (2010) o la resección de algún PS avanzado durante la fase de “clearance”. También ponen de manifiesto que la inmensa mayoría de los pacientes pueden ser manejados sin necesidad de tratamiento quirúrgico cuando se logra extirpar todos los pólipos prevalentes, y la utilidad de la pancromoendoscopia con índigo carmín para optimizar la detección de pólipos durante el seguimiento.

ABSTRACT

Phenotypic characterization and endoscopic follow-up of serrated polyposis syndrome

Daniel Rodríguez Alcalde

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third more incident malignant tumour worldwide and the first in Spain considering both sexes, and implies high morbidity and mortality. Even though it was assumed during decades that virtually the only precursor lesion of CRC was colorectal adenoma, for 15–20 years it is known that also serrated polyps (SP) can become malignant –specifically through serrated neoplasia pathway–, originating 25–30% of sporadic CRC.

Serrated polyposis syndrome (SPS) –which is the most prevalent colonic polyposis– is a condition characterized by the presence of multiple and/or large SP throughout the colon, and defined by the WHO (2010) as the fulfilment of one or more of these criteria: 1) at least five SP proximal to the sigmoid colon with two or more of these being >10 mm; or 2) any number of SP proximal to the sigmoid colon in an individual who has a first-degree relative with SPS; or 3) more than 20 SP of any size, but distributed throughout the colon. SPS is associated to an increased CRC risk (15.8–36.7%) compared to general population. Nevertheless, it has been shown that once the polyps present at diagnosis are resected (called “colonic clearance”) and under close endoscopic follow-up, CRC risk is only slightly elevated (cumulative incidence of 0–7% at five years).

Despite an improved understanding of its epidemiology and the description of possible predictors for CRC development in recent years, there are still many

uncertainties regarding SPS. A more precise knowledge of the syndrome would probably be helpful in optimizing patient care, allowing us to tailor surveillance intervals according to the actual risk of every subgroup –thus reducing the number of unnecessary colonoscopies–, using techniques that could improve polyp detection during endoscopy, and reducing CRC incidence.

Synthesis

Objectives

- To find out the risk of developing advanced colorectal neoplasia (AN) –defined as advanced adenoma, advanced SP (those with dysplasia and/or ≥ 10 mm) and/or CRC– in patients with SPS undergoing endoscopic follow-up after colonic clearance, and which endoscopic and/or histopathologic factors could influence or predict its growth during surveillance.
- To describe long-term incidence of AN in individuals with SPS after resection of all prevalent polyps, and to determine the clinical results of their surveillance in the high-risk clinic for CRC of an academic hospital.
- To evaluate the usefulness of panchromoendoscopy with indigo carmine for the detection of colonic polyps in patients with SPS undergoing endoscopic follow-up, as well as to quantify the proportion of missed SP and adenomas in the first colonoscopy which are detected in the second one with either white light or chromoendoscopy.

Results

- Once colonic clearance is achieved, individuals with SPS have an increased risk of developing AN during follow-up, with cumulative incidences ranging between 15.2% and 42% at three years, and between 21.6% and approximately 50% at five years. However, under an adequate endoscopic surveillance, the long-term risk of invasive CRC is low or very low, with a cumulative incidence of 0–6.4% at five years.
- Patients who fulfil both WHO criteria 1 and 3 (2010) for SPS, as well as those with at least one advanced SP resected during colonic clearance, have an increased risk of incident AN, with Odds ratio (OR) of 1.85 (CI 95% 1.03–3.33) and 2.62 (CI 95% 1.18–5.81), respectively. On the contrary, individuals who only fulfil WHO criterion 3 (2010) show a lower incidence of AN compared to those who simultaneously fulfil criteria 1 and 3 (10.8% vs. 50.8%, respectively; $p < 0.001$).
- Between 94.1% and 99.1% of patients with SPS who enter surveillance program after reaching colonic clearance can be managed endoscopically.
- The use of panchromoendoscopy with indigo carmine in patients with SPS under surveillance increases polyp detection compared to white-light colonoscopy (39% vs. 22%), mainly because of those under 10 mm. During the second white-light inspection an extra 21% and 28% of SP and adenomas were recognized, whereas after indigo carmine staining these figures were 40% and 32%, respectively.

Conclusions

Our results support the need for endoscopic follow-up in patients with SPS, as well as the individualization of surveillance intervals after risk stratification considering the presence or not of certain predictors as isolated fulfilment of WHO criterion 3 (2010) or the resection of any advanced SP during colonic clearance. Our findings also show that the vast majority of patients can be managed without surgery once resection of prevalent polyps has been successful, and that panchromoendoscopy with indigo carmine is useful to optimize polyp detection during follow-up.

Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
APC	<i>adenomatous polyposis coli</i>
AST	adenoma serrado tradicional
BBPS	<i>Boston bowel preparation scale</i>
BMPR	<i>bone morphogenetic protein receptor</i>
CCR	cáncer colorrectal
CCR-PC	cáncer colorrectal post-colonoscopia
CDKN	<i>cyclin-dependent kinase (inhibitor)</i>
CIMP	<i>CpG island methylator phenotype</i> o fenotipo metilador de las islas CpG
EPCAM	<i>epithelial cell adhesion molecule</i>
GCHP	<i>goblet cell hyperplastic polyp</i> o pólipo hiperplásico rico en células caliciformes
HR	<i>hazard ratio</i> o razón de riesgo
IC	intervalo de confianza
IMS	inestabilidad de microsatélites
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma (viral oncogene homolog)</i>
LSS	lesión serrada sésil
MBD	<i>methyl-CpG binding domain</i>
MGMT	<i>O-6-methylguanine-DNA methyltransferase</i>
MLH	<i>mutL homolog (E. coli)</i>
MMRD	<i>mismatch repair deficient</i> o deficiencia en los genes reparadores del ADN
MMRP	<i>mismatch repair proficient</i> o genes reparadores del ADN competentes

MSH	<i>mutS homolog (E. coli)</i>
MVHP	<i>Microvesicular hyperplastic polyp</i> o pólipo hiperplásico microvesicular
MYH	<i>mutY homolog (E. coli)</i>
NA	neoplasia avanzada
NBI	<i>Narrow Band Imaging</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds ratio</i> o razón de odds
PAF	poliposis adenomatosa familiar
PH	pólipo hiperplásico
PMS	<i>postmeiotic segregation (increased)</i>
PS	pólipo serrado
PTEN	<i>phosphatase and tensin (homolog)</i>
RNF	<i>ring finger (protein)</i>
SMAD	<i>mothers against decapentaplegic (homolog (Drosophila))</i>
SOH	sangre oculta en heces
SPS	síndrome de poliposis serrada
TD	tasa de detección
TDA	tasa de detección de adenomas
WNT	<i>wingless-type integration (site family)</i>

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es un importante problema de salud pública. Según GLOBOCAN, en 2020 se esperaban más de 1,9 millones de nuevos casos con aproximadamente 935.000 fallecimientos en todo el mundo. Teniendo en cuenta ambos sexos, se estima que a nivel global es actualmente el tercer tumor maligno más incidente (10%) tras los de mama (11,7%) y pulmón (11,4%), y el segundo con mayor mortalidad (9,4%) después del de pulmón (18%). Si dividimos por sexos, en hombres es el tercero más incidente (10,6%) tras los de pulmón (14,3%) y próstata (14,1%) y en mujeres es el segundo (9,4%), sólo superado por el de mama (24,5%). Con respecto a la mortalidad, en hombres es la tercera causa tumoral más frecuente (9,3%) después de los de pulmón (21,5%) e hígado (10,5%), mientras que en mujeres, con un porcentaje similar al del sexo masculino (9,5%), tiene por delante a los de mama (15,5%) y pulmón (13,7%) (1).

El CCR es especialmente relevante en los países desarrollados, con el 37,9% del total de casos (2) y casi 4 veces más incidencia que en los países en vías de desarrollo (1). Concretamente, en Europa se estimaban 499.667 nuevos diagnósticos y aproximadamente 242.483 muertes por este motivo en 2018 (2). Aunque el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en los últimos años gracias a los avances tanto en la detección como en el tratamiento de la enfermedad, la supervivencia relativa a los 5 años en este entorno es del 57% en el cáncer de colon y del 56% en el cáncer de recto (3).

Si nos centramos en España, el CCR es el tumor maligno más incidente teniendo en cuenta ambos sexos, con 41.441 nuevos diagnósticos en 2015 (16,7% del total), ocupando el segundo lugar tanto en hombres (16,6%) como en mujeres (16,9%) tras los de próstata (22,4%) y mama (28%), respectivamente (4), y provocando el fallecimiento de 9.084 hombres y 6.279 mujeres (5).

2. Lesiones precursoras del cáncer colorrectal

2.1. Adenomas de colon

Los adenomas colorrectales son neoplasias epiteliales benignas que presentan por definición algún grado de displasia, y que, a consecuencia de una alteración de la diferenciación y la renovación celular, muestran criptas marcadamente hipercelulares con células hiper cromáticas y núcleos elongados con distintos grados de estratificación, así como figuras mitóticas. Pese al aumento del número de células, la luz de una glándula adenomatosa es habitualmente lisa, tanto al corte transversal como al longitudinal (6–9).

A consecuencia de distintos estudios epidemiológicos, clínicos, histológicos y moleculares (10), los adenomas fueron considerados durante años casi el único precursor del CCR, acuñándose el concepto “secuencia adenoma-carcinoma”. Dicha secuencia consiste en una acumulación progresiva de alteraciones genéticas, incluyendo activación de oncogenes como *KRAS* y pérdida de función de genes supresores de tumores como *APC* o *p53* (10,11), cuyo resultado es la aparición de adenomas a partir de un epitelio normal, que pueden acabar transformándose en adenocarcinomas si se siguen añadiendo alteraciones genéticas (11,12). La validez de este concepto ha sido confirmada empíricamente con estudios de intervención como el *National Polyp Study* (13). En éste, se comparó la incidencia de CCR en un grupo de pacientes a los que se extirpó endoscópicamente algún adenoma y fueron seguidos posteriormente por medio de colonoscopia, frente a la que presentaron otros tres grupos de pacientes, uno en el que sólo se extirparon inicialmente adenomas rectales, y otros dos sobre los que no se llevó a cabo ninguna intervención terapéutica. Tras ajustar por edad, sexo y tamaño de los pólipos, se observó una reducción de la incidencia de CCR en el grupo de intervención del 90%, 88% y 76% con respecto a la esperada según los distintos grupos de control,

concluyendo así que la resección de adenomas era eficaz para prevenir el CCR. Otro trabajo, en este caso un ensayo clínico controlado y aleatorizado, comparó la incidencia de CCR entre dos grupos a los que se ofrecía cribado con determinación de sangre oculta en heces (SOH) basada en guayaco, anual o bienal, y un tercero al que no se proponía ninguna medida preventiva (14). Tras incluir más de 45.000 pacientes y 18 años de seguimiento, comprobaron que las razones de incidencia acumulada de CCR, en relación con la del grupo control, eran de 0,80 (IC 95% 0,70–0,90) y 0,83 (IC 95% 0,73–0,94) en los grupos de SOH anual y bienal, respectivamente. Los autores concluían que la explicación más plausible para dicha disminución de la incidencia era la resección de adenomas en los sujetos sometidos a cribado, reafirmando así el concepto de “secuencia adenoma-carcinoma”.

2.2. Pólipos serrados de colon

2.2.1. Concepto y clasificación

Conocidos desde hace décadas (15), los pólipos hiperplásicos (PH) –también denominados pólipos metaplásicos por algunos autores– pasaron a considerarse en 2010 uno de los tipos que forman el grupo de los pólipos serrados (PS) (16). Aunque tradicionalmente se asumía que eran lesiones sin capacidad para malignizar (7,15,17–19), se ha demostrado que pueden hacerlo por otra vía de la carcinogénesis, como se verá más adelante. De hecho, cuatro trabajos entre 1972 y 1982 ya mencionaban la aparición de carcinoma sobre dos adenomas vellosos con “áreas similares a los PH típicos”, tres pólipos con “glándulas hiperplásicas”, un “epitelio hiperplásico” y un PH, respectivamente (20–23), y en 1984 Urbanski et al. comunicaron otro CCR sobre lo que consideraron una nueva variedad histológica de pólipo, que denominaron “mixto

hiperplásico-adenomatoso” y que presentaba características morfológicas tanto de PH como de adenoma (24). Es más, ya en 1980 Estrada et al. habían detectado cambios adenomatosos –especialmente en la base de las criptas– en 22 de un total de 171 PH, aunque no le otorgaron especial significación (25). Posteriormente, Longacre y Fenoglio-Preiser revisaron 110 de estas lesiones “mixtas”, comprobando que todas ellas tenían arquitectura serrada en mayor o menor grado pero que, en contraste con los PH típicos, un porcentaje relevante mostraba mitosis en la zona superior de las criptas y la práctica totalidad presentaban estratificación nuclear similar a la de los adenomas tubulares (26). También observaron focos de displasia significativa en el 37% de las lesiones e incluso áreas de carcinoma intramucoso en el 10%, uno de los cuales presentó afectación linfática poco después del diagnóstico. Teniendo en cuenta las particulares características de estos pólipos, las autoras propusieron que fueran llamados “adenomas serrados” para enfatizar su naturaleza neoplásica y evitar la posible confusión con los PH (26).

En 1996, Torlakovic y Snover acuñaron el término “adenoma/pólipo serrado sésil” –actualmente conocidos como lesiones serradas sésiles (LSS) (27), que es como nos referiremos a ellos a lo largo de la presente tesis– en un trabajo en el que describían los siguientes **criterios para diferenciar estas lesiones de los PH, dado que en muchos casos ese era el diagnóstico inicial**: 1) dilatación de criptas, más prominente en la base del pólipo; 2) presencia de criptas horizontalizadas en las zonas profundas; 3) disminución o ausencia de células endocrinas; 4) atipia nuclear, incluyendo aumento del tamaño, elongación, hipercromatismo o pseudoestratificación; 5) sobreproducción focal de moco, con acumulación en las criptas y en la superficie; 6) zona proliferativa situada en el tercio medio o superior de la cripta, con numerosas células caliciformes en la base; y 7) citoplasma frecuentemente eosinófilo (28).

Por último, Torlakovic et al. definieron y caracterizaron los adenomas serrados tradicionales (AST) como lesiones con configuración exofítica protuberante, habitualmente pediculadas, patrón de crecimiento vellosa complejo y atipia nuclear focal con frecuente pseudoestratificación, elongación e hiperchromatismo. También observaron que abundaba un tipo de células –que denominaron “oncocíticas”– con citoplasma eosinofílico prominente y núcleos elongados que, pese a que generalmente no eran proliferativas, habían sido consideradas habitualmente como displásicas (29,30). En un trabajo publicado en 2008, este grupo describió que la formación de criptas ectópicas era una característica histológica típica de los AST, ya que aparecía en todos los especímenes diagnosticados como tales, mientras que no se observó en ningún PH y sólo raramente y de manera focal en LSS. Este fenómeno consiste en que la base de la cripta no está localizada inmediatamente adyacente a la *muscularis mucosae* como sí ocurre en la mucosa normal, al tiempo que su extremo luminal mantiene la orientación habitual hacia la superficie de la mucosa. Es más, observaron que la formación de criptas ectópicas estaba estrechamente relacionada con la presencia de células con citoplasma eosinófilo, pese a que estas últimas no son exclusivas de los AST. Los autores concluían que esta característica podía ser más útil que otros criterios diagnósticos previos para definir los AST y que, además, explicaría la base biológica de su exuberante crecimiento (30).

Estos tres tipos de lesiones –PH, LSS con o sin displasia citológica y AST– junto con los “adenomas serrados no clasificados”, definidos como aquellos pólipos con displasia y arquitectura serrada que no pueden ser diagnosticados como LSS con displasia o AST (31), conforman el grupo de los PS, cuya característica histológica común es la mencionada arquitectura serrada. Probablemente ésta se deba a una acumulación o hacinamiento celular secundario a la inhibición de los procesos de apoptosis, ya que se ha demostrado que los índices apoptóticos en las zonas media y superior de las criptas

tanto de los PH como de las LSS son significativamente inferiores a los observados en la mucosa normal o en los adenomas tubulares (32). De hecho, ya en 1974 Hayashi et al. habían propuesto la denominación de “pólipos hipermaduros” para los PH tras observar ciertas características como el aumento en número y longitud de las microvellosidades, la acentuación de las interdigitaciones celulares laterales o una migración celular enlentecida (33).

Los PH son los más frecuentes del grupo, oscilando en distintas series entre el 70,6% y el 84,9% del total de PS, las LSS representan del 10,3% al 28,9% y, pese a que en alguna serie antigua alcanzan hasta el 6,7%, los AST son raros y en las más recientes están por debajo del 1% (34–38). Estas diferencias en las proporciones de cada tipo de pólipo reflejan, entre otras cosas, la considerable variabilidad interobservador en el diagnóstico histológico, especialmente a la hora de distinguir los PH de las LSS –con tendencia a sobrediagnosticar los primeros– puesta de manifiesto por numerosos autores (39–43). A este respecto, destaca el trabajo de Abdeljawad et al., en el que un patólogo especializado en gastroenterología revisó todos los PS proximales a la unión colosigmoide, así como los mayores de 5 mm en sigma y recto extirpados a una cohorte de 1910 pacientes, observando que sólo un 55,4% correspondía a PH, mientras que las LSS representaban hasta el 38,9% (44). Otro factor que parece estar implicado en estas diferencias son los cambios en los criterios diagnósticos de la OMS, como demostraron Tinmouth et al. al reevaluar 111 pacientes diagnosticados previamente de PH mayores de 5 mm aplicando los criterios de 2010 de la OMS (16) y los propuestos por Torlakovic et al. (30). En 32 (28,8%) de esos pacientes los pólipos fueron reclasificados de PH a “adenomas/pólipos serrados sésiles”, alcanzando el 41,5% en el caso de pacientes que habían presentado lesiones de 10 mm o más clasificadas anteriormente como PH (45). De hecho, como consecuencia de que en la actualización de 2019 (31) los criterios

diagnósticos de las LSS sean menos restrictivos que en la versión de 2010, ya hay un trabajo que ha detectado un ascenso en la proporción de LSS con respecto a la de PH (42,5% frente a 55,7%) (46).

2.2.2. Epidemiología

La proporción de PS en relación con el total de pólipos extirpados en población general varía entre el 28,7% y el 48,9% (34,37,46). Si subdividimos por tipos histológicos, los PH representan del 22,9% al 41,6% (35,37,38,46), mientras que en la mayoría de estudios las LSS están alrededor del 10% (rango 7,3–19,1%) (35,37,38,46,47).

Con respecto a la prevalencia de los PS, un estudio multicéntrico europeo evaluó cinco cohortes de cribado de CCR, dos basadas en colonoscopia directa, con cifras alrededor del 27%, y tres con colonoscopia tras test de sangre oculta en heces positivo, observando que estaba entre el 15,1% y el 19,5% (48). Por otra parte, en un trabajo australiano con colonoscopia directa a pacientes no seleccionados la prevalencia de PS ascendió hasta el 37,8% (46). Si hablamos específicamente de PH, su prevalencia en población general que se ha realizado alguna colonoscopia a lo largo de la vida oscila entre el 23,8% y el 35,8% (36,37,49), aunque muy probablemente sea superior ya que muchos endoscopistas no extirpan las lesiones rectales de aspecto hiperplásico menores de 5 mm, ya que se considera que los PH menores de 10 mm no tienen potencial maligno (50). Por su parte, pese a que en alguna serie antigua la prevalencia de LSS es tan baja como un 1,3% (49), en la mayoría de estudios endoscópicos va del 4,5% al 20,2% (35–38,44,46,47,51).

Por otro lado, si revisamos los estudios de autopsias, nos encontramos prevalencias de PS muy variables: desde un 4,9% en un área de baja incidencia de CCR como es Creta (52) hasta el 56,6% observado en un trabajo realizado en Hawái a varones de origen japonés (53), pasando por el 14,5% en Finlandia (54), el 18,8% en Nueva Zelanda (55), el 23,4% en Noruega (56) o el 41,5% en Escocia (54). En cualquier caso, estos datos deben ser interpretados con cautela teniendo en cuenta que casi no se han publicado estudios de autopsias en las últimas décadas, que es precisamente cuando se han descrito las LSS y los AST, y cuando han aumentado tanto el interés sobre los PS como su detección endoscópica.

La edad media al diagnóstico de los PH está entre los 57 y los 63 años (34,36,37,46,49,57) y, con respecto a la posibilidad de un aumento lineal de la prevalencia con la edad, los estudios de autopsias son contradictorios: algunos sí que lo describen, especialmente en hombres (54,56,58), mientras que otros sólo han observado un mayor riesgo de presentar PH a partir de los 40–50 años, sin demostrarse una tendencia creciente a partir de esa edad (19,53,55). Por su parte, la edad media al diagnóstico de las LSS varía entre los 58 y los 65 años (36,37,46,49,51,57), habiéndose demostrado en este caso un mayor riesgo por encima de los 50 años (OR 1,74; IC 95% 1,19–2,53; $P < 0,01$) pero sin observar un aumento de éste a partir de esa edad en dos estudios endoscópicos (38,44). Si hablamos específicamente de LSS con displasia, la edad media al diagnóstico oscila entre los 66 años en caso de displasia de bajo grado y los 70–72 si la displasia era de alto grado (49,51).

En relación con la distribución por sexos, pese a que algún trabajo no observó diferencias (47,55) e incluso otro describió predominancia en mujeres (36), la mayoría han demostrado que los PH son más frecuentes en varones (34,37,46,54,56,57), con razones de odds entre 1,3 y 2. En el caso de las LSS la evidencia no es tan clara, con un

estudio que describe una proporción de 1,3 a 1 en varones (57), cinco en los cuales observaron una mayor frecuencia en mujeres, con proporciones de 1,1–1,9 a 1 (35,36,47,49,51) y otros tantos que no observaron diferencias entre ambos sexos (37,38,44,46,48).

2.2.3. Características macro y microscópicas

Los PH son lesiones planas o sésiles de superficie lisa, coloración pálida y con una red vascular ausente o sutil, en general menores de 5 mm, que se localizan sobre todo en sigma y recto (19,20,50). Microscópicamente se caracterizan por la presencia de glándulas dilatadas y elongadas con criptas de morfología irregular, cuyas luces muestran en su tercio superficial un típico aspecto serrado en la sección longitudinal y estrellado en la sección transversal. Las criptas están revestidas por células de características mucossecretoras y absortivas, con núcleos dentro del rango de la normalidad y escasa actividad mitótica (6,7,59). Actualmente los PH se dividen en dos subtipos histológicos, los “microvesiculares” (*microvesicular hyperplastic polyp*; MVHP) y los “ricos en células caliciformes” (*goblet cell hyperplastic polyp*, GCHP). Los primeros destacan por la presencia de criptas basales uniformes y de pequeñas gotas de mucina eosinofílicas en el citoplasma, mientras que los segundos son ricos en células caliciformes maduras y tienen un aspecto serrado menos patente (31,50,60). Se cree que los MVHP pueden ser los precursores de las LSS (61) –en especial aquellos localizados proximalmente– aunque todavía no es descartable por completo que las LSS también puedan originarse “de novo” (62), mientras que los GCHP podrían progresar hasta AST (31).

Desde el punto de vista endoscópico, las LSS suelen ser sésiles o planas, de mayor tamaño que los PH –aunque la mediana es 7 mm, con frecuencia miden 10 mm o más– y

se localizan sobre todo en colon derecho/proximal (29,31,44,51). También son característicos su coloración pálida, la presencia de moco adherido, la morfología irregular con mala definición de sus bordes, la superficie con aspecto de nube y la visualización de puntos oscuros dentro de las criptas aplicando el sistema de cromoendoscopia virtual Narrow Band Imaging (NBI) (Olympus Medical Systems, Tokio, Japón) (50,63).

Según la última actualización de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (31), la característica histológica clave para distinguir una LSS de un PH es la distorsión arquitectural: existencia de criptas horizontales, criptas dilatadas en su tercio basal, criptas serradas que se extienden hasta la base o proliferación asimétrica. Así, la presencia de una única cripta inequívocamente distorsionada sería suficiente para llegar al diagnóstico de LSS, mientras que el PH se diagnosticaría por exclusión (31,47,64). Se estima que entre el 3,8% y el 5,8% de las LSS contienen displasia citológica (38,44,51), que suele estar nítidamente demarcada del resto del pólipo, con especial predilección por el colon proximal (31,38,51). La displasia serrada en la mayoría de los casos no se parece a la observada en adenomas (65), y actualmente se aconseja no estratificarla en bajo o alto grado como se hacía previamente, debido a su escasa reproducibilidad entre observadores (31).

Por su parte, los AST generalmente tienen morfología pediculada, con cabeza eritematosa y con aspecto de piña o de coral debido a su estructura vellosa, suelen ser de mayor tamaño que las LSS –15 mm de media– (50) y se ubican fundamentalmente en colon izquierdo (66,67). Como se ha comentado con anterioridad, desde el punto de vista histológico se caracterizan por presentar patrón de crecimiento complejo, atipia nuclear focal con frecuente pseudoestratificación, hiperchromatismo y elongación, así como abundantes células con citoplasma eosinofílico prominente (29,30).

2.2.4. Riesgo de neoplasia colorrectal avanzada asociado a los PS

En la última década se han publicado numerosos trabajos que demuestran que los pacientes con PS tienen un mayor riesgo de neoplasia colorrectal avanzada (NA) que aquellos sin pólipos. La NA se define en la mayoría de estos estudios como adenoma avanzado –adenoma de 10 mm o más, con componente vellosos y/o con displasia de alto grado– y/o CCR; la excepción serían Holme et al., que además incluyen en la definición de adenoma avanzado la presencia de tres o más adenomas (68).

El primer estudio en comprobar la asociación entre la presencia de PS y de NA sincrónica fue el que llevaron a cabo Li et al. sobre sujetos asintomáticos que se habían realizado colonoscopia de cribado de CCR (69). En él, la prevalencia de NA fue significativamente superior entre aquellos pacientes que tenían PS ≥ 10 mm frente a los que no (24,8% vs 9,6%; $P < 0,0001$), con una OR de 3,24 (IC 95% 2,05–5,13), superior a la existencia de adenomas precoces, incluso si eran múltiples. Otros trabajos con una población similar observaron esta misma asociación, con OR de entre 2,49 (IC 95% 1,47–4,20) y 4,01 (IC 95% 2,83–5,69), aunque en el de Schreiner et al. se excluían los AST del grupo de PS y no se diagnosticó ningún CCR (60,70,71). También se ha descrito que la presencia de PS sin displasia proximales a colon descendente se asocia a adenomas avanzados sincrónicos (OR 1,90; IC 95% 1,33–2,70) (71). Dos estudios multicéntricos, uno español y otro neerlandés, observaron que los sujetos con PH proximales –a colon descendente y ángulo esplénico, respectivamente– tenían más riesgo de NA sincrónica, con OR de 1,61 (IC 95% 1,13–2,28) (70) y 1,95 (IC 95% 1,13–3,36) (37). En este último, la asociación era todavía más fuerte si los PH eran ≥ 10 mm, independientemente de su localización (OR 3,18; IC 95% 1,11–9,07). No obstante, esta relación entre PH y NA no ha sido corroborada por trabajos posteriores por lo que, teniendo en cuenta las fechas en que fueron realizados (entre 2009 y 2011) y que la suma de LSS y AST sólo representaba

el 12,5% y el 15,1% del total de PS, respectivamente, no se puede descartar por completo que un porcentaje relevante de LSS pudieran haber sido diagnosticadas erróneamente como PH, sobrestimando así la magnitud de esta asociación.

Si hablamos específicamente de las LSS, Buda et al. describieron una fuerte correlación entre ellas y la presencia de NA sincrónica (OR 6,0; IC 95% 1,9–19,5) (72). Sin embargo, en este estudio la detección de LSS fue tan baja como un 2,3%, por lo que parece razonable pensar que los endoscopistas podrían haber diagnosticado sólo las lesiones más evidentes –aquellas de gran tamaño y/o con componente displásico– y, por tanto, que la asociación entre ambas podría estar artificialmente aumentada (38). De hecho, un trabajo posterior confirmó esta relación, aunque con mucha menor magnitud (OR 1,71; IC 95% 1,25–2,34), que sí aumentaba en el caso de LSS con displasia y/o ≥ 10 mm (OR 2,70; IC 95% 1,56–4,67) (38). Además, otro estudio del mismo grupo ya había comunicado un mayor riesgo de NA sincrónica en aquellos pacientes con LSS proximales (OR 3,04; IC 95% 1,50–6,15) y/o ≥ 10 mm (OR 5,02; IC 95% 1,69–14,86) (37).

Un meta-análisis que incluía varios de los trabajos aquí citados confirmó este aumento del riesgo de NA, con una OR de 2,05 (IC 95% 1,38–3,04) en caso de presentar algún PS. El riesgo era mayor si los PS eran proximales a ángulo esplénico (OR 2,77; IC 95% 1,71–4,46), si eran de 10 mm o más (OR 4,10; IC 95% 2,69–6,26), o si eran simultáneamente proximales y ≥ 10 mm (OR 3,35; IC 95% 2,51–4,46). También observaron que la presencia de PS proximales o ≥ 10 mm confería más riesgo para la NA de colon derecho (OR 4,07; IC 95% 2,92–5,67) que para la de colon izquierdo (OR 2,77; IC 95% 2,26–3,40) (73).

No solo se ha demostrado la asociación de los PS con la presencia de NA, sino también específicamente con la de CCR. Hiraoka et al. observaron que los PS ≥ 10 mm

eran el mayor factor de riesgo para CCR sincrónico (OR 3,34; IC 95%, 2,16–5,03), especialmente el de localización proximal (OR 4,79; IC 95% 2,54–8,42), y si los PS \geq 10 mm eran proximales y/o pediculados, el riesgo de CCR sincrónico proximal era todavía mayor (OR 5,36; IC 95% 2,40–10,80 y OR 9,00; IC 95% 2,75–19,20, respectivamente) (60). Además, otros trabajos han investigado el riesgo de CCR metacrónico en pacientes con PS previos. Por ejemplo, Lu et al. revisaron 1402 lesiones diagnosticadas como PH entre 1980 y 2001, cambiando el diagnóstico a LSS en 81 de ellas; tras excluir a los que habían tenido previamente CCR y/o adenomas con displasia de alto grado, quedaron 40 pacientes con LSS, de los cuales 5 (12,5%) desarrollaron CCR en el seguimiento –todos en colon proximal y 4 con fenotipo de inestabilidad de microsatélites (que está característicamente ausente en la “secuencia adenoma-carcinoma” o vía clásica de la carcinogénesis)– frente a sólo el 1,8% tanto de los pacientes con PH como de aquellos con adenomas (P=0,046 y P=0,021, respectivamente) (57). Un estudio con pacientes de cribado y una mediana de seguimiento de 10,9 años observó que aquellos con PS \geq 10 mm y sin adenomas avanzados tenían una incidencia de CCR del 3,7%, frente al 0,9% de los que no habían presentado adenomas ni PS \geq 10 mm (HR 4,2; IC 95% 1,3–13,3). Por su parte, el análisis multivariante demostró que la existencia de PS \geq 10 mm era el mayor factor de riesgo para CCR (OR 3,3; IC 95% 1,3–8,6) (68). Otro trabajo, en este caso de base poblacional y con una media de seguimiento de 5,9 años, comunicó que el 3,9% de los casos con CCR había tenido al menos una LSS en la primera colonoscopia con pólipos frente al 1,8% de los controles sin CCR (OR 3,07; IC 95% 2,30–4,10), que este riesgo era mayor si la LSS tenía displasia (OR 4,76; IC 95% 2,59–8,73) y, sobre todo, si la LSS era proximal al ángulo esplénico (OR 12,42; IC 95% 4,88–31,58). También se cuantificó la asociación con el CCR de los AST (OR 4,84; IC 95% 2,36–9,93) y los adenomas (OR 2,50; IC 95% 2,24–2,80), con unos riesgos estimados de CCR a los 10 años del 2,6%,

4,5% y 2,3% en pacientes con LSS sin displasia, AST y adenomas, respectivamente (74). Song et al. comunicaron prácticamente la misma incidencia acumulada de CCR a 10 años en pacientes con LSS –2,5% (IC 95% 1,9–3,33%)– en el único estudio hasta la fecha que ha estimado la mortalidad por CCR tras polipectomía. Con una mediana de seguimiento de 6,6 años, el análisis multivariable puso de manifiesto un mayor riesgo de fallecer por CCR en los sujetos que habían tenido alguna LSS (HR 1,74; IC 95% 1,08–2,79) (75).

2.2.5. *Vía serrada del CCR*

Como se ha mencionado con anterioridad, hasta hace 15–20 años se consideraba que prácticamente todos los CCR –salvo los relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución– derivaban de los adenomas a través de la clásica “secuencia adenoma-carcinoma”, también denominada “vía de inestabilidad cromosómica” o “vía supresora”. Sin embargo, actualmente se conocen varias vías del CCR, y a la anterior se suman la “vía de inestabilidad de microsatélites” y la “vía serrada” como las mejor estudiadas (62).

La vía de inestabilidad cromosómica comienza con la inactivación somática del gen supresor de tumores *APC*, que conlleva un aumento de β -catenina, lo cual facilita una proliferación desordenada de células epiteliales que tiene como consecuencia la formación del adenoma (61,62). La siguiente mutación de la secuencia suele ser en el proto-oncogén *KRAS*, que permite a las células evadir los procesos de apoptosis (76), favoreciendo la progresión del adenoma. La mutación en el gen supresor de tumores *p53* habitualmente se produce de forma tardía, y se cree que su inactivación se asocia a la transición de adenoma a CCR (10). Otra alteración genética que se produce en los estadios finales y se ha detectado hasta en el 73% de los CCR es la pérdida de heterocigosidad del

cromosoma 18q, que contiene genes supresores como *SMAD4* y *SMAD2* (12,62). Los CCR derivados de esta vía proceden fundamentalmente de adenomas esporádicos, pero también en un pequeño porcentaje de adenomas secundarios a poliposis adenomatosa familiar (PAF) –en la cual la mutación del gen *APC* es en línea germinal– o a poliposis asociada al gen *MYH*, y se caracterizan molecularmente por inestabilidad cromosómica (aneuploidía) y por no presentar inestabilidad de microsatélites (IMS) ni fenotipo metilador de las regiones promotoras de islas CpG (CIMP) (65). Se considera que esta vía es la responsable de entre el 57% y el 70% de los CCR esporádicos (61,62,65,77), y que requiere más de 10 años para el desarrollo de un tumor invasivo (78).

La vía de inestabilidad de microsatélites, también conocida como “vía mutadora”, se inicia con la inactivación de alguno de los genes reparadores del ADN –*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*– o con deleciones en el gen *EPCAM* que afectan a la transcripción de *MSH2* (79). Cuando dicha alteración genética se produce en línea germinal se denomina “cáncer colorrectal hereditario no polipósico” o síndrome de Lynch, que es la causa hereditaria más frecuente de CCR y la responsable de aproximadamente el 3% de todos ellos (65,80). Dado que la disfunción de cualquiera de estos genes favorece la acumulación de errores en el ADN, el proceso de carcinogénesis a través de esta vía es más rápido que en la de inestabilidad cromosómica, pudiendo desarrollarse un cáncer invasivo en tan solo 3–5 años (81). Aunque estos CCR también proceden de adenomas, son molecularmente distintos de los de la vía anterior porque, pese a compartir la negatividad para CIMP, presentan estabilidad cromosómica e IMS (que se puede dividir en *low* o *high*) (65). No obstante, sólo una minoría de los CCR con IMS se deben al síndrome de Lynch, ya que el 80% de ellos –aproximadamente el 12% de todos los CCR– no son hereditarios, desarrollándose tras el silenciamiento epigenético de *MLH1* debido a la metilación de su promotor (61,65). Estos tumores esporádicos con IMS y metilación

de *MLHI* derivan en su práctica totalidad de PS a través de la vía serrada, y también se distinguen molecularmente por presentar mutación en el gen *BRAF*, estabilidad cromosómica y ser CIMP-positivo (65). El hecho de que, por ejemplo, un CCR con IMS pueda desarrollarse a partir de un adenoma por la vía mutadora, pero también a partir de un PS por la vía serrada, pone de manifiesto que debe existir al menos cierto grado de solapamiento entre las distintas vías de la carcinogénesis (61,82).

Los primeros indicios moleculares de la existencia de una vía serrada para el CCR datan de 1997, cuando Otori et al. detectaron mutaciones en el proto-oncogén *KRAS* en el 47% de los PH que analizaron, concluyendo que algunos de ellos podrían ser verdaderas lesiones neoplásicas y, por tanto, posibles precursoras del CCR (83). Poco después, tras comprobar que la presencia de algún grado de IMS mostraba una tendencia significativamente creciente en la secuencia PH–adenomas serrados–pólipos mixtos hiperplásicos–adenomatosos, Iino et al. apoyaron dicha hipótesis y propusieron que debía existir una nueva vía para el desarrollo de CCR a través de la displasia serrada, distinta de las ya conocidas (84). Además, en esas fechas también se había demostrado que el 47,4% de los adenomas serrados presentaba mutaciones en el gen *p53* –ya conocido por su papel en la vía de inestabilidad cromosómica (11)–, no objetivadas ni en lesiones hiperplásicas ni en adenomas tubulares (85). Tras estos y otros hallazgos, Jass introdujo en 1999 el concepto de vía serrada del CCR (86), que fue apoyado por ejemplo por la observación en pacientes con PH múltiples y CCR de una asociación entre la pérdida de expresión de *MLHI* e IMS-high, tanto en pólipos con displasia como en los CCR (82), o por la descripción del adenocarcinoma serrado de colon como entidad específica y con mayor proporción de IMS (37,5%) que los CCR no asociados a un adenoma serrado (11%) (87).

El fenómeno inicial de la vía serrada –o “vía CIMP”– en la mayoría de casos parece ser la mutación V600E en el gen *BRAF* (36,88–91), que en condiciones normales estimula la senescencia celular, lo que inhibiría el proceso de apoptosis de las células afectas (61). Se ha demostrado que dicha mutación aparece en el 29,4–76,3% de los MVHP (35,36,72,89), entre el 75% y el 89,8% de las LSS –hasta en el 100% de las que tenían displasia– (35,36,72,89,92) y en el 81,8–93,9% de los CCR desarrollados a través de esta vía (89,90). Por su parte, en AST la mutación de *BRAF* es algo menos frecuente, oscilando entre el 36,4% y el 67%, (35,36,67). Esta mutación predispone a la metilación de las regiones promotoras de islas CpG (CIMP-positivo) (91), con odds ratios que alcanzan hasta 203 (88,93) –asociación que se ha confirmado recientemente en un modelo experimental (94)–, produciendo el silenciamiento epigenético de determinados genes (61). Si el afectado es *MLHI*, la lesión presentará IMS-high (93) y será más propensa al desarrollo de nuevas mutaciones a mayor velocidad, de forma parecida a lo que ocurre en el síndrome de Lynch, con una rápida aparición de displasia citológica (61,95). A este respecto, se ha demostrado que la metilación del promotor de *MLHI* sólo ocurre sobre LSS y está asociada a un polimorfismo específico –el *MLHI-93AA* (96)–, lo que explica que prácticamente todos los CCR CIMP-positivo con IMS-high se deriven de LSS (90,97).

Sin embargo, más de la mitad de los tumores CIMP-positivo (98) y aproximadamente un 25% de las LSS con displasia/carcinoma no presentan IMS (99), por lo que presumiblemente el silenciamiento epigenético en estos casos debe afectar a genes distintos de *MLHI*. Aunque hay menos evidencia al respecto, se especula con que en los tumores CIMP-positivo sin IMS-high el gen metilado pueda ser *MGMT*, o incluso *MLHI* pero sólo de forma parcial (61,100). Lo que sí parece claro es que el proceso de carcinogénesis en estas lesiones continúa a través de mutaciones en *p53* (31,99).

Además de esta vía con mutación de *BRAF*, también se han descrito PS con mutaciones en *KRAS*, demostrándose en varios trabajos que ambas son mutuamente excluyentes (72,88,89,101). Mientras que son raras en MVHP (0–13,2%) y LSS (6,9%) (72,89), las mutaciones en *KRAS* se han detectado en el 50% de los GCHP (35) y hasta en el 77,8% de los AST (72,92). Se trata, por tanto, de una vía alternativa, cuya principal lesión precursora es el AST y en la que no está implicada –o lo está en muy pequeña medida– la metilación de las regiones promotoras de islas CpG, y que progresa debido a mutaciones en *p53* (31,67).

De esta manera, en realidad no tenemos una única vía serrada sino dos, la vía serrada *BRAF* y la vía serrada *KRAS* (31,89,99). La primera puede dar lugar a CCR tanto con IMS-high –también conocidos como “mismatch repair deficient” (MMRD), por el silenciamiento de *MLH1*– como sin IMS-high –o “mismatch repair proficient” (MMRP), ya que los genes reparadores del ADN no se ven afectados– a partir de LSS (97), así como CCR MMRP si los precursores son AST (67). Por su parte, la vía serrada *KRAS* origina sólo CCR MMRP, casi exclusivamente a partir de AST (31).

En cualquier caso, ambas vías serradas tienen un final común, que es el silenciamiento de *CDKN2A* –que codifica la proteína p16– y la activación de la vía WNT (31,99), mecanismo también implicado en la “secuencia adenoma-carcinoma” (62). En el caso de los PS, parece que dicha activación coincide con la aparición de displasia, por lo que se cree que juega un papel relevante en la progresión hacia el CCR (102). Se calcula que esta doble vía es la responsable del 25–30% de los CCR esporádicos (31,50,68). Los CCR derivados de la vía *BRAF* de tipo MMRD –fenotipo hipermutador– tienen pronóstico favorable, al contrario que los MMRP, se originen estos a partir de LSS o AST, por la vía *BRAF* o por la vía *KRAS* (50,67). Con respecto a la velocidad de progresión, Bettington et al. observaron que la edad media al diagnóstico de LSS con

displasia, LSS con CCR y CCR con mutación de *BRAF* era similar (alrededor de 76 años), mientras que las LSS sin displasia se diagnosticaban aproximadamente 17 años antes (99). Lash et al. obtuvieron resultados parecidos, con unas medianas de edad al diagnóstico de LSS, LSS con displasia de alto grado y LSS con CCR de 61, 72 y 76 años, respectivamente (49), mientras que otro trabajo sugería que entre un MVHP y un CCR con IMS-high podían transcurrir 22,8 años (89). Todo esto, sumado a la escasa prevalencia de LSS con displasia, sugiere un crecimiento muy lento hasta el momento en que aparece la displasia, con una progresión rápida hacia la malignización a partir de ese punto (99).

3. Síndrome de poliposis serrada

3.1. Historia y definición

El primer trabajo que menciona pacientes con PH múltiples data de 1977, describiendo una serie de nueve casos, de los cuales uno presentaba un PH de 20 mm con “focos adenomatosos” y otro asociaba un cáncer rectal, diagnosticado a los 23 años (103). Dos años más tarde, Cooper et al. comunicaron el caso de una paciente con “numerosos” PH que asociaban cambios adenomatosos focales y un adenocarcinoma de 15 mm sobre “epitelio hiperplásico” (22). En 1980, tras describir siete pacientes con un fenotipo polipósico –todos probablemente con más de 50 PH y uno de ellos con 156– Williams et al. introdujeron el término “poliposis metaplásica”, sin llegar a afirmar que se tratara de una entidad clínica específica y especulando con que pudiera ser parte del espectro normal de presentación de los PH (104). Progresivamente se fueron comunicando nuevos casos de pacientes con PH múltiples, algunos de los cuales asociaban “cambios adenomatosos”, que con frecuencia presentaban también CCR sincrónico –a veces más de uno, llegando

un paciente a presentar cuatro— lo que llevó a tanto a Bengoechea et al. como a Teoh et al. a plantear que quizá los PH no tuvieran siempre un comportamiento benigno, como se sostenía hasta ese momento (105–108). En el trabajo mencionado previamente (28), Torlakovic y Snover reevaluaron seis casos diagnosticados de “poliposis hiperplásica”, cuatro de ellos con CCR asociado, y concluyeron que los pólipos que presentaban esos pacientes eran en realidad LSS y no PH. Por este motivo propusieron el término “poliposis adenomatosa serrada” para diferenciar esta entidad de la “poliposis hiperplásica”, dado que consideraban que sólo la primera podría estar asociada con la aparición de CCR.

A partir de toda esta evidencia, la OMS definió la “poliposis hiperplásica” en 2000 como la existencia de pólipos hiperplásicos múltiples o de gran tamaño, localizados típicamente en colon proximal y con frecuente asociación familiar. También estableció los siguientes criterios diagnósticos para la poliposis hiperplásica: 1) al menos cinco PH proximales al colon sigmoide, de los cuales dos o más debían ser mayores de 10 mm; o 2) cualquier número de PH proximales al colon sigmoide en un paciente con un familiar de primer grado diagnosticado de poliposis hiperplásica; o 3) más de 30 PH de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo de todo el colon (109). Estos criterios pueden cumplirse con los pólipos extirpados en una única colonoscopia, pero lo más frecuente es que lo hagan tras colonoscopias sucesivas. En 2010, la OMS cambió el nombre a la entidad, pasando a denominarla síndrome de poliposis serrada (SPS) por la frecuente presencia de LSS, constató que implicaba un riesgo aumentado de CCR y que la asociación familiar era infrecuente, y modificó los criterios diagnósticos: 1) al menos cinco PS proximales al colon sigmoide, de los cuales dos o más debían ser mayores de 10 mm; o 2) cualquier número de PS proximales al colon sigmoide en un paciente con un familiar de primer grado diagnosticado de SPS; o 3) más de 20 PS de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo de todo el colon (16). En la última edición de la clasificación de los tumores de la

OMS, publicada en 2019, se ha producido un nuevo cambio en los criterios diagnósticos de la entidad, que ahora se reducen a dos: 1) al menos cinco PS proximales al recto, todos de 5 mm o más, de los cuales al menos dos deben medir 10 mm o más; o 2) más de 20 PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo de todo el colon, con al menos 5 proximales al recto (110). Como se puede ver, en estos nuevos criterios se establece la unión recto-sigma como el límite anatómico para considerar clínicamente relevantes los PS a la hora de cumplir el criterio 1, frente a la unión colo-sigmoide de las versiones de 2000 y 2010, y también se define con claridad el número mínimo de PS “proximales” –en este caso, al recto– necesario para cumplir el criterio 2. Esto último permite un diagnóstico más preciso de los individuos con SPS, con relevancia tanto en el seguimiento endoscópico como a la hora de realizar estudios, ya que el antiguo criterio 3 era menos concreto y se planteaban dudas razonables a la hora de diagnosticar de SPS a pacientes con decenas de PS en recto y sigma pero que sólo presentaban uno o dos PS proximales a la unión colo-sigmoide. También es destacable la eliminación en 2019 del antiguo criterio 2, que había sido ampliamente discutido prácticamente desde su introducción (111), situación que llevó a que los pacientes que cumplían exclusivamente este criterio hayan sido excluidos de los estudios de cohortes más recientes sobre el SPS (112–115). Dicha eliminación parece razonable, ya que la presencia de PS proximales al sigma no es infrecuente en pacientes sanos y es dudoso que confiera un riesgo especial por el único hecho de tener un familiar de primer grado con SPS (111).

De cualquier modo, dado que hasta el momento no se ha podido identificar una causa genética que explique todos o al menos la mayoría de casos de SPS, el diagnóstico se basa exclusivamente en unos criterios clínicos que son hasta cierto punto arbitrarios, como reflejan los cambios mencionados previamente.

3.2. Etiología

Se ha demostrado que el riesgo de CCR está aumentado en familiares de primer grado de pacientes con SPS, con prevalencias que oscilan entre el 29,4% y el 50% (113,116,117) y riesgo relativo/razón de incidencia estandarizada de 5,2–5,4 (118,119), lo que orienta hacia un componente hereditario de la entidad. A este respecto, se ha observado una fuerte asociación entre ciertas mutaciones germinales en el gen *RNF43* y la presencia de múltiples LSS que cumplen criterios de SPS (120), y que estas mutaciones se segregan con los casos familiares afectos (121,122). Sin embargo, Buchanan et al. buscaron sin éxito las dos mutaciones previamente descritas en 221 pacientes con SPS, y únicamente detectaron dos variantes posiblemente patogénicas en dos de los 74 (2,7%) pacientes en los que realizaron secuenciación completa de todo el exoma (123). Por su parte, Quintana et al. sólo encontraron alguna de las variantes ya conocidas en uno de 96 (1%) pacientes (124), por lo que el papel de *RNF43* parece marginal en la génesis del SPS.

Otro gen que se ha relacionado con la presencia de un fenotipo de SPS es el *MYH* –o *MUTYH*–, a partir de sendos trabajos que observaron que 1 de 38 (2,6%) y 3 de 17 (17,6%) pacientes con mutaciones patogénicas bialélicas en dicho gen recesivo presentaban PS que cumplían criterios de la OMS para SPS, si bien es cierto que estos sujetos habitualmente desarrollan múltiples adenomas y son seguidos específicamente por esta entidad, denominada “poliposis asociada a *MYH*” (117,125). Pese a que estudios previos no han encontrado relación entre el SPS y genes asociados a otros síndromes polipósicos como *MBD4*, *BMPRIA*, *SMAD4* o *PTEN* (117,126), en los últimos años se está progresando en la identificación de otros genes candidatos que podrían predisponer a su desarrollo (127–129).

3.3. Epidemiología

Desde su descripción como “poliposis metaplásica” en 1980 y durante aproximadamente tres décadas, el SPS fue considerado una entidad rara (107,130,131), comunicándose por ejemplo sólo 10 casos en 16 años en un centro de referencia como el Hospital Universitario Karolinska de Estocolmo (Suecia) (132). No obstante, en los últimos 10 años se han publicado varios estudios a partir de programas de cribado poblacional de CCR con sangre oculta en heces o colonoscopia directa que han demostrado que es la poliposis de colon más frecuente, con prevalencias entre el 0,03% y el 0,9% (48,133–135).

La edad media/mediana de diagnóstico del SPS oscila entre los 56 y los 60 años, mientras que la distribución por sexos es relativamente homogénea, representando las mujeres el 41,5–52% del total de los casos (112–115,136). Si estratificamos según la clasificación de la OMS –por su fecha de realización, todos estos estudios emplean la de 2010– los pacientes que cumplen los criterios 1, 3 y 1+3 representan el 26,7–36,5%, el 36,5–45,3% y el 27–31,8% del total, respectivamente, sin haberse observado diferencias en la distribución por sexo o por edad entre los distintos fenotipos (113–115).

Con respecto a posibles factores de riesgo para la aparición del SPS, trabajos recientes –que son también los de mayor tamaño muestral– coinciden en señalar que un importante porcentaje de los sujetos afectados, entre el 56,9% y el 74,5%, consumen o han consumido tabaco de manera habitual a lo largo de su vida (113–115,137). También se ha especulado sobre el papel que podría jugar el sobrepeso/obesidad en el desarrollo del SPS, pero la evidencia más reciente es escasa: Carballal et al. comunicaron que el 69,5% de su cohorte tenía un índice de masa corporal de 25 kg/m² o más, con una media de 27,5

kg/m², mientras que IIspeert et al. establecieron el punto de corte en 30 kg/m², con un 16,2% de sus pacientes a partir de esa cifra (113,114).

3.4. Riesgo de CCR en el SPS

Una vez se estableció que el SPS implicaba un riesgo aumentado de CCR con respecto al de la población general (22,103,106–108,138–141), el siguiente paso era cuantificar la magnitud de ese riesgo y ver si se acercaba al estimado en sujetos con síndrome de Lynch, que puede llegar al 70–78% a los 70 años en portadores de mutación en *MLH1* o *MSH2* (142,143), o incluso al virtual 100% de la PAF (144). Los trabajos iniciales, todos con menos de 20 pacientes y la mayoría retrospectivos, informaron de que el riesgo a lo largo de la vida podía oscilar entre el 42,9% y el 76,9% (132,145–149). No obstante, es muy probable que en dichos estudios sólo se incluyeran los casos más evidentes, es decir, aquellos con un fenotipo más agresivo, lo que explicaría estas elevadas cifras. En cualquier caso, teniendo en cuenta el riesgo descrito y la ausencia de evidencia de calidad en aquel momento, distintos autores aconsejaron vigilancia con colonoscopia cada 1–3 años (64,130,150), y la propia US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer recomendó en su guía clínica de 2012 el seguimiento endoscópico anual de los pacientes con SPS (151).

Sin embargo, en los últimos años se han publicado los dos mayores estudios de cohortes hasta la fecha, centrados tanto en aspectos epidemiológicos del SPS como en evaluar posibles factores de riesgo para el desarrollo de CCR, y han estimado éste en 15,8% y 29,3%, respectivamente (113,114). Otro hallazgo relevante es que la gran mayoría de estos CCR, entre el 81,5% y el 98,6%, son diagnosticados antes o a la vez que el SPS, siendo por tanto prevalentes (113,114,136). De hecho, varios trabajos han

demostrado que, una vez que se han extirpado todos los pólipos mayores de 3–5 mm –lo que se ha denominado “colonic clearance”– y bajo una adecuada vigilancia endoscópica, el riesgo de CCR está sólo ligeramente elevado, con una incidencia acumulada a los 5 años que oscila entre el 0% y el 7% (112–115,136). Además, como consecuencia del seguimiento endoscópico, la mayoría de estos CCR incidentes se diagnostican en estadios precoces (81,8% en estadios 0-II frente al 18,2% en estadios III o IV), con la consiguiente mejoría en el pronóstico (113,115,136).

Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de CCR en el SPS, se han descrito tener más de dos LSS y/o alguna LSS con displasia de alto grado, en ambos casos proximales al ángulo esplénico (113), cumplir ambos criterios 1 y 3 (2010) de la OMS, tener algún PS con displasia y/o algún adenoma avanzado (114), así como un número elevado de PH y/o adenomas serrados (136). Curiosamente, aunque podría estar implicado en la aparición del SPS, un estudio observó que los pacientes con historia de tabaquismo presentaban menos riesgo de CCR que los no fumadores (OR 0,36; IC 95% 0,23–0,56), quizá debido a una patogénesis distinta (114).

4. Detección de lesiones en colon

4.1. Colonoscopia: limitaciones e importancia de la detección

La colonoscopia es la técnica de elección para examinar el colon, debido a su alto rendimiento diagnóstico y a la posibilidad de realizar terapéutica si es necesario. Sin embargo, como en cualquier otra técnica diagnóstica, su sensibilidad no alcanza el 100%: distintos estudios en los que se han realizado dos colonoscopias consecutivas (“en tándem”) han comunicado que el porcentaje de adenomas de cualquier tamaño no detectados en la primera –denominado en la literatura anglosajona “adenoma miss rate”–

podría oscilar entre el 12% y el 23,5% (152–155). Si estratificamos los adenomas por su tamaño, vemos que el mayor riesgo de “miss rate” corresponde a los que miden hasta 5 mm, con entre el 15,2% y el 27,2% (152–156), en los de 6 a 9 mm la cifra es del 12,3–12,9%, mientras que incluso midiendo 10 mm o más el “miss rate” podría alcanzar hasta el 6,5% (152–154,156).

Un buen rendimiento de la colonoscopia con respecto a la detección de pólipos depende de distintos factores, como son que la colonoscopia alcance el ciego (157), una adecuada limpieza de la luz intestinal (158,159), un tiempo de retirada desde el polo cecal dedicado únicamente a inspeccionar la mucosa que se ha establecido en al menos 6–10 minutos (157,160,161), o una buena técnica de retirada que permita visualizar la mayor cantidad de mucosa posible (162,163). Variaciones en uno o varios de estos factores probablemente sean la razón de que, incluso en centros especializados, el “adenoma miss rate” no sea homogéneo entre endoscopistas y pueda oscilar desde el 0% hasta el 60%, dependiendo del operador (152,164).

Dado que el “adenoma miss rate” implica realizar dos colonoscopias consecutivas al mismo sujeto, la variable que se emplea actualmente para evaluar la competencia de un endoscopista para detectar adenomas es la denominada tasa de detección de adenomas (TDA), que se define como la proporción de pacientes que se realizan una colonoscopia en la que se diagnostica al menos un adenoma. En estos momentos se considera que la TDA mínima de un endoscopista en pacientes de riesgo medio debe ser del 30% en varones y del 20% en mujeres si se hace colonoscopia directa (165). Se ha demostrado que existe relación entre la TDA y la aparición de CCR de intervalo –aquel que se diagnostica tras una colonoscopia o test de cribado sin CCR y antes de que corresponda hacer la siguiente prueba según el protocolo de seguimiento (166)–, ya que si el endoscopista la tiene por debajo del 20% el riesgo de CCR de intervalo es

significativamente mayor que si tiene una TDA del 20% o más (167). De hecho, también se ha observado que por cada 1% que se incremente la TDA, se reduce un 5% el riesgo de fallecer por un CCR de intervalo (168).

4.2. Detección de PS

En los últimos 10–12 años, estos mismos indicadores han comenzado a estudiarse también en los PS. Con respecto a los proximales al ángulo esplénico, se ha observado una TD media/mediana de entre el 9,2% y el 13% con una marcada variabilidad entre endoscopistas, ya que puede ir del 1% al 22% (38,169–171), mientras que en el caso de los PS de 10 mm o más la TD mediana era del 0,8% (rango 0–11,3%) (172). Si dividimos por subtipo histológico, se ha descrito que el “miss rate” de los PH podría alcanzar hasta el 31,4% (155) y que su TD puede oscilar según los endoscopistas entre el 7,7% y el 31% (173). Por su parte, la TD media/mediana de las LSS es del 1,8–7,3%, nuevamente con un rango muy amplio (0–18,8%) según el endoscopista (38,164,172,173). Además, varios de estos trabajos han encontrado una buena correlación entre la TDA y la TD de PS, proximales o a lo largo de todo el colon (169,170,172), aunque no es un hallazgo generalizado (164).

En el caso específico de los PS también se han investigado qué factores podrían relacionarse directamente con su detección y, además del propio endoscopista (169,173), los descritos más frecuentemente son dos: un mayor tiempo de retirada, de al menos 9 minutos especialmente para los PS proximales al sigma (160,171); y una muy buena preparación del colon, ya que incluso una puntuación inferior a 7 en la escala BBPS (cuando el máximo es 9, 3 puntos por cada tramo (174)) o una puntuación de 2 en colon

derecho disminuyen significativamente la detección de LSS frente a un BBPS global de 7 o más, o de 3 en colon derecho (172,175).

4.3. CCR post-colonoscopy

Se define como aquel que se diagnostica después de realizar una colonoscopia sin CCR, aunque el intervalo de tiempo desde la primera exploración para ser considerado como tal varía entre 3 y 10 años en función de los autores (176–178). A pesar de que previamente se le llamaba CCR de intervalo, ahora este término se reserva exclusivamente para aquellos detectados en el contexto de programas de cribado (166). El CCR post-colonoscopy (CCR-PC) es relativamente infrecuente, representando entre el 2,3% y el 12,4% del total (176,179,180), pese a lo cual es muy relevante porque tiene un impacto negativo en el esfuerzo por reducir la incidencia de CCR (178). Las razones que parecen explicar la aparición de estos tumores son básicamente tres: a) lesiones ya existentes no detectadas, que probablemente sean la causa más frecuente; b) lesiones resecaadas de forma incompleta, cada vez más observadas; y c) lesiones de nueva aparición con posible crecimiento rápido, que serían las menos frecuentes y podrían representar aproximadamente un 25% del total (179,181).

Varios trabajos han puesto de manifiesto que un porcentaje significativo (>30%) de los CCR-PC probablemente deriven de PS (182). Por ejemplo, Sawhney et al. detectaron que el 30,4% de los CCR-PC presentaban IMS-high frente al 10,3% de los controles CCR-no-PC ($P=0,003$), con una OR ajustada por edad de 3,7 (IC 95% 1,5–9,1) (178). Arain et al. compararon 63 CCR-PC con 131 controles CCR-no-PC, comprobando que la positividad para CIMP e IMS era significativamente mayor en los primeros que en los segundos (57,4% vs 30,6% y 29,1% vs 11,2%, respectivamente) y observando que la

localización proximal (OR 1,85; IC 95% 1,01–3,8), la presencia de IMS (OR 2,7; IC 95% 1,1–6,8) y la positividad para CIMP –fueran IMS-high o no– (OR 2,41; IC 95% 1,2–4,9) estaban independientemente asociados con los CCR-PC, por lo que postularon que podrían existir diferencias biológicas entre ellos y los CCR-no-PC (183). Por su parte, Sweetser et al. comunicaron que 22 de 33 (66,7%) CCR asociados a LSS fueron post-colonoscopía, ubicándose el 95,5% de ellos proximales al ángulo esplénico (90). Otros trabajos también han descrito que los CCR-PC son significativamente más frecuentes en colon proximal (176,178–180), lo que coincide con la localización más habitual de las LSS.

El hecho de que los CCR-PC presenten IMS-high con mucha mayor frecuencia que los CCR-no-PC podría deberse a un mayor peso de las LSS entre sus precursores, con una transformación maligna probablemente rápida a partir de la aparición de dicha IMS-high. Sin embargo, los CCR-PC también son desproporcionadamente CIMP-positivo sin IMS-high, lo que orienta hacia un origen en LSS no visualizadas en la exploración previa, dado que este subgrupo no presenta una carcinogénesis acelerada. De cualquier modo, tampoco es descartable la no detección de LSS en el caso de tumores IMS-high, por lo que posiblemente ambos mecanismos, junto con las polipectomías incompletas, estén implicados en el fenómeno del CCR-PC (61).

[4.4. Técnicas auxiliares: cromoendoscopia](#)

La tinción de la mucosa digestiva con colorantes como índigo carmín o azul de metileno, entre otros, se conoce como cromoendoscopia, y facilita la detección y caracterización de lesiones que de otra manera podrían pasar desapercibidas. Su uso en el colon fue inicialmente descrito en estudios realizados a final de la década de 1980 en

Japón (184–186) y posteriormente se extendió a Occidente (187). Concretamente, el índigo carmín es un colorante no absorbible de tonalidad azul, que tras aplicarse rellena los pliegues mucosos permitiendo una mejor definición de las lesiones y sus bordes (188). Ya en 2002 un ensayo clínico aleatorizado demostró que la tinción con índigo carmín de toda la mucosa cólica, denominada pancromoendoscopia, era significativamente mejor que la colonoscopia convencional diagnosticando tanto pacientes con tres o más adenomas como adenomas menores de 5 mm proximales al sigma (189). Otros dos ensayos clínicos aleatorizados que emplearon la pancromoendoscopia con índigo carmín observaron que detectaba un mayor número de adenomas y de PH, más adenomas menores de 4 mm y más adenomas planos que la tinción dirigida (190), así como más pacientes con al menos un adenoma, más adenomas, más adenomas planos y más PS que la colonoscopia convencional (191), respectivamente. Pese a que la utilidad de la pancromoendoscopia parece ser algo menor si se emplean endoscopios de alta definición en vez de convencionales, mejorando en este caso sólo la detección de adenomas menores de 5 mm, planos o lesiones no neoplásicas –entre las que incluyeron los PH– (192), una revisión sistemática Cochrane que incluía estudios aquí mencionados concluyó que su uso aumenta significativamente la proporción de pacientes con al menos un adenoma (OR 1,53; IC 95% 1,31–1,79) (193). Aparte de estos trabajos, otros dos también comunicaron que la pancromoendoscopia permitía ver significativamente más PH que la colonoscopia convencional, aunque uno de ellos empleó endoscopios de alta definición en el brazo del índigo carmín, lo que podría mejorar por sí solo el rendimiento diagnóstico (194,195).

A pesar de su utilidad para detectar adenomas y PS, la pancromoendoscopia es una técnica laboriosa, irreversible, que aumenta el gasto y en muchas ocasiones el tiempo de exploración (196), por lo que se han desarrollado tecnologías de cromoendoscopia virtual o digital que podrían ofrecer una información similar con la ventaja de ser rápidas,

limpias y reversibles al pulsar un botón. El primero de estos sistemas en comercializarse fue el NBI y, dado que había demostrado ser superior a la colonoscopia de alta definición con luz blanca en la detección de PH (197), se plantearon estudios en pacientes con SPS. El primero de ellos, unicéntrico y aleatorizado, observó que el NBI reducía significativamente el “miss rate” de PH, LSS y adenomas frente a la colonoscopia de alta definición, 10,3% vs 36,1% (OR 0,21; IC 95% 0,09–0,45) (198). Sin embargo, otro trabajo multicéntrico también aleatorizado no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas con respecto al “miss rate” (20% vs 28,8%, respectivamente; P=0,065) (199), por lo que actualmente no se aconseja su empleo en el seguimiento endoscópico del SPS (200).

Las características macroscópicas de las LSS, comentadas con anterioridad – morfología plana o, en su defecto, sésil, coloración pálida, existencia de moco adherido, mala definición de los bordes, etc.– hacen que éstas sean difíciles de visualizar, especialmente para un explorador no entrenado (61). De hecho, se ha demostrado que las lesiones planas de cualquier histología pueden alcanzar una “miss rate” del 32%, con una OR de 5,6 (IC 95% 1,2–25,8) frente a las lesiones pediculadas (155). Teniendo en cuenta esto, la mencionada variabilidad a la hora de detectarlas debida en gran parte al propio endoscopista (169,173), y el papel que parecen jugar en una entidad tan relevante como el CCR-PC, parece conveniente seguir investigando en técnicas y/o herramientas que puedan facilitar el diagnóstico endoscópico de las LSS, sobre todo en una entidad en la que son muy frecuentes como es el SPS.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

1. Justificación general

El CCR es un problema de salud pública, con altas incidencia y mortalidad en nuestro medio. Además de las lesiones precursoras clásicas, los adenomas colorrectales, en las últimas décadas se ha demostrado que los PS de colon –previamente englobados todos como PH y considerados como carentes de potencial maligno– también presentan un riesgo relevante y pueden acabar causando CCR. Específicamente, el SPS es una entidad que se caracteriza por la existencia de PS de gran tamaño y/o un gran número de ellos a lo largo de todo el colon, y que ha demostrado ser una condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de su epidemiología, obteniéndose estimaciones probablemente más realistas del riesgo que supone además de establecer posibles predictores para el desarrollo de CCR. Sin embargo, aún persisten numerosas preguntas sin resolver con respecto al síndrome.

El SPS, por tanto, es una entidad con una prevalencia relativamente alta para tratarse de un síndrome polipósico, que se asocia a un elevado riesgo de CCR (aunque menor que el descrito inicialmente), y que parece precisar de una vigilancia endoscópica estrecha. Si bien es cierto que aún quedan áreas de incertidumbre que precisarían de un conocimiento más profundo para optimizar el cuidado de los pacientes, ayudando a personalizar el seguimiento endoscópico según el riesgo real de cada subgrupo –disminuyendo el número de colonoscopias innecesarias–, así como reduciendo la incidencia de CCR.

2. Justificación del artículo 1

Estudios multicéntricos recientes han servido para mejorar nuestra comprensión del SPS, estableciendo por ejemplo que el riesgo de desarrollar un CCR es considerablemente menor al descrito en las primeras series de casos y que su incidencia bajo un adecuado seguimiento endoscópico está sólo ligeramente aumentada. Sin embargo, desconocemos el riesgo de estos pacientes de desarrollar NA durante el seguimiento y si existen factores que podrían predecir su aparición. Por tanto, es necesario un estudio longitudinal con el objetivo de identificar al subgrupo de pacientes con mayor riesgo, lo que más adelante podría permitir plantear un seguimiento personalizado que posibilitara reducir tanto la carga endoscópica del SPS como la incidencia de CCR.

3. Justificación del artículo 2

Distintas investigaciones realizadas hasta el momento han puesto de manifiesto que no todos los pacientes con SPS tienen el mismo riesgo de desarrollar CCR y NA, y que éste depende de factores endoscópicos e histológicos. De hecho, la aplicación de un protocolo de seguimiento personalizado, con colonoscopia anual o bienal en función del número, tipo y tamaño de los pólipos resecaados en la anterior, se ha demostrado eficaz para reducir el número de endoscopias en un porcentaje relevante de pacientes, manteniendo una baja incidencia de CCR. Pese a todo, faltan datos sobre la historia natural del SPS porque la gran mayoría de trabajos tienen un corto periodo de seguimiento, por lo que el estudio de una cohorte de pacientes con SPS seguida a largo plazo podría ofrecer información útil con respecto a la evolución de la entidad.

4. Justificación del artículo 3

Se ha demostrado que la colonoscopia no detecta una proporción relevante de los pólipos presentes en el colon, y este porcentaje suele ser aún mayor en el caso de los PS debido a sus particulares características. Diversos estudios han observado que la tinción del colon con ciertos colorantes facilita la detección de pólipos en general y, específicamente, también de PS en pacientes de riesgo medio. Hasta el momento no se ha estudiado si la pancromoendoscopia con índigo carmín puede aumentar la detección de PS en estos pacientes, lo que podría colaborar en la reducción de la incidencia de CCR al tratarse el SPS de una condición de alto riesgo para el desarrollo de CCR.

HIPÓTESIS

Artículo 1

Un conocimiento más preciso de la incidencia de neoplasia colorrectal avanzada en pacientes con síndrome de poliposis serrada, así como de los posibles factores endoscópicos y/o histológicos implicados en su desarrollo, nos podría permitir estratificar a los sujetos afectados en función de su riesgo, pudiendo así reducir la carga de las unidades de endoscopia sin aumentar el riesgo de CCR post-colonoscopia.

Artículo 2

La historia natural del síndrome de poliposis serrada todavía no es bien conocida, ya que hay muy pocos estudios que hayan hecho un seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Los datos ofrecidos por una cohorte seguida durante 5 años en un centro especializado podrían ser útiles para justificar una ampliación del intervalo de vigilancia endoscópica en el subgrupo de pacientes de menor riesgo.

Artículo 3

La colonoscopia deja sin diagnosticar un porcentaje significativo de pólipos, siendo éste especialmente relevante en el caso de los pólipos serrados debido a sus particulares características. La pancromoendoscopia con índigo carmín, que ha demostrado que aumenta la tasa de detección de pólipos serrados en pacientes de riesgo medio, podría también favorecer la detección de lesiones en esta condición de alto riesgo.

OBJETIVOS

Artículo 1

- Averiguar el riesgo que tienen los pacientes con síndrome de poliposis serrada de desarrollar una neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento endoscópico, tras la extirpación de todos los pólipos prevalentes.
- Identificar qué factores endoscópicos y/o histológicos podrían favorecer o predecir la aparición de dicha neoplasia colorrectal avanzada incidente.
- Describir el riesgo de desarrollar una neoplasia rectal avanzada durante el seguimiento endoscópico en aquellos pacientes con síndrome de poliposis serrada que han requerido una colectomía total.

Artículo 2

- Determinar la incidencia a largo plazo de neoplasia colorrectal avanzada en los pacientes con síndrome de poliposis serrada, una vez que se ha completado la resección de todos los pólipos existentes en el momento del diagnóstico.
- Evaluar los resultados clínicos del seguimiento de pacientes con síndrome de poliposis serrada en la consulta de alto riesgo de cáncer colorrectal de un hospital universitario.

Artículo 3

- Comprobar la utilidad de la pancromoendoscopia con índigo carmín para la detección de pólipos de colon en pacientes en seguimiento endoscópico por síndrome de poliposis serrada.

- Cuantificar la proporción de pólipos serrados y adenomas que no se detectan en la primera exploración y que sí son diagnosticados en el segundo pase, tanto con luz blanca como tras teñir con índigo carmín.

PUBLICACIONES ORIGINALES

Artículo 1 High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome

El SPS es una entidad cada vez más diagnosticada, que se caracteriza por la presencia de PS múltiples y/o de gran tamaño en el colon y que implica un riesgo aumentado de CCR. Debido a la escasa evidencia previa, las guías de práctica clínica recomiendan seguimiento endoscópico anual de estos pacientes, incluidos aquellos sometidos a colectomía total, pero estudios recientes han observado que tras extirpar los pólipos prevalentes y bajo un seguimiento estrecho, la incidencia acumulada de CCR a 5 años es sólo del 0–1,9%. Esos estudios también han descrito que el CCR parece asociarse a determinados factores clínicos y endoscópicos, lo que podría dar pie a un seguimiento personalizado en función del riesgo.

En este trabajo investigamos tanto la incidencia de NA –definida en este caso como adenoma avanzado, PS avanzado (que sería aquel con displasia y/o ≥ 10 mm) y/o CCR– durante la vigilancia endoscópica como sus posibles predictores, aspectos ambos no estudiados con anterioridad, con el fin de identificar a los subgrupos con mayor riesgo de CCR. Para ello incluimos 152 pacientes de 18 hospitales que cumplían los criterios 1 y/o 3 (2010) de la OMS para SPS y estaban en seguimiento con colonoscopia cada 1–3 años tras el “clearance”, habiendo excluido previamente del análisis principal a los 31 que requirieron colectomía total al diagnóstico del síndrome. El criterio que cumplían con mayor frecuencia era el 3, aislado (50%) o en combinación con el 1 (25,7%), siendo más numerosos los hombres en el primer grupo (57,6% vs. 40,3%) y las mujeres en el segundo (35,8% vs. 17,6%; $P = 0,03$).

Se realizaron un total de 315 colonoscopias de seguimiento, con una mediana de 2 (rango 1-7) por paciente, una mediana de seguimiento tras la colonoscopia de

“clearance” de 25,8 meses (rango intercuartílico 15,5–38,8) y un intervalo mediano de 13,4 meses (rango intercuartílico 11,9–17,4) entre colonoscopias. En ellas se extirparon 2101 pólipos: 1472 PH (70,1%), 350 LSS (16,7%), 6 AST (0,3%) y 273 adenomas (13%), incluyendo 20 avanzados (1%), y se diagnosticaron 4 CCR incidentes, presentando el 36,2% de los pacientes al menos una neoplasia avanzada a lo largo del seguimiento.

Incidencia acumulada	PS avanzados	Adenomas avanzados	CCR	Neoplasia avanzada
3 años	35,1%	12,8%	3,1%	42%
(IC 95%)	(25,8–44,5%)	(5,6–20%)	(0–6,9%)	(32,4–51,7%)
5 años	–	–	6,4%	–
(IC 95%)	–	–	(0–13,6%)	–

PS avanzado: displasia y/o ≥ 10 mm. Adenoma avanzado: componente veloso, displasia de algo grado y/o ≥ 10 mm. Neoplasia avanzada: PS avanzado, adenoma avanzado y/o CCR.

Tabla 1. Incidencia acumulada de lesiones clínicamente relevantes durante el seguimiento en pacientes con SPS. Para el cálculo de la incidencia de NA, los sujetos con más de una lesión avanzada sincrónica fueron contados sólo una vez.

Durante el periodo de estudio, 3 (2%) pacientes requirieron cirugía por CCR invasivo, 5 (3,3%) por pólipos irsecables endoscópicamente y 1 (0,7%) por ambos, practicándose 3 colectomías segmentarias (1 por CCR y 2 por pólipos irsecables) y 6 colectomías totales (2 por CCR, 3 por pólipos y 1 por ambos). Por tanto, la inmensa mayoría de pacientes en seguimiento pudieron ser manejados endoscópicamente.

Con el fin de evaluar posibles factores de riesgo para el desarrollo de NA durante la vigilancia endoscópica, además de variables clínicas como el tabaquismo, el índice de masa corporal, la historia familiar de CCR o los criterios de la OMS para SPS, tuvimos en cuenta todos los pólipos extirpados durante la fase de “clearance”, empleando los test

Chi-cuadrado o *t de Student* según el tipo de variable. Tras ello, realizamos una regresión logística multivariable introduciendo aquellas variables que habían mostrado asociación estadística con la NA incidente, y observamos que los dos únicos factores independientes eran el cumplimiento simultáneo de los criterios 1 y 3 de la OMS (OR 1,85; IC 95% 1,03–3,33) y la extirpación de algún PS avanzado antes de comenzar el seguimiento (OR 2,62; IC 95% 1,18–5,81). De hecho, la incidencia acumulada a 3 años de NA era del 61,2% en pacientes que cumplían simultáneamente los criterios 1 y 3 frente al 34,3% de los que cumplían sólo uno de los dos, y del 52,5% en aquellos con algún PS avanzado basal mientras que era del 22,6% en los que no ($P < 0,001$ en ambos casos).

Posteriormente combinamos ambos predictores independientes para dividir a los pacientes con SPS en dos categorías: aquellos sin factores de riesgo frente a los que tenían uno o dos. Así, observamos que la incidencia acumulada a 3 años de NA era del 19% (IC 95% 5,6–32,3) en los sujetos sin factores de riesgo, mientras que era del 53,7% (IC 95% 41,6–65,8%) en los que cumplían ambos criterios 1 y 3 y/o habían presentado un PS avanzado en la fase de “clearance”.

Además, analizamos los 41 pacientes que precisaron colectomía total (31 al diagnóstico y 10 durante el seguimiento), de los cuales 28 se hicieron al menos una rectoscopia de vigilancia, detectando alguna NA incidente en el 17,9% de ellos.

Como conclusión, en este trabajo comprobamos que la vigilancia endoscópica en los pacientes con SPS está justificada ya que presentan un riesgo elevado de desarrollar NA durante el seguimiento, y que la presencia o ausencia de los dos predictores independientes podría ser de utilidad para adaptar el intervalo de vigilancia según el riesgo de cada paciente.

Original Article

High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome

Daniel Rodríguez-Alcalde^{1*}, Sabela Carballal^{2,3*}, Leticia Moreira^{2,3}, Luis Hernández¹, Lorena Rodríguez-Alonso⁴, Francisco Rodríguez-Moranta⁴, Victoria Gonzalo⁵, Luis Bujanda⁶, Xavier Bessa⁷, Carmen Poves⁸, Joaquín Cubiella⁹, Inés Castro⁹, Mariano González¹⁰, Eloísa Moya¹¹, Susana Oquiñena¹², Joan Clofent¹³, Enrique Quintero¹⁴, Pilar Esteban¹⁵, Virginia Piñol¹⁶, Francisco Javier Fernández¹⁷, Rodrigo Jover¹⁸, Lucía Cid¹⁹, Esteve Saperas²⁰, María López-Cerón²¹, Miriam Cuatrecasas^{3,22}, Jorge López-Vicente¹, Liseth Rivero-Sánchez^{2,3}, Gerhard Jung^{2,3}, María Vila-Casadesús³, Ariadna Sánchez^{2,3}, Antoni Castells^{2,3}, María Pellisé^{2,3}, Francesc Balaguer^{2,3}, for the Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association

¹ Digestive Disease Section, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Spain

² Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, Spain

⁴ Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain

⁵ Gastroenterology Department, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain

⁶ Gastroenterology Department, Instituto Biodonostia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, Spain

⁷ Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

⁸ Gastroenterology Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

⁹ Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, Spain

¹⁰ Gastroenterology Department, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain

¹¹ Gastroenterology Department, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Spain

¹² Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

¹³ Gastroenterology Department, Hospital de Sagunto, Sagunto, Spain

¹⁴ Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain

¹⁵ Gastroenterology Department, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain

¹⁶ Gastroenterology Department, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

¹⁷ Gastroenterology Department, Hospital de Galdakao Usansolo, Galdakao, Spain

¹⁸ Gastroenterology Department, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain

¹⁹ Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain

²⁰ Gastroenterology Department, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Spain

²¹ Gastroenterology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

²² Pathology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

*These authors contributed equally to the work

Corresponding author

Francesc Balaguer, MD, PhD, Department of Gastroenterology, Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

Email: fprunes@clinic.cat

Submitted: 1 February 2018 Accepted after revision: 11 June 2018

ABSTRACT

Background Serrated polyposis syndrome (SPS) has been associated with an increased risk of colorectal cancer (CRC). Accordingly, intensive surveillance with annual colonoscopy is advised. The aim of this multicenter study was to describe the risk of advanced lesions in SPS patients undergoing surveillance, and to identify risk factors that could guide the prevention strategy.

Methods From March 2013 to April 2015, 296 patients who fulfilled criteria I and/or III for SPS were retrospectively recruited at 18 centers. We selected patients in whom successful clearing colonoscopy had been performed and who underwent subsequent endoscopic surveillance. Advanced neoplasia was defined as CRC, advanced adenoma or advanced serrated lesion that were ≥ 10 mm and/or with dysplasia. Cumulative incidence of advanced neoplasia was calculated and independent predictors of advanced neoplasia development were identified.

Results In 152 SPS patients a total of 315 surveillance colonoscopies were performed (median 2, range 1–7). The 3-year cumulative incidence of CRC and advanced neoplasia were 3.1% (95% confidence interval [CI] 0–6.9) and 42.0% (95%CI 32.4–51.7), respectively. Fulfilling both I+III criteria and the presence of advanced serrated lesions at baseline colonoscopy were independent predictors of advanced neoplasia development (odds ratio [OR] 1.85, 95%CI 1.03–3.33, $P = 0.04$ and OR 2.62, 95%CI 1.18–5.81, $P = 0.02$, respectively). During follow-up, nine patients (5.9%) were referred for surgery for invasive CRC ($n = 4$, 2.6%) or because of polyp burden ($n = 5$, 3.3%). After total colectomy, 17.9% patients developed advanced neoplasia in the retained rectum.

Conclusions Patients with SPS have a substantial risk of developing advanced neoplasia under endoscopic surveillance, whereas CRC incidence is low. Personalized endoscopic surveillance based on polyp burden and advanced serrated histology could help to optimize prevention in patients with SPS.

INTRODUCTION

Serrated polyposis syndrome (SPS) is a condition characterized by a combination of large and/or numerous serrated lesions spread throughout the colorectum and has been associated with an increased risk of colorectal cancer (CRC) [1–6]. This syndrome is defined by the World Health Organization (WHO) as: the presence of at least 5 serrated lesions located proximally to the sigmoid colon, with 2 or more ≥ 10 mm in size (criterion I); and/or the presence of at least one serrated lesion occurring proximally to the sigmoid colon in a patient with a first-degree relative with SPS (criterion II); and/or more than 20 serrated lesions spread throughout the colon (criterion III) [7]. SPS is emerging as the most common colorectal polyposis syndrome [6,8,9], and often the diagnosis is established after successive colonoscopies. In fact, in the setting of an organized CRC screening program, one out of 111 patients undergoing colonoscopy after a positive fecal immunochemical test (FIT) is diagnosed with SPS [8].

Current guidelines advise 1-year endoscopic surveillance in all patients with SPS [10]. Moreover, annual postoperative surveillance is recommended in patients in whom total colectomy is required due to CRC development or high polyp burden, given the risk of metachronous neoplasia. These recommendations are supported by low quality evidence based on expert opinion, the results from initial retrospective

studies describing a high prevalence of CRC in patients with SPS [1–6,11–13], and a certain parallelism with other high risk situations such as familial adenomatous polyposis or Lynch syndrome. However, recent data suggest that once the polyps are cleared and under close surveillance, CRC risk in these patients is only slightly increased [14,15]. In one study, a cohort of 42 individuals with SPS was prospectively included in a protocolled annual colonoscopy surveillance program. In this series, no CRC was diagnosed within 5 years of follow-up [16]. Moreover, the 5-year cumulative incidence of CRC reported in the two largest cohorts of patients with SPS was less than 2% [14,15]. These two studies observed that the risk of CRC is widely variable among patients, depending on specific endoscopic and pathological risk factors (i.e. advanced adenomas, sessile serrated lesion histology, proximal location, serrated lesions containing dysplasia, and/or combined WHO criteria I and III), and introduced the concept of personalized surveillance in SPS. Nevertheless, there is an unmet clinical need for describing the incidence not only of CRC but also advanced neoplasia in patients with SPS. Thus, longitudinal studies are needed to identify more precisely which patients are at higher risk and to evaluate the safety and feasibility of personalized surveillance in order to decrease patient burden as well as the incidence of colonoscopy interval CRCs.

We recently published data from one of the largest cohorts of SPS patients aimed at describing the risk of CRC [14]. In that analysis, we focused on reporting the overall CRC risk, and the risk of advanced neoplasia during surveillance was not discussed. In the present work, we registered all the information of follow-up colonoscopies in patients with SPS who were under endoscopic surveillance. Accordingly, the aims of the current study were: 1) to describe the risk of developing advanced neoplasia in patients with SPS undergoing endoscopic surveillance; 2) to

identify which factors could predict neoplasia development during follow-up; and 3) to describe the risk of rectal advanced neoplasia during follow-up of the rectum in SPS patients who required a total colectomy.

METHODS

Patients and study design

From March 2013 to April 2015, 18 Spanish centers retrospectively recruited patients who fulfilled the SPS diagnostic criteria as defined by the WHO International Classification [7]. The diagnosis of SPS was based on the endoscopic and histopathological reports from all polyps removed at colonoscopy and/or surgery. Only histologically confirmed serrated lesions were counted for the diagnosis. All patients with SPS who were aged 18 years or older and in whom all polyps had been cleared were considered eligible to enter the study. Polyp “clearing” was considered when complete polyp removal (all polyps >3 mm) was accomplished during colonoscopy and/or partial colonic surgery.

Patients with known inflammatory bowel disease or hereditary CRC syndromes (i.e. *APC*, *MUTYH* – biallelic – and *MMR* genes germline mutations) were excluded. In order to have a more homogeneous sample, patients who only fulfilled WHO criterion II were also excluded because they usually display a milder phenotype and the increased CRC risk in this subgroup has been challenged [14,15]. Patients with total colectomy at the moment of SPS diagnosis were excluded from the main analysis (risk of advanced neoplasia during follow-up) and were analyzed separately.

Patient data were stored in a centralized database. The institutional review board of each participating center approved the study (the first one in January 2013), and informed consent was obtained from all patients.

Clinical and demographic characteristics

Demographic data concerning age, sex, cigarette smoking history, body mass index, and personal history of CRC were ascertained. Family history of CRC and/or SPS in first-degree was also collected; none of the study patients were related. Detailed information regarding colorectal invasive tumors (size, morphology, stage, and location) was examined by evaluating both endoscopic and pathological reports.

Endoscopic, surgical, and histopathological records

All clearing and surveillance colonoscopies were performed by dedicated endoscopists who had experience in conditions with high risk for CRC, and were responsible for the endoscopic management of patients with polyposis syndromes, including SPS. Clearing colonoscopy was defined as a high quality endoscopic procedure (i.e. cecal intubation confirmed and adequate bowel preparation) with complete polyp removal (all polyps >3 mm). When complete removal was not possible during one procedure, one or more additional clearing colonoscopies were performed within 6 months.

We included patients who underwent surveillance at an interval of 1–3 years (± 6 months) following clearing colonoscopy. Therefore, those patients with a follow-up interval between two consecutive endoscopies longer than 42 months were excluded ($n = 11$).

Criteria for referring patients to surgery (CRC development, unresectable polyp or polyp burden) and type of surgery (total colectomy/proctocolectomy or segmental colectomy) were also documented. Polyp parameters included number, size, location, and pathology features.

Tissue specimens were routinely processed and reviewed by an expert gastrointestinal pathologist at each participating center. Serrated lesions were classified as hyperplastic polyp, sessile serrated lesion (SSL), and traditional serrated adenoma (TSA), based on the current WHO classification criteria [7]. Cytological dysplasia among serrated polyps was analyzed both as presence/absence of dysplasia, as well as the presence of low grade and high grade dysplasia. Neoplastic extension vertically into the submucosal layer or beyond was classified as invasive cancer.

Outcome measures

Advanced adenoma was defined as an adenoma ≥ 10 mm in size, and/or with villous histology, and/or high grade dysplasia. Advanced serrated lesion was defined as those serrated lesions ≥ 10 mm and/or with dysplasia (including SSLs with high or low grade dysplasia and TSAs). Advanced neoplasia was defined as invasive CRC, or advanced adenoma, or advanced serrated lesion. Proximal lesions were defined as those located proximally to the splenic flexure.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Quantitative variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQRs), or means and SD; categorical variables are expressed as total number and frequencies (%). Quantitative variables were analyzed using Student's *t* test, and

qualitative variables were analyzed using the chi-squared test. Cumulative incidence of colorectal lesions was calculated by Kaplan–Meyer survival analysis. Survival curves were compared using Mantel–Haenszel (LogRank) test.

Univariable binary logistic regression was performed for selection of variables associated with the presence of advanced neoplasia. For multivariable logistic regression analyses, only candidate variables with *P* values of <0.05 on univariable analysis were used in the final Cox regression model. We included odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) to quantify the magnitude of the association.

RESULTS

Study population

A total of 296 patients who fulfilled SPS diagnostic criteria I and/or III were initially recruited, and 31 (10.5%) of them were referred for total colectomy at diagnosis (11 for CRC and 20 because of polyp burden). Of the remaining 265 patients, 152 underwent endoscopic surveillance 1–3 years after a prior successful clearing colonoscopy and were included in the main analysis of the study (**Fig. 1**).

Clinicopathological characteristics of the study population are summarized in **Table 1**.

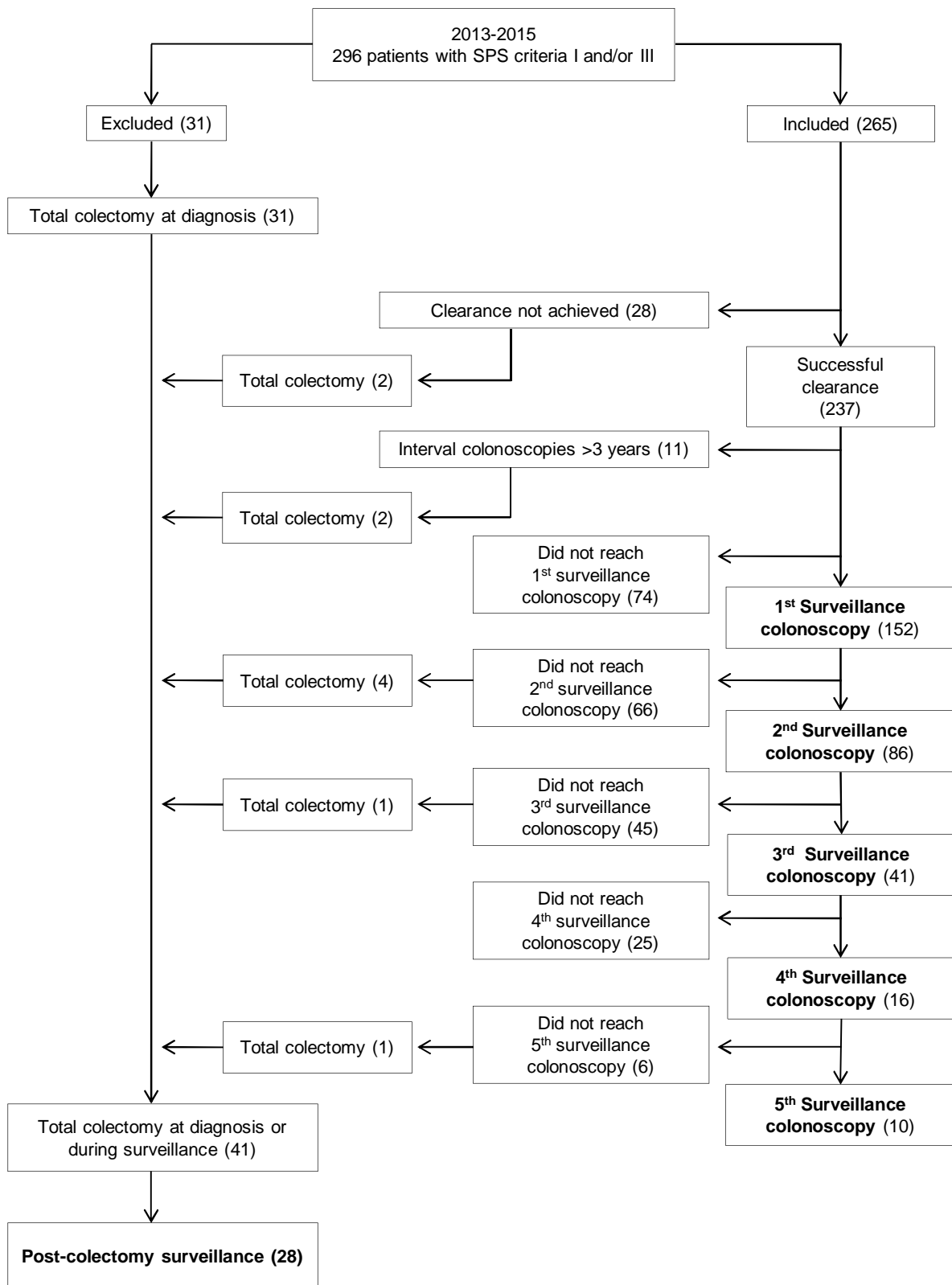


Fig. 1 Flow chart of patients during the study period. A total of 296 patients with serrated polyposis syndrome (SPS) were recruited. Patients with total colectomy at diagnosis ($n = 31$) were excluded from the main analysis and analyzed separately. The remaining 265 patients underwent clearing colonoscopy, which was successful in 237. A total of 152 patients underwent endoscopic surveillance at 1–3 years, and 41 patients from the whole cohort underwent total colectomy (31 at SPS diagnosis and 10 during follow-up). Post-colectomy surveillance was performed in 28 patients.

Table 1 Baseline characteristics of patients with serrated polyposis syndrome and at least one surveillance colonoscopy (n = 152).

Age at SPS diagnosis, mean (SD), years	55.8 (9.7)
Female, n (%)	67 (44.1)
First-degree relative with CRC, n (%)	52 (34.2)
First-degree relative with SPS, n (%)	7 (4.6)
WHO SPS classification*, n (%)	
I	37 (24.3)
III	76 (50)
I+III	39 (25.7)
Previous partial colonic surgery, n (%)	17 (11.2)
Right hemicolectomy	12 (70.6)
Left hemicolectomy	1 (5.9)
Sigmoidectomy	3 (17.6)
Lower anterior resection	1 (5.9)
Previous CRC, n (%)	14 (9.2)
Age at diagnosis, mean (SD), years	50.4 (11.6)
Proximal to splenic flexure, n (%)	9 (64.3)
Rectosigmoid, n (%)	5 (35.7)

SPS, serrated polyposis syndrome; CRC, colorectal cancer; WHO, World Health Organization.

*WHO criteria: (I) patients who fulfill criterion I alone; (III) patients who fulfill criterion III alone; (I+III): patients who fulfill both I and III criteria.

Regarding the colonic phenotype, 37 patients (24.3%) showed mainly large right-sided serrated lesions (i.e. criterion I), 76 (50%) presented numerous serrated lesions throughout the colorectum (i.e. criterion III), and 39 (25.7%) fulfilled both criteria I and III. Criterion III alone predominated among men (57.6% vs. 40.3%; $P = 0.03$) whereas women fulfilled more frequently both criteria I and III (35.8% vs. 17.6%; $P = 0.03$). There were no differences in age across all phenotypes (data not

shown). Characteristics of polyps resected prior to surveillance colonoscopies are described in **Supplementary Table e2** (available online). A total of 315 surveillance colonoscopies were performed, with a median of 2 (IQR 1–3) per patient, a median follow-up after clearing colonoscopy of 25.8 months (IQR 15.5–38.8), and a median interval of 13.4 months (IQR 11.9–17.4) between colonoscopies.

Characteristics of neoplasia identified during surveillance

During the study period, 2101 polyps were removed: 1472 hyperplastic polyps (70.1%), 350 SSLs (16.7%), 6 TSAs (0.3%), and 273 adenomas (13.0%; including 20 advanced adenomas [1.0%]). Overall, 14 patients (9.2%) presented at least one advanced adenoma, 47 (30.9%) one or more advanced serrated lesion, and 55 (36.2%) at least one advanced neoplasia.

The per-patient distribution of lesions at each surveillance colonoscopy is represented in **Table 3**. Interestingly, and considering that all patients underwent previous clearing colonoscopies, the proportion of patients with advanced adenoma, advanced serrated lesion, and advanced neoplasia did not vary substantially over time (*P* value not significant for all comparisons). The cumulative incidence of neoplasia is represented in **Fig. 2**. The 3-year cumulative incidences for advanced serrated lesions, advanced adenoma, and advanced neoplasia were 35.1% (95%CI 25.8–44.5), 12.8% (95%CI 5.6–20), and 42.0% (95%CI 32.4–51.7), respectively.

Table 3 Colorectal lesions identified during colonoscopy surveillance (per-patient analysis).

Colorectal lesions, n (%) ¹	Colonoscopies				
	First n = 152	Second n = 86	Third n = 41	Fourth n = 16	Fifth n = 10
Colorectal cancer	2 (1.3)	2 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sessile serrated lesion	37 (24.3)	18 (20.9)	9 (22.0)	5 (31.3)	6 (60.0)
Traditional serrated adenoma	0 (0)	2 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serrated lesion ≥10 mm	31 (20.4)	11 (12.8)	6 (14.6)	5 (31.3)	2 (20.0)
Proximal serrated lesion ²	85 (55.9)	44 (51.2)	18 (43.9)	9 (56.3)	6 (60.0)
Proximal sessile serrated lesion	27 (17.8)	15 (17.4)	5 (12.2)	4 (25.0)	4 (40.0)
Distal serrated lesion ³	108 (71.1)	63 (73.3)	24 (58.5)	12 (75.0)	8 (80.0)
Serrated lesion with dysplasia	4 (2.6)	4 (4.7)	2 (4.9)	2 (12.5)	2 (20.0)
Advanced serrated lesion ⁴	33 (21.7)	13 (15.1)	7 (17.1)	5 (31.3)	4 (40.0)
Advanced adenomas	9 (5.9)	2 (2.3)	2 (4.9)	1 (6.3)	1 (10.0)
Advanced neoplasia ⁵	39 (25.7)	16 (18.6)	9 (22.0)	5 (31.3)	4 (40.0)
Need for surgery ⁶	5 (3.3)	2 (2.3)	0 (0)	1 (6.3)	0 (0)

¹ Number and percentage of patients with lesions, including those detected at colonoscopy and colon specimen if surgery was needed.

² Proximal to splenic flexure.

³ Distal to transverse colon.

⁴ Serrated lesion with dysplasia and/or size >10 mm.

⁵ Colorectal cancer (CRC) or advanced serrated lesion or advanced adenoma.

⁶ Reason: CRC (n = 3), polyp burden (n = 5) or both (n = 1).

Four CRCs were detected during follow-up with a cumulative incidence of 3.1% (95%CI 0–6.9) and 6.4% (95%CI 0–13.6) at 3 and 5 years, respectively. Clinicopathological features are detailed in **Supplementary Table e4** (available online; data previously published) [14]. All CRCs were diagnosed during a surveillance colonoscopy in asymptomatic patients.

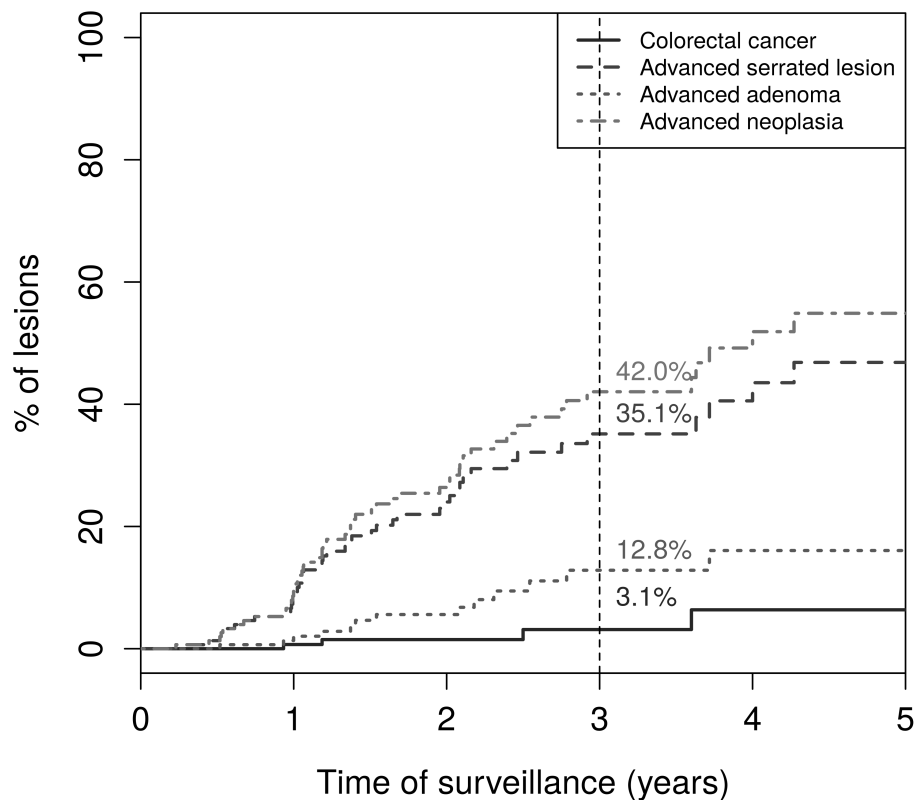


Fig. 2 Cumulative incidences of colorectal cancer, advanced serrated lesion, advanced adenoma, and advanced neoplasia during surveillance in patients with serrated polyposis syndrome. Percentages refer to cumulative incidence at 3 years. For the calculation of advanced neoplasia incidence, patients with more than one advanced synchronous lesion were counted only once.

Clinical management

During follow-up, 9 patients (5.9%) were referred for surgery for an invasive CRC (n = 3, 2%), the presence of unresectable polyps (n = 5, 3.3%) or both (n = 1, 0.7%). Segmental colectomy was performed in three patients for CRC (n = 1) and unresectable polyps (n = 2). Six individuals underwent a total colectomy (two for CRC, three for polyp burden, and one for both). Accordingly, most patients under surveillance (94.1%) could be managed endoscopically.

Risk factors for development of advanced neoplasia during surveillance

We first explored which clinicopathological variables were associated with development of advanced neoplasia during follow-up (**Table 5**). For this analysis, we considered polyps resected during the clearance phase (i.e. baseline). Univariable analysis showed that the simultaneous fulfillment of both criteria I and III ($P < 0.001$), the presence of serrated lesions ≥ 10 mm ($P = 0.003$), advanced serrated lesions ($P = 0.001$), and advanced neoplasia ($P = 0.02$) at baseline were significantly associated with the development of advanced neoplasia during surveillance. In contrast, the number of serrated lesions was inversely associated with advanced neoplasia ($P = 0.011$). Age, sex, smoking history, body mass index, family history of CRC, previous colonic surgery, and surveillance interval were not related to an increased risk of incident advanced neoplasia (**Table 5**).

We next carried out a multivariable logistic regression including those variables found to be significantly associated with incident advanced neoplasia, adjusting for sex and age (**Table 5**). Fulfillment of both criteria I and III (OR 1.85, 95%CI 1.03–3.33; $P = 0.04$) and presence of advanced serrated lesions at baseline (OR 2.62, 95%CI 1.18–5.81; $P = 0.02$) were independently associated with advanced neoplasia during follow-up. The 3-year cumulative incidence of advanced neoplasia was 61.2% (95%CI 44.6–77.8) in patients with both criteria I and III, and 34.3% (95%CI 22.8–45.8) in those fulfilling neither criterion I or III ($P < 0.001$) (**Fig. 3a**). The corresponding figures in patients with and without baseline advanced serrated lesions were 52.5% (95%CI 40.2–64.8) and 22.6% (95%CI 8.9–36.2), respectively ($P < 0.001$) (**Fig. 3b**).

Table 5 Risk factors for advanced neoplasia during surveillance in patients with serrated polyposis syndrome (univariable and multivariable – Cox-regression model – analysis).

Variable	Advanced neoplasia during surveillance Univariable analysis		<i>P</i> value	Risk of advanced neoplasia Multivariable analysis		
	No (n = 97)	Yes (n = 55)		Adjusted OR	95%CI	Adjusted <i>P</i> value
Age at SPS diagnosis, mean (SD), years	55.4 (10.4)	56.4 (8.4)	0.55	1.01	0.98–1.04	0.59
Female, n (%)	38 (39.2)	29 (52.7)	0.11	1.25	0.71–2.17	0.44
Body mass index >25 ¹ , n (%)	51 (70.8)	26 (72.2)	0.88			
Smoking history ² , n (%)	76 (80.0)	37 (72.5)	0.31			
First-degree relative with CRC, n (%)	38 (39.2)	14 (25.5)	0.09			
Fulfilment of criteria I + III, n (%)	13 (13.4)	26 (47.3)	<0.001	1.85	1.03–3.33	0.04
Previous partial colonic surgery, n (%)	10 (10.3)	7 (12.7)	0.65			
Previous CRC ³ , n (%)	8 (8.2)	6 (10.9)	0.59			
Interval between colonoscopies ≥24 months	22 (22.7)	10 (18.2)	0.51			
Number of serrated lesions ³ , mean (SD)	24.3 (15.6)	18.5 (11.7)	0.01	0.98	0.95–1.01	0.15
Serrated lesions ≥10 mm ³ , n (%)	50 (51.5)	42 (76.4)	0.003	1.44	0.48–4.32	0.52
Proximal serrated lesion ³ , n (%)	83 (85.6)	48 (87.3)	0.77			
Serrated lesion with dysplasia ³ , n (%)	21 (21.6)	14 (25.5)	0.59			
Advanced serrated lesion ³ , n (%)	56 (57.7)	46 (83.6)	0.001	2.62	1.18–5.81	0.02
Number of adenomas ³ , mean (SD)	3.6 (4.8)	3.3 (4)	0.68			
Advanced adenomas ³ , n (%)	43 (44.3)	18 (32.7)	0.23			
Advanced neoplasia ³ , n (%)	73 (75.3)	50 (90.9)	0.02	1.11	0.29–4.22	0.88

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SPS, serrated polyposis syndrome; CRC, colorectal cancer;

¹ 108 patients with available information.

² 146 patients with available information.

³ Lesions during the clearance phase.

Advanced serrated lesion: ≥10 mm and/or with cytological dysplasia (including sessile serrated lesion with high grade or low grade dysplasia and traditional serrated adenoma). Advanced adenoma: ≥10 mm and/or with villous histology and/or high grade dysplasia. Advanced neoplasia: invasive colorectal cancer, or advanced serrated lesion, or advanced adenoma.

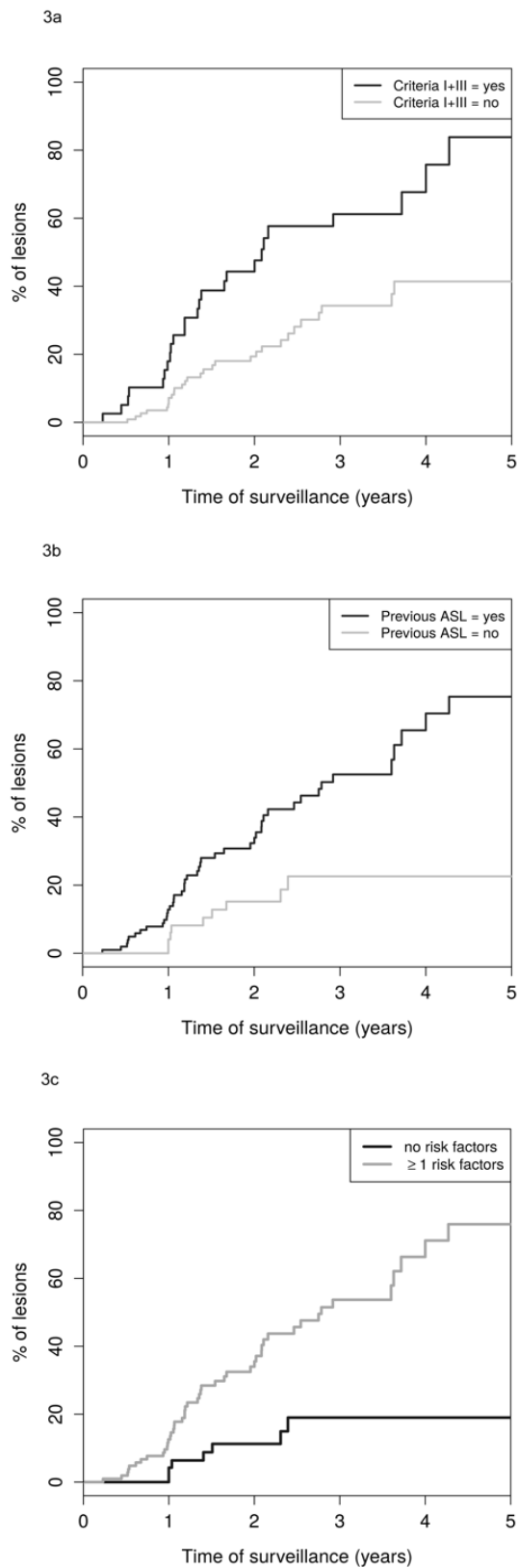


Fig. 3 Cumulative incidence of advanced neoplasia during surveillance in patients with serrated polyposis syndrome related to the presence or absence of risk factors. **a** Fulfillment of criteria I+III. **b** Previous advanced serrated lesions. **c** Combination of risk factors: “0”, neither fulfillment of criteria I+III nor previous advanced serrated lesion; and “1”, fulfillment of criteria I+III and/or previous advanced serrated lesion.

We next combined the two independent predictors to categorize patients with SPS into two categories: a) no risk factors and b) either of the two risk factors. We found that 3-year cumulative incidence of advanced neoplasia was 19% (95%CI 5.6–32.3) in patients with no risk factors, and 53.7% (95%CI 41.6–65.8) in patients either fulfilling both criteria I and III and/or having advanced serrated lesions at baseline (**Fig. 3c**).

Follow-up of rectum in individuals with total colectomy

A total of 41 patients (13.9%) from the whole cohort underwent total colectomy, 31 at SPS diagnosis and 10 during follow-up (**Fig. 1**). Data from post-colectomy surveillance were available for 28 (68.3%) of them and are represented in **Table 6**.

A total of 57 surveillance proctoscopies were performed, with a median of 2 (IQR 1–2) per patient, a median follow-up after colectomy of 25.1 months (IQR 17–40.5), and a median interval of 14.2 months (IQR 12–20.3) between proctoscopies (**Table 6**). Advanced serrated lesions and adenomas were found in four (14.3%) and two (7.1%) patients, respectively, and five patients (17.9%) developed advanced neoplasia. No rectal cancer was found during rectum surveillance.

Table 6 Follow-up proctoscopies in patients with total colectomy (n = 28).

Age at SPS diagnosis, mean (SD), years	56.0 (9.2)
Female, n (%)	16 (57.1)
WHO SPS classification, n (%)	
I	3 (10.7)
III	5 (17.9)
I+III	20 (71.4)
Total number of surveillance proctoscopies, n	57
Surveillance proctoscopies per patient, median (IQR)	2 (1–2)
Follow-up after colectomy, median (IQR), months	25.1 (17.0–40.5)
Interval between surveillance proctoscopies*, median (IQR), months	14.2 (12.0–20.3)
Polyps diagnosed during surveillance, n, median (IQR)	141, 4.5 (2.0–10)
Hyperplastic polyps	89, 2 (0.5–7.5)
Sessile serrated lesions	31, 0 (0–1)
Traditional serrated adenomas	2, 0 (0–0)
“Unclassifiable” serrated lesions	3, 0 (0–0)
Advanced adenomas	8, 0 (0–0)

SPS, serrated polyposis syndrome; WHO, World Health Organization; IQR, interquartile range.

*Refers to 17 patients with 2 or more surveillance proctoscopies.

Discussion

In this multicenter study, we determined the incidence of colorectal neoplasia in the largest cohort of patients with SPS with colonoscopy follow-up, and showed that up to 42.0% (95%CI 32.4–51.7) of patients developed advanced neoplasia at 3 years. Although the incidence of CRC was low (3.1%; 95%CI 0–6.9), we believe that our data clearly support the need for close endoscopic surveillance in patients with SPS. Interestingly, fulfillment of both criteria I and III, and the presence of

advanced serrated lesions at baseline were independently associated with advanced neoplasia during follow-up and could be used to tailor colonoscopy surveillance interval in patients with SPS. We also showed that the majority of patients could be managed endoscopically and that up to 18% of patients who underwent total colectomy developed advanced neoplasia in the retained rectum during follow-up.

The clinical importance and prevalence of SPS have been largely unrecognized because of inconsistency in detection and/or histopathological differentiation of serrated lesions. SPS diagnosis is often missed during a first colonoscopy and a significant proportion of patients are diagnosed during follow-up [6,9,17]. In a recent study, we estimated the incremental rate of SPS diagnosis after a reassessment colonoscopy in patients with proximal serrated lesions on their baseline colonoscopy in a FIT-based CRC screening program [8]. During reassessment colonoscopy within 1 year, a tripling of the total number of SPS diagnoses was found. Indeed, in our FIT-based screening cohort, 1 out of 111 individuals was diagnosed with SPS (0.9%).

As current guidelines advise 1-year endoscopic surveillance, SPS has become a significant burden in terms of surveillance colonoscopy. However, owing to a shortage of prospective data, the optimal surveillance approach remains largely unknown. Our results showed that, although the risk of CRC was low, up to 42.0% of patients developed advanced neoplasia within 3 years, which clearly justifies close endoscopic surveillance. The risk of advanced neoplasia during follow-up differs according to certain predictors at the moment of diagnosis. Indeed, the presence of a more severe phenotype (fulfillment of criteria I and III, or presence of advanced serrated lesions at diagnosis) almost tripled the risk of development of advanced neoplasia during follow-up. These “high risk” predictors are in agreement with the

ones identified in the two largest cohorts of patients with SPS [14,15]. Accordingly, we believe that prolonged surveillance intervals (i.e. 2 years) in patients without risk factors could help to improve efficiency of our endoscopy units with no impact on CRC incidence. An international multicenter and prospective study focused on evaluating the effectiveness of a personalized endoscopic surveillance protocol for patients with SPS is currently ongoing. The introduction of a personalized protocol will overcome both over- as well as undertreatment of patients with SPS.

We demonstrated that the great majority of patient with SPS in whom a clearing colonoscopy is successful can be managed endoscopically (94%), and that a minority of patients requires surgery due to CRC or polyp burden. Accordingly, the strategy of clearing all relevant lesions (polyps >3 mm) before starting surveillance, and leaving small serrated polyp in situ has become the standard strategy in these patients. We have described, for the first time, the incidence of neoplasia in the retained rectum when total colectomy is performed. We found that within a 2-year period, up to 18% of patients developed an advanced neoplasia in the rectum, although no CRC was found. Moreover, we should keep in mind that 50% of CRCs diagnosed in patients with SPS are located in the rectosigmoid [14,15]. Accordingly, our results clearly argue for endoscopic surveillance in patients who undergo surgery.

We consider relevant the fact that even though a successful clearing colonoscopy was performed by an expert endoscopist in all cases before starting surveillance, up to 25.7% of patients presented one or more advanced neoplasia in the subsequent examination, and that this significant proportion was relatively constant during follow-up. Our results are somewhat consistent with a previous prospective study by Hazewinkel et al. [16]. In that study, the proportion of patients with at least one serrated lesion ≥ 10 mm in the first surveillance colonoscopy was 11%, compared

with 20.4% in our cohort. More importantly, neither of the studies showed relevant changes during follow-up. There are several explanations for this observation. First, serrated lesion detection rate varies widely between endoscopists and centers [18,19], and serrated lesion miss rate with high definition white light endoscopy can be as high as 20%, as shown in a recent back-to-back study performed by our group [20]. Second, there was no routine assessment to determine whether resection of each serrated lesion was complete; incomplete excision has been described in up to 31% of SSLs, even under trial conditions [21]. It is well known that these two factors are directly related to interval CRC [22], so we consider that high quality colonoscopy, perhaps with ancillary techniques such as chromoendoscopy, should be performed in patients with SPS in order not to miss clinically relevant lesions.

We believe our study has several strengths. First, the study included one of the largest cohorts of patients with SPS from a nationwide multicenter study with prospective follow-up. The results of the present work complement the evidence previously published by our group [14], including the incidence of not only CRC but also advanced colorectal neoplasia during surveillance. The policy implication of our study argues for the need for close endoscopic surveillance in patients with SPS, and for a personalized interval in patients with SPS based on endoscopic and histopathology factors. Second, comprehensive endoscopic and pathological information was gathered from a research network of centers experienced in the management of patients with SPS. Finally, we reported, for the first time, data on the incidence of neoplasia in the retained rectum of patients with SPS who underwent total colectomy.

Nevertheless, several potential limitations should also be acknowledged. First, as a retrospective study, selection biases could have influenced the results. Complete

polyp resection was not routinely and formally assessed, and polypectomy technique could be variable among endoscopists. Despite these limitations, the retrospective and multicenter design of our study probably reflects the usual clinical practice. Second, centralized review of the pathological specimens was not performed. Accordingly, histological interpretation of serrated lesions could be heterogeneous between centers. To overcome the limitation of misclassification of serrated lesions (especially SSL vs. hyperplastic polyps), we defined advanced serrated lesions as any kind of serrated lesion ≥ 10 mm and/or the presence of dysplasia, in line with the most recent European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline for post-polypectomy surveillance after the resection of serrated lesions [23]. Third, we included patients with previous colorectal surgery in the analysis. Although it could be argued that these patients could carry a higher risk, univariable analysis did not support this hypothesis, and the overall results would remain unaltered after excluding them. Finally, although we included patients with a surveillance colonoscopy performed during a period of 1–3 years (which is longer than the current annual recommendation), the median interval between colonoscopies was 13.4 months (IQR 11.9–17.4), and only a minority of patients had an interval longer than 30 months (13/152).

In conclusion, we have provided evidence that patients with SPS are at high risk of advanced neoplasia and therefore the recommendation for close endoscopic surveillance is warranted. Our results suggest that the risk of advanced neoplasia during colonoscopy follow-up can be stratified based on endoscopic and histopathology factors. Fulfillment of both criteria I and III, and the presence of advanced serrated lesions at baseline were independently associated with advanced neoplasia during follow-up and these risk factors could be used to tailor colonoscopy surveillance interval in patients with SPS. Furthermore, we showed that the risk of

advanced neoplasia in the retained rectum in patients with SPS who underwent a total colectomy was up to 18%. Ongoing research is focused on the feasibility of personalized surveillance for patients with SPS, in order to decrease patient burden as well as the number of colonoscopy interval CRCs.

Acknowledgment

This work was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (PI 12/01481; PI13/00719; PI16/00766). This work was co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF). Una manera de hacer Europa, Beca Gonzalo Miño of the Asociación Española de Gastroenterología, Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2014-54453-R), Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (GCB13131592CAST), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2014 SGR 135), and Xarxa de Bancs de Tumors de Catalunya (XBTC). CIBEREHD is funded by the Instituto de Salud Carlos III. The funding sources had no involvement in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Competing interests: None.

References

- 1 Lage P, Cravo M, Sousa R et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1779–1784
- 2 Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E et al. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006; 38: 266–270
- 3 Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010; 59: 1094–1100
- 4 Kalady MF, Jarrar A, Leach B et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 164–170
- 5 Navarro M, González S, Iglesias S et al. [Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic diversity and association to colorectal cancer]. [Article in Spanish.] *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 62–66
- 6 Edelstein DL, Axilbund JE, Hyland LM et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* 2013; 62: 404–408
- 7 Snover DC, Ahnen D, Burt R et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ('hyperplastic') polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al., eds. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010; 160–165

- 8 Rivero-Sánchez L, López-Ceron M, Carballal S et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy* 2017; 49: 44–53
- 9 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
- 10 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: 844–857
- 11 Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2012–2018
- 12 Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2101–2104
- 13 Chow E, Lipton L, Lynch E et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006; 131: 30–39
- 14 Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016; 65: 1829–1837

- 15 IJspeert JEG, Rana SAQ, Atkinson NSS et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* 2017; 66: 278–284
- 16 Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, Van Eeden S et al. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2014; 147: 88–95
- 17 Vemulapalli KC, Rex DK. Failure to recognize serrated polyposis syndrome in a cohort with large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1206–1210
- 18 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
- 19 Payne SR, Church TR, Wandell M et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1119–1126
- 20 López-Vicente J, Rodríguez Alcalde D, Villalba HL et al. Usefulness of panchroendoscopy with indigo carmine for the detection of polyps in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: AB373 – AB374
- 21 Pohl H, Srivastava A, Bensen SP et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy – Results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74–80

- 22 Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2014; 63: 949–956
- 23 Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851

Artículo 2 Long-term incidence of advanced colorectal neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome: experience in a single academic centre

Aunque tras su descripción se consideraba que el SPS era una condición rara, estudios recientes han puesto de manifiesto que es la poliposis de colon más frecuente. Igualmente, pese a que las primeras series de casos describieron un riesgo de CCR de hasta el 70% en estos pacientes, trabajos realizados en los últimos años lo han establecido entre el 15,8% y el 29,3%, demostrándose que su incidencia bajo un adecuado seguimiento endoscópico está sólo ligeramente aumentada. Es más, se ha comprobado que la aplicación de un protocolo de seguimiento con colonoscopia cada uno o dos años según las características de los pólipos extirpados en la previa es eficaz para mantener una baja incidencia de CCR sin aumentar el riesgo de NA, tampoco en los individuos asignados a intervalos de dos años.

No obstante, la historia natural del SPS no está bien definida ya que muy pocos trabajos lo han investigado a largo plazo, por lo que es necesario un conocimiento más preciso de su comportamiento con el fin de reducir la carga que supone su seguimiento en las Unidades de Endoscopia sin disminuir la eficacia de la vigilancia. Con ese objetivo, analizamos 129 sujetos seguidos en nuestro centro que cumplían los criterios 1 y/o 3 de la OMS (2010) para SPS, de los cuales 11 (8,5%) presentaron CCR antes de empezar la vigilancia endoscópica. Tras el “clearance”, 109 de ellos comenzaron seguimiento con colonoscopia cada 1–3 años, siendo el criterio 3 el más frecuente (56%), seguido de la combinación de 1+3 (27,5%); los hombres predominaban en el primer grupo (75 vs. 35,8%) y las mujeres en el segundo (39,6 vs. 16,1%, $P<0.001$).

La mediana de seguimiento después del “clearance” fue de 5 años (rango intercuartílico 3,3–7,2), realizando un total de 342 colonoscopias de vigilancia con una mediana de 3 (rango intercuartílico 2–4) por paciente. En ellas, extirpamos 2097 pólipos: 1718 PH (81,9%), 57 LSS (2,7%) y 322 adenomas (15,4%) –sólo 8 avanzados (0,4%)–, no diagnosticando ningún CCR invasivo pese a que la mediana entre colonoscopias fue de 1,8 años.

Pacientes con algún/a, n (%)	1° n=109	2° n=98	3° n=91	4° n=79	5° n=60	6° n=47	7° n=36	8° n=24	9° n=16	10° n=7
CCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CCR intramucoso sobre adenoma	0	0	0	1 (1,3)	0	0	0	0	0	0
PS ≥10 mm	7 (6,4)	4 (4,1)	3 (3,3)	3 (3,8)	3 (5)	1 (2,1)	0	0	0	0
PS con displasia	0	0	0	0	0	1 (2,1)	1 (2,8)	0	1 (6,3)	0
PS avanzado	7 (6,4)	4 (4,1)	3 (3,3)	3 (3,8)	3 (5)	2 (4,3)	1 (2,8)	0	1 (6,3)	0
Adenoma avanzado	2 (1,8)	0	4 (4,4)	1 (1,3)	0	0	0	0	0	0
Neoplasia avanzada	9 (8,3)	4 (4,1)	6 (6,6)	4 (5,1)	3 (5)	2 (4,3)	1 (2,8)	0	1 (6,3)	0

PS avanzado: displasia y/o ≥10 mm. Adenoma avanzado: componente vellosa, displasia de algo grado y/o ≥10 mm. Neoplasia avanzada: PS avanzado, adenoma avanzado y/o CCR.

Tabla 2. Hallazgos anuales durante el seguimiento endoscópico (análisis por paciente). Se omiten los últimos 5 años de vigilancia.

La incidencia acumulada a 5 años de PS avanzados, adenomas avanzados y NA fue del 17,2% (IC 95% 9,4–25), 6,8% (IC 95% 1,5–12,1) y 21,6% (IC 95% 13,1–30,1), respectivamente. Sin embargo, al estratificar esta incidencia en función de los criterios de 2010 de la OMS, observamos que para NA fue del 5,6%, 10,8% y 50,8% según los pacientes cumplieran los criterios 1, 3, y ambos, respectivamente (P<0,001).

Sólo uno de los 109 pacientes en seguimiento requirió cirugía, una resección ileocecal en el cuarto año de vigilancia por un carcinoma intramucoso (pTis) sobre un

adenoma irreseccable, mientras que pudimos manejar endoscópicamente los 108 restantes (99,1%).

También analizamos por separado siete casos que fueron excluidos del análisis principal por haber superado el intervalo de tiempo máximo entre colonoscopias de vigilancia, en la mayor parte de casos entre el “clearance” y la primera de seguimiento (con una mediana entre ambas de 4,5 años). Todos estos pacientes cumplían el criterio 3 de la OMS y ninguno había presentado CCR ni había requerido cirugía previamente. En 18 colonoscopias y con una mediana de seguimiento de 6,9 años, los únicos hallazgos relevantes fueron dos adenomas avanzados.

Así pues, con este estudio confirmamos que la incidencia de CCR en pacientes con SPS es muy baja también a largo plazo si se realiza una adecuada vigilancia endoscópica, y que la inmensa mayoría de ellos pueden ser manejados endoscópicamente tras el “clearance”. Además, nuestros resultados sugieren que los sujetos que sólo cumplen el criterio 3 (2010) de la OMS –que es la única variable que se ha asociado repetidamente con un menor riesgo de CCR y de NA en distintas investigaciones– podrían beneficiarse de un nuevo aumento del intervalo entre colonoscopias de seguimiento, a tres o incluso más años.

Article

Long-Term Incidence of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients with Serrated Polyposis Syndrome: Experience in a Single Academic Centre

Daniel Rodríguez-Alcalde ^{1,*}, Guillermo Castillo-López ¹, Jorge López-Vicente ¹, Luis Hernández ^{1,2}, Mercedes Lumbreras-Cabrera ¹ and Diego Moreno-Sánchez ¹

¹ Digestive Disease Section, Hospital Universitario de Móstoles, 28935 Móstoles, Spain; guillermo.castillo@salud.madrid.org (G.C.-L.); jlvicente@salud.madrid.org (J.L.-V.); lhernandezvi@saludcastillayleon.es (L.H.); mercedes.lumbreras@salud.madrid.org (M.L.-C.); dmorenos@salud.madrid.org (D.M.-S.)

² Digestive Disease Section, Hospital Santos Reyes, 09400 Aranda de Duero, Spain

* Correspondence: drodriguez@salud.madrid.org; Tel.: +34-91-6648711

Simple Summary: Serrated polyposis syndrome is characterized by the development of large and/or multiple serrated polyps throughout the colorectum and is associated with an increased risk of colorectal cancer (CRC). Even though CRC incidence is low under adequate endoscopic follow-up, a substantial risk of advanced neoplasia (AN) has been described. Nevertheless, very few studies have focused on long-term surveillance. The main aim of this study was to evaluate the incidence of AN in a single-centre cohort followed over 10 years. Within endoscopic surveillance we did not find any CRC and we observed that five-year cumulative incidences of AN were much lower than in other studies. However, a significant reduction of these incidences during follow-up was not proven. Individuals at higher risk of AN were those who fulfilled both 2010 WHO criteria I and III. Our results suggest that at least patients at lower risk might benefit from the extension of surveillance intervals.

Abstract: Serrated polyposis syndrome (SPS) implies a slightly elevated risk of colorectal cancer (CRC) during endoscopic follow-up, but its natural course is still not well known. The main objective of this study was to describe the long-term risk of developing advanced neoplasia (AN) in these patients. Until October 2020, individuals who fulfilled 2010 WHO criteria I and/or III for SPS were retrospectively recruited. We selected those under endoscopic surveillance after resection of all lesions >3 mm in a high-quality colonoscopy. We excluded patients with total colectomy at diagnosis and those with any interval between colonoscopies >3.5 years. We defined AN as advanced serrated polyp (≥ 10 mm and/or with dysplasia), advanced adenoma, or CRC. In 109 patients, 342 colonoscopies were performed (median = 3, median interval = 1.8 years) during a median follow-up after colonic clearance of 5.0 years. Five-year cumulative incidences of AN were 21.6% globally, and 5.6%, 10.8%, and 50.8% in patients who fulfilled criterion I, III, and both, respectively ($p < 0.001$). No CRC was diagnosed and only 1 (0.9%) patient underwent surgery. In conclusion, cumulative incidences of AN could be lower than previously described, at least in patients who fulfil the 2010 WHO criterion III alone. Therefore, low-risk individuals might benefit from less stringent surveillance.

Keywords: serrated polyposis syndrome; colorectal cancer; advanced colorectal neoplasia; serrated polyp



Citation: Rodríguez-Alcalde, D.; Castillo-López, G.; López-Vicente, J.; Hernández, L.; Lumbreras-Cabrera, M.; Moreno-Sánchez, D. Long-Term Incidence of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients with Serrated Polyposis Syndrome: Experience in a Single Academic Centre. *Cancers* **2021**, *13*, 1066. <https://doi.org/10.3390/cancers13051066>

Academic Editor: Viviana Bazan

Received: 31 January 2021

Accepted: 24 February 2021

Published: 3 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Serrated polyposis syndrome (SPS) is a condition characterized by the development of large and/or multiple serrated polyps (SPs) in the colon and rectum, which implies a higher risk of colorectal cancer (CRC) compared to the average-risk population [1–6].

In 2010 the World Health Organization (WHO) defined SPS based on the compliance of at least one of these criteria: (I) the presence of ≥ 5 SPs proximal to the sigmoid colon, with two or more being ≥ 10 mm in size; (II) the presence of any number of SPs occurring proximal to the sigmoid colon in a patient with a first-degree relative with SPS; and (III) the presence of more than 20 SPs spread throughout the colon [7]. These criteria were updated by the WHO in 2019: (I) the presence of ≥ 5 SPs proximal to the rectum, all ≥ 5 mm in size, with two or more being ≥ 10 mm in size; and (II) the presence of more than 20 SPs of any size spread throughout the colon, with ≥ 5 proximal to the rectum [8]. Previously considered rare [9–11], SPS has recently appeared as the most frequent colorectal polyposis syndrome. In the UK in a guaiac faecal occult blood test-based CRC screening program its prevalence was reported between 0.03% and 0.66%, whereas in colonoscopy-based programs it ranged from 0.1 to 0.4% [12,13]. Furthermore, Rivero-Sánchez et al. showed that, in a faecal immunochemical test (FIT)-based program, its prevalence rises up to 0.9% after one-year reassessment colonoscopy in patients with proximal SPs [14].

Initial small case series reported the lifetime CRC risk in individuals with SPS to be as high as 43–70% [9,10,15,16], which is very likely due to ascertainment bias. Therefore, in the absence of high-quality evidence, some authors recommended endoscopic surveillance every 1–3 years [17–19] and, in 2012, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer advised an annual colonoscopy for all patients with SPS [20]. However, two large cohort studies published in the last years have estimated much lower CRC risks in these patients, at levels of 15.8% and 29.3% respectively [21,22]. Beside this, once colonic clearance is achieved and under adequate endoscopic surveillance, CRC risk seems to be only slightly elevated. Two retrospective studies showed five-year cumulative incidences of 6.4% and 7% respectively [6,23] and no CRC was diagnosed in a prospective protocol with annual colonoscopy [24]. These studies have also shown that the risk of CRC and advanced neoplasia (AN) depends on endoscopic and pathological variables (proximal sessile serrated lesions, SPs with cytological dysplasia, advanced adenomas, advanced SPs at baseline, fulfilment of both WHO criteria I and III, etc.), and thus follow-up could be personalized according to individual risk. Recently, Bleijenberg et al. conducted a prospective surveillance protocol with an interval between colonoscopies of either one or two years depending on polyp burden, observing a low incidence of CRC and that the risk of AN was not increased in individuals recommended a two-year interval [25]. Based on all these findings, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) now recommends endoscopic surveillance of SPS every one or two years [26], using the same criteria described by Bleijenberg et al. However, the natural course of this syndrome is still not well known because very few studies have focused on long-term follow-up. This makes necessary a more precise knowledge of the disease to better stratify patients according to their actual risk. This would help to minimize interval CRC and to reduce the colonoscopy burden that SPS represents nowadays, as a result of its relatively high prevalence and the intensive endoscopic follow-up advised.

Our group recently published a large multicentre study, with a median follow-up after clearing colonoscopy of 2.2 years, observing a three-year cumulative incidence of AN of 42.0% [23]. We analyse here the subgroup of patients followed in the Hospital Universitario de Móstoles, diagnosed according to 2010 WHO criteria for SPS and enrolled using the same principles as the aforementioned work [23]. This study aimed to describe the incidence of advanced colorectal neoplasia in patients with SPS within a much longer surveillance period, and their management in a single academic hospital.

2. Results

We recruited a total of 129 patients who fulfilled the 2010 WHO I and/or III criteria for SPS. Sixty (46.5%) of them were female and the mean age at SPS diagnosis was 59.9 years (SD = 9.1). One hundred and twelve (86.8%) had a smoking history—54 active and 58 prior to recruitment—and the mean body mass index was 27.9 (SD = 5.0), with 93 (72.1%) overweight/obese patients.

In the whole cohort 11 colorectal cancers (8.5%) were diagnosed, all of them before starting endoscopic surveillance, and only two since 2014. They were more frequent in men ($n = 9$; 81.8%) and detected at a mean age of 59.8 years ($SD = 5.8$). Regarding SPS phenotype, 1 (9.1%), 4 (36.4%), and 6 (54.5%) of these patients fulfilled criterion I, III, and both, respectively. Two out of 129 (1.6%) patients underwent total colectomy at SPS diagnosis, one due to CRC and the other because of severe polyposis.

One hundred and nine individuals started endoscopic surveillance every 1–3 years after a successful colonic clearance and were included in the primary analysis of the study (Figure 1). Baseline characteristics of the population under follow-up are detailed in Table 1. Nine (8.3%) of these patients had a partial colonic resection before entering surveillance, eight because of CRC and one due to unresectable polyps; the remaining CRC was treated endoscopically, since it was a T1 in a pedunculated adenoma fulfilling all favourable histological criteria. There was no statistical association between age at SPS diagnosis and colonic phenotype. As regards gender, men fulfilled more frequently criterion III (75.0 vs. 35.8%) whereas criteria I and I + III predominated among women (24.5 vs. 8.9% and 39.6 vs. 16.1%, respectively; $p < 0.001$).

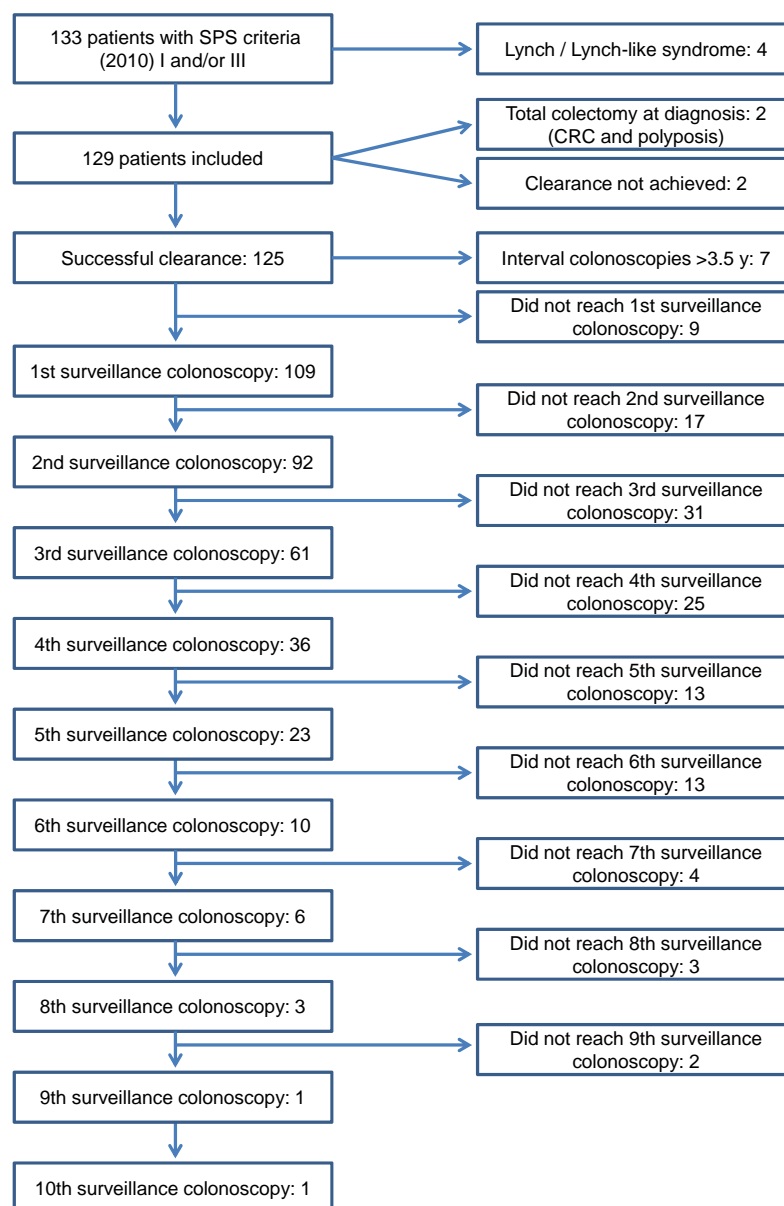


Figure 1. Flow chart of patients during the study period.

Table 1. Baseline characteristics of patients with SPS included in the surveillance ($n = 109$).

Demographic and Clinical Features	Values
Female, number (%)	53 (48.6)
Age at SPS diagnosis: years, mean (SD)	59.4 (8.9)
First degree relative with CRC, number (%)	42 * (38.5)
WHO SPS 2010 classification, number (%)	
I	18 (16.5)
III	61 (56.0)
I + III	30 (27.5)
Previous partial colonic surgery, number (%)	9 (8.3)
Appendectomy	1 (11.1)
Right hemicolectomy	4 (44.4)
Left hemicolectomy	1 (11.1)
Sigmoidectomy	1 (11.1)
Lower anterior resection	2 (22.2)
Previous CRC, number (%)	9 (8.3)
Age at diagnosis: years, mean (SD)	59.4 (6.2)
Proximal to splenic flexure, number	4
Descending colon, number	0
Rectosigmoid, number	5

* 7 of them <50 years old.

We performed a total of 342 surveillance colonoscopies with a median follow-up after clearance of 5.0 years (IQR = 3.3–7.2), resecting 2097 polyps—most of them hyperplastic (Table 2).

Table 2. Surveillance colonoscopies ($n = 109$).

Colonoscopies and Polyps	Values
Total number of surveillance colonoscopies	342
Surveillance colonoscopies per patient: median (IQR)	3 (2–4)
Follow-up after clearing colonoscopy: years, median (IQR)	5.0 (3.3–7.2)
Interval between surveillance colonoscopies ¹ : years, median (IQR)	1.8 (1.6–2.1)
Polyps resected during surveillance: total number, median per patient (IQR)	2097, 14.0 (7.0–27.5)
Hyperplastic polyps: total number, median per patient (IQR)	1718, 11.0 (4.5–24.0)
Sessile serrated lesions: total number, median per patient (IQR)	57, 0 (0–0)
Traditional serrated adenomas: total number, median per patient (IQR)	0, 0 (0–0)
Adenomas ² : total number, median per patient (IQR)	322, 2.0 (0–4.0)

¹ Refers to 92 patients with two or more surveillance colonoscopies. ² 8 advanced.

Eighteen (16.5%), 6 (5.5%), and 22 (20.2%) patients presented one or more advanced SPs, advanced adenoma, and AN during endoscopic surveillance, respectively, and no incident CRC was diagnosed. The per-patient incidence of lesions at each year of follow-up is shown in Table 3.

Regarding advanced SPs and AN, there seems to be a slight trend to decrease with time, but no statistical significance was reached in either case. The five-year cumulative incidences for advanced SP, advanced adenoma, and AN were 17.2%, 6.8%, and 21.6%, respectively (Table 4 and Figure 2). Finally, the five-year cumulative incidence specifically for AN according to WHO criteria was 5.6%, 10.8%, or 50.8% in patients who fulfilled criterion I, III, and both, respectively ($p < 0.001$) (Figure 3).

Table 3. Findings in surveillance colonoscopies (per-patient analysis).

Patients with Any, n (%)	Years of Surveillance														
	1st n = 109	2nd n = 98	3rd n = 91	4th n = 79	5th n = 60	6th n = 47	7th n = 36	8th n = 24	9th n = 16	10th n = 7	11th n = 3	12th n = 2	13th n = 2	14th n = 1	15th n = 1
CRC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intramucosal CRC on adenoma	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSL	9 (8.3)	4 (4.1)	1 (1.1)	1 (1.3)	5 (8.3)	6 (12.8)	1 (2.8)	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0
TSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SP ≥ 10 mm	7 (6.4)	4 (4.1)	3 (3.3)	3 (3.8)	3 (5.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Distal * SP	51 (46.8)	64 (65.3)	38 (41.8)	31 (39.2)	33 (55.0)	21 (44.7)	15 (41.7)	9 (37.5)	9 (56.3)	3 (42.9)	2 (66.7)	1 (50)	2 (100)	0	1 (100)
Proximal SP	39 (35.8)	35 (35.7)	20 (22.0)	17 (21.5)	19 (31.7)	14 (29.8)	4 (11.1)	4 (16.7)	8 (50.0)	1 (14.3)	0	1 (50)	1 (50)	0	0
Proximal SSL	9 (8.3)	2 (2.0)	0	1 (1.3)	4 (6.7)	6 (12.8)	0	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0
SP with dysplasia	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.8)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Advanced SP	7 (6.4)	4 (4.1)	3 (3.3)	3 (3.8)	3 (5.0)	2 (4.3)	1 (2.8)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Advanced adenoma	2 (1.8)	0	4 (4.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Advanced neoplasia	9 (8.3)	4 (4.1)	6 (6.6)	4 (5.1)	3 (5.0)	2 (4.3)	1 (2.8)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Need for surgery **	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* Distal to splenic flexure; ** Due to polyps.

Table 4. Cumulative incidence of lesions during follow-up.

Lesion	Three Years	Five Years
CRC	0%	0%
Intramucosal CRC on adenoma	0%	1.3% (95%CI 0–3.9)
SSL	12.9% (95%CI 6.3–19.5)	16.1% (95%CI 8.4–23.8)
TSA	0%	0%
SP ≥ 10 mm	12.1% (95%CI 5.6–18.5)	17.2% (95%CI 9.4–25.0)
Proximal SP	66.5% (95%CI 57.2–75.8)	78.5% (95%CI 70.0–87.0)
Proximal SSL	10.7% (95%CI 4.7–16.8)	13.9% (95%CI 6.6–21.1)
SP with dysplasia	0%	0%
Advanced SP	12.1% (95%CI 5.6–18.5)	17.2% (95%CI 9.4–25.0)
Advanced adenoma	4.2% (95%CI 0.2–8.3)	6.8% (95%CI 1.5–12.1)
Advanced neoplasia:		
Global	15.2% (95%CI 8.1–22.3)	21.6% (95%CI 13.1–30.1)
Criterion I (n = 18)	5.6% (95%CI 0–16.1)	5.6% (95%CI 0–16.1)
Criterion III (n = 61)	5.2% (95%CI 0–10.9)	10.8% (95%CI 2.7–19.0)
Criteria I+III (n = 30)	40.4% (95%CI 21.8–59.0)	50.8% (95%CI 30.6–71.1)

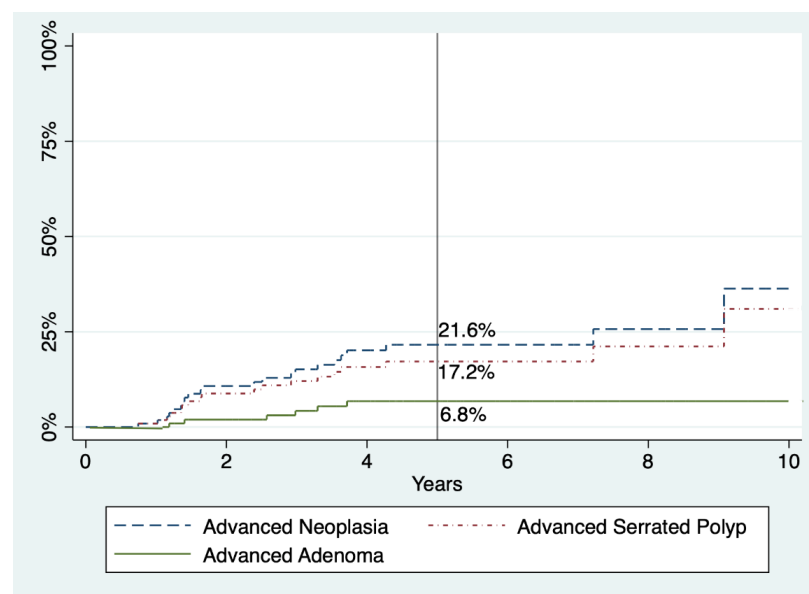


Figure 2. Cumulative incidences of advanced adenoma, advanced serrated polyp, and advanced neoplasia within follow-up in patients with SPS. Percentages refer to cumulative incidence at five years.

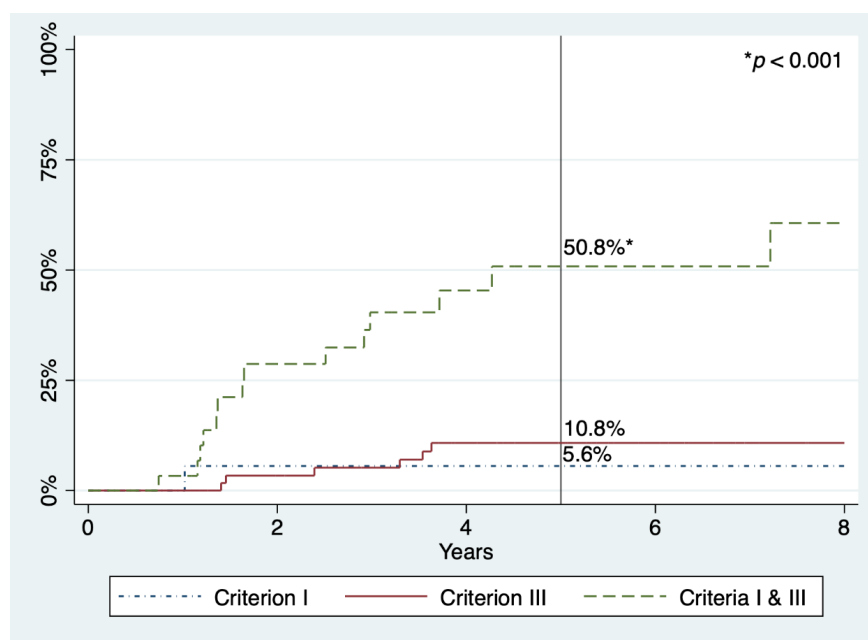


Figure 3. Cumulative incidences of advanced neoplasia within follow-up in patients with SPS, according to 2010 WHO criteria. Percentages refer to cumulative incidence at five years.

From the total of 109 patients, only 1 (0.9%) required surgery (ileo-caecal resection) at his 4th year of surveillance, due to an unresectable adenoma harbouring an intramucosal carcinoma (pTis). The subject fulfilled both 2010 WHO criteria I and III, having had advanced SPs before starting surveillance with the previous colonoscopy performed 13.6 months before, being complete and well prepared. The other 108 (99.1%) patients were managed endoscopically.

Seven patients were excluded due to any interval between colonoscopies of over 42 months. They all fulfilled WHO criterion III and there were neither prior occurrences of CRC nor colonic surgery. In 6 out of the 7, the delay was between the clearance and the first surveillance colonoscopy (median 4.5 years, IQR = 4.1–5.4) and in the other one between the 2nd and the 3rd. Eighteen colonoscopies were performed, with a median of two per patient (IQR = 1–4) and a median follow-up of 6.9 years (IQR = 5.8–9.6). Two advanced adenomas were resected at 5.3 and 6.8 years of follow-up, whereas neither CRC nor advanced SPs were found. We could manage all of these seven patients endoscopically.

3. Discussion

In this report, we present the results of surveillance of a large cohort of patients with SPS in a single centre. As far as we know, this is the study with the longest follow-up after colonic clearance, with some patients having been under surveillance since 2008. During a median of 5.0 years, we observed that 21.6% of patients developed AN at five years, whereas in our multicentre retrospective study—with a median follow-up of 2.2 years—this risk was over 50% [23]. The only prospective research that described explicitly the cumulative incidence of AN, including 271 patients followed for a median of 3.6 years, found it to be 44.0% at five years [25]. We also noticed that this risk was significantly higher in patients who fulfilled both 2010 WHO criteria I and III compared to those who met criterion I or III alone (50.8%, 5.6%, and 10.8%, respectively), which is consistent with previous studies [23,25]. However, there were few patients who only met criterion I in our cohort, thus their actual risk could have been underestimated.

The median interval between follow-up colonoscopies was 1.8 years as a result of the introduction in our centre of the personalized surveillance protocol proposed by Bleijenberg et al., compared to the 1.1 years in our previous work. Even so, the incidence of AN each year ranges from 0 to 8.3%. Looking closely at the per-patient incidence of

advanced SPs and AN each year of surveillance (Table 3), we observed that, although not statistically significant, there seems to be a small tendency of a decrease over time. In fact, acknowledging the relatively few remaining patients at that point, we only diagnosed one AN within the 8th and the 15th year of follow-up. This trend was also described in the aforementioned personalized follow-up protocol. Furthermore, that study showed that individuals with prior surveillance colonoscopies had a lower risk of developing AN during the study than those who started endoscopic follow-up within the protocol (HR 0.64, 95%CI 0.41–0.99; $p = 0.047$) [25]. Conversely, other works reported a relatively constant incidence of AN during endoscopic surveillance, and we tried to explain the possible reasons elsewhere [23,24,27]. We speculate whether the absence of statistical significance in our curves might be due to the low incidence of advanced lesions since the beginning of surveillance, in contrast to prior studies, or to the lack of statistical power because of an insufficient number of participants.

We diagnosed CRC in a total of 11 patients in our initial group of 129, with only two of these occurring after 2014. This represents an 8.5% of our whole cohort, whereas other large studies reported figures ranging from 15.8% to 36.7% [21,22,25,27]. In any case, all reports demonstrated that the vast majority of CRC was diagnosed before or at the moment of SPS diagnosis. Interestingly, we did not find any invasive CRC during surveillance, and the most advanced lesion we diagnosed was an intramucosal carcinoma (pTis), resected surgically. The absence of CRC within endoscopic follow-up was also described in two retrospective studies, in a single-centre with 60 individuals under maintenance for a mean of 2.1 years [28] and a multicentre in which 96 patients were under surveillance for a median of 3.6 years [29]. Another research, a single-centre prospective protocol with annual colonoscopy found no incident CRC in 41 patients within a median of 3.1 years [24]. Some other works have found low five-year cumulative incidences of CRC, ranging from 1.0% to 1.9%, two retrospective [21,22] and two recent prospective focused only on surveillance, with 271 and 142 participants and median follow-ups of 3.6 and 3.9 years, respectively [25,27]. Finally, two retrospective multicentre reports with 77 and 152 individuals described cumulative incidences of 7.0% and 6.4% at five years, respectively [6,23], being considerably higher than the rest of the studies published. At least in our group's previous work, we believe that a possible reason for these discrepancies could be the study's retrospective design with 18 participating hospitals, with some of them recruiting few patients. This could have led to the latter centres to select individuals with a more aggressive SPS phenotype due to ascertainment bias.

We consider that several factors could explain the differences with previous reports. First, this is a single-centre study carried out in the setting of a high-risk clinic for digestive cancer with a special interest in SPS. This would lead to a quite homogeneous surveillance, following the current recommendations at all times. Second, we maintain a high level of clinical suspicion regarding this condition, so usually we identify patients at the very moment they fulfil any of the WHO criteria. This approach allowed us a thorough recruitment of patients, some of them immediately after diagnosis, thus minimizing ascertainment bias because even those with a less aggressive phenotype were included. In fact, 56.0% of our patients fulfilled only WHO criterion III compared to 35.2% and 36.5% in two different follow-up studies that reported global CRC risks of 36.7% and 25.5%, respectively [25,27]. Moreover, Carballal et al. found a 15.8% risk of CRC in a cohort with 45.3% of individuals who fulfilled criterion III alone [21]. In contrast, Parry et al. showed neither prevalent nor incident CRC in 96 patients, with 70.0% of them meeting only criterion III [29]. It has been already established that individuals who meet criterion III alone have less risk of CRC and AN [22,23], and we believe that the weight of this group in our cohort plays a relevant role in the low risk of both CRC and incident AN we found. Third, as a result of our early detection of patients with SPS, in most of them we started proper endoscopic follow-up soon in the natural history of the disease and this could have avoided the development of CRC in many cases, as suggested by Bleijenberg et al. [27]. Actually, 9 out of 11 CRC were detected before 2014, when SPS was frequently underdiagnosed. Fourth, we used

high-definition technology in almost 90% of colonoscopies and chromoendoscopy—narrow band imaging (NBI) and/or dye-based—in more than two thirds. Even though there is no evidence that NBI improves polyp detection in SPS [30], we frequently used it for characterization and the better delineation of lesions. On the other hand, we performed 96 panchromoendoscopies (28.1%) with indigo carmine, which has been shown to increase the diagnostic yield of colonoscopy in this condition, mostly due to small SPs [31]. We also used Endocuff Vision™ in a few colonoscopies, in the context of a clinical trial that did not prove its usefulness in SPS in any case [32]. The use of panchromoendoscopy with indigo carmine—mainly since 2015—could be one of the reasons why we found and resected a total of 2097 polyps in 342 surveillance colonoscopies, compared to the 1308 polypectomies in 447 colonoscopies from another long-term follow-up study [27]. Furthermore, the resection of small SPs, favoured by panchromoendoscopy with indigo carmine, would prevent the development of AN in subsequent colonoscopies, as we have seen.

As regards management of patients during follow-up, we only had to refer one of them (0.9%) for surgery because of an unresectable adenoma with an intramucosal carcinoma (Tis). This fact is consistent with previous studies, showing that the vast majority of patients with SPS can be managed endoscopically after colonic clearance [23,25,27–29].

Besides our main analysis, we would like to comment on the findings of the seven patients excluded for not having any colonoscopy for 42 months. In fact, in some patients this interval was beyond five years. Remarkably, during a median follow-up of 6.9 years, we did not find any CRC and only two advanced adenomas were resected.

Despite the new recommendations from the ESGE 2019 guidelines [26], the endoscopic surveillance of SPS still represents a considerable burden, not only for endoscopy units but also for patients. It has been recently proven that the extension of surveillance intervals in low-risk patients from one to two years is safe, and the authors discussed the possibility of further lengthening such intervals in those patients, to three or five years [25]. However, in a new long-term research involving only patients from their own centre, they observed a quite stable incidence of AN throughout endoscopic follow-up [27]. The authors speculated whether that incidence could be due to small polyps missed in prior colonoscopies or because of newly developed lesions. In any case, Bleijenberg et al. considered that their findings discouraged deintensifying surveillance even after several endoscopies. There is evidence nowadays that patients with SPS need long-term endoscopic follow-up due to their CRC and AN risk, and stratification according to their polyp burden is at the same time safe and effective to reduce the number of colonoscopies [25]. A question remains regarding whether it is still possible to extend safely the intervals between surveillance colonoscopies. We consider that our results support the safety for a further extension, at least in the low-risk group, with new intervals of three years or even longer. All in all, perhaps the main aim of surveillance should be to prevent the development of CRC, and to avoid surgery as far as possible, instead of focusing basically on AN. In such settings, we wonder if a relatively high (over 40%) incidence of AN—maintaining low rates of CRC—might be acceptable as a consequence of a significant reduction in colonoscopy burden. A more conservative option would be to lengthen the times between colonoscopies only after a certain number of them, considering that the incidence of AN might decrease in subsequent rounds. Regarding which patients may be candidates for these newly extended intervals, only the fulfilment of the 2010 WHO criterion III alone has been confirmed in different studies as a predictor of low risk for incident AN [23,25], but criteria proposed by Bleijenberg et al. have also proven useful.

We believe our work has some strengths. First, this is the series with the longest follow-up after clearance reported so far, with seven patients surveilled for 10 years or more. Second, our cohort is large enough to obtain reliable conclusions. Finally, we recruited participants thoroughly in the setting of a high-risk clinic for digestive cancer, including all different phenotypes of the disease. Nevertheless, we have to acknowledge several potential limitations as well. First of all, its retrospective enrolment, even though data collection and follow-up of patients were prospective. Second, as a single-centre

study our conclusions may be more difficult to apply to the general population. On the other hand, this allowed for a more homogeneous surveillance of patients. Third, until 2015, when we were invited to participate in the study of Bleijenberg et al. [25], we did not follow a predetermined surveillance protocol, but adapted endoscopic follow-up to the current recommendations at all times which have changed during these 12 years. Fourth, although they are registered in our unit databases, we did not analyse complications related to surveillance colonoscopies, as other studies have done. Finally, our participants were selected according to 2010 WHO criteria instead of using those updated in 2019. This makes sense because follow-up started years ago, and in any case it is unlikely to have had any effect on the study considering we excluded patients who only met the extinct 2010 criterion II, and the other criteria are quite similar in both versions.

4. Materials and Methods

4.1. Study Population

Until October 2020, we retrospectively recruited from a prospectively collected database patients who fulfilled 2010 World Health Organization (WHO) criteria [7] for SPS. We ascertained SPS diagnosis using endoscopic and histopathological reports from all lesions resected at colonoscopy and/or surgery. All individuals aged 18 years or older with SPS followed at our high-risk clinic for digestive cancer in whom colonic clearance was performed were candidates to enter the study. We defined colonic clearance as the removal of all polyps >3 mm in a well-prepared colonoscopy with confirmed caecal intubation; sometimes more than one colonoscopy—performed within 6 months—and/or colonic surgery were needed to achieve clearance.

We excluded from the study patients with other high-risk conditions for CRC, such as inflammatory bowel disease, Lynch or Lynch-like syndromes, and known mutations in APC or MUTYH (biallelic); those who only fulfilled 2010 criterion II, abandoned in the 2019 updated criteria [8]; and individuals with a total colectomy at SPS diagnosis.

The Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario de Móstoles approved the study protocol, and all patients gave written informed consent.

4.2. Clinical and Demographic Characteristics

We collected data such as age, sex, height, weight, smoking habits, and personal history of CRC or other malignancies. We also registered information concerning SPS and/or tumours in first-degree and second-degree relatives. We obtained specific data regarding colorectal invasive tumours (size, location, morphology, differentiation grade, stage, etc.) from both endoscopic and histopathological reports.

4.3. Clinical, Endoscopic, Surgical, and Histopathological Records

Once SPS diagnosis was established, patients started follow-up in our high-risk clinic for digestive cancer, where endoscopic surveillance intervals were scheduled. Between 2008 and 2015, although in most cases surveillance intervals were of one year, some of them could extend up to three years because of the absence of high-quality evidence. However, in 2015 we were invited to join the protocol of personalized endoscopic surveillance of Bleijenberg et al. [25]. Therefore, since that moment we have scheduled colonoscopies with an interval of either one or two years according to the findings at the previous examination.

We included in the study individuals who underwent surveillance at an interval of 1–3 years (± 6 months) after colonic clearance. Consequently, patients with a follow-up interval between two consecutive colonoscopies longer than 42 months were excluded from the main analysis. Colonoscopies were performed with high-definition technology in 89.8% of cases and chromoendoscopy was routinely used: narrow band imaging was used in 139 (40.6%) colonoscopies, panchromoendoscopy with indigo carmine in 82 (24.0%), and both in 14 (4.1%).

We registered indications for sending patients to surgery (presence of CRC, unresectable polyp or severe polyposis) and type of surgery (total colectomy/proctocolectomy

or segmental resection). Polyp features included number, size, location, and pathology characteristics.

Tissue samples were routinely assessed by gastrointestinal pathologists. Serrated polyps were classified as hyperplastic polyps, sessile serrated lesions (previously known as “sessile serrated adenoma/polyps” or “sessile serrated polyps”), and traditional serrated adenoma, based on the WHO classification criteria [7]. Pathologists analysed SPs regarding the presence or absence of cytological dysplasia and, if present, it was either low or high-grade. Invasive cancer was defined as neoplastic extension vertically into the submucosal layer or beyond.

4.4. Outcome Measures

Regarding the location of polyps, we divided the colon in three segments: “proximal colon”, between the cecum and transverse colon; “descending colon”, splenic flexure and descending colon; and “distal colon”, sigmoid and rectum.

According to the literature, we defined: (a) advanced adenomas as those ≥ 10 mm in size, with villous components and/or high-grade dysplasia; (b) advanced SPs as those ≥ 10 mm in size and/or with dysplasia; and (c) AN as advanced SP, or advanced adenoma, or invasive CRC.

4.5. Statistical Analysis

Qualitative data are expressed as total numbers and frequencies (%), whereas quantitative data are expressed as means and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges (IQR). To analyse possible associations, we used a Chi-squared test in the case of qualitative variables and Student’s t test for quantitative variables. We obtained cumulative incidences of colorectal lesions by Kaplan–Meier survival analysis, calculating 95% confidence intervals (CIs). We compared survival curves using a Mantel–Haenszel (LogRank) test. We considered statistically significant p values < 0.05 . We performed all analyses and graphs using Stata 16.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

5. Conclusions

The risk of invasive CRC in patients with SPS during proper endoscopic follow-up seems to be very low, even in the long-term. Cumulative incidences of advanced colorectal neoplasia could be lower than previously described, at least in patients who only fulfil the 2010 WHO criterion III, even though a significant decrease of its incidence throughout the years has not been demonstrated. We have shown that the vast majority of patients can be managed endoscopically once colonic clearance is achieved. Our findings suggest that at least for the group of patients at lower risk there may be a benefit in the extension of intervals between surveillance colonoscopies. These benefits would be the reduction of both the risk of complications such as perforation or haemorrhage, and discomfort associated to colonic cleansing and to colonoscopy itself. Consequently, a new prospective research focused on the safety of longer follow-up intervals according to personal risk factors and polyp burden seems to be necessary.

Author Contributions: Conceptualization, D.R.-A. and J.L.-V.; methodology, D.R.-A., J.L.-V. and L.H.; investigation, D.R.-A., G.C.-L., J.L.-V., L.H. and M.L.-C.; resources, G.C.-L., L.H. and M.L.-C.; data curation, D.R.-A., G.C.-L., J.L.-V. and L.H.; writing—original draft preparation, D.R.-A.; writing—review and editing, D.R.-A., G.C.-L., J.L.-V., L.H., M.L.-C. and D.M.-S.; supervision, D.M.-S.; project administration, D.R.-A. and D.M.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitario de Móstoles (2 August 2013; no specific protocol code).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study and written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: The data are not publicly available due to our institutional policy.

Acknowledgments: The authors are sincerely grateful to the patients and to Elena Moreno del Olmo for her help with the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bengoechea, O.; Martínez-Peñuela, J.M.; Larrínaga, B.; Valerdi, J.; Borda, F. Hyperplastic polyposis of the colorectum and adenocarcinoma in a 24-year-old man. *Am. J. Surg. Pathol.* **1987**, *11*, 323–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Jeevaratnam, P.; Cottier, D.S.; Browett, P.J.; Van De Water, N.S.; Pokos, V.; Jass, J.R. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: A new hereditary bowel cancer syndrome. *J. Pathol.* **1996**, *179*, 20–25. [[CrossRef](#)]
3. McCann, B.G. A case of metaplastic polyposis of the colon associated with focal adenomatous change and metachronous adenocarcinomas. *Histopathology* **1988**, *13*, 700–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jørgensen, H.; Mogensen, A.M.; Svendsen, L.B. Hyperplastic polyposis of the large bowel. Three cases and a review of the literature. *Scand. J. Gastroenterol.* **1996**, *31*, 825–830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Place, R.J.; Simmang, C.L. Hyperplastic-adenomatous polyposis syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* **1999**, *188*, 503–507. [[CrossRef](#)]
6. Boparai, K.S.; Mathus-Vliegen, E.M.H.; Koornstra, J.J.; Nagengast, F.M.; van Leerdam, M.; van Noesel, C.J.M.; Houben, M.; Cats, A.; van Hest, L.P.; Fockens, P.; et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: A multicentre cohort study. *Gut* **2010**, *59*, 1094–1100. [[CrossRef](#)]
7. Snover, D.; Ahnen, D.J.; Burt, R.W.; Odze, R.D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated (“hyperplastic”) polyposis. In *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*, 4th ed.; Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D., Eds.; International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France, 2010; pp. 160–165.
8. Rosty, C.; Brosens, L.A.A.; Dekker, E.; Nagtegaal, I.D. Serrated polyposis. In *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 5th ed.; Bosman, F., Carneiro, F., Hruban, R., Theise, N., Eds.; International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France, 2019; pp. 532–534.
9. Lage, P.; Cravo, M.; Sousa, R.; Chaves, P.; Salazar, M.; Fonseca, R.; Claro, I.; Suspiro, A.; Rodrigues, P.; Raposo, H.; et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: A contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am. J. Gastroenterol.* **2004**, *99*, 1779–1784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Rubio, C.A.; Stemme, S.; Jaramillo, E.; Lindblom, A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* **2006**, *38*, 266–270. [[CrossRef](#)]
11. Chow, E.; Lipton, L.; Lynch, E.; D’Souza, R.; Aragona, C.; Hodgkin, L.; Brown, G.; Winship, I.; Barker, M.; Buchanan, D.; et al. Hyperplastic polyposis syndrome: Phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* **2006**, *131*, 30–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Ijspeert, J.E.G.; Bevan, R.; Senore, C.; Kaminski, M.F.; Kuipers, E.J.; Mroz, A.; Bessa, X.; Cassoni, P.; Hassan, C.; Repici, A.; et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: A European overview. *Gut* **2017**, *66*, 1225–1232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Biswas, S.; Ellis, A.J.; Guy, R.; Savage, H.; Madronal, K.; East, J.E. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut* **2013**, *62*, 475. [[CrossRef](#)]
14. Rivero-Sanchez, L.; Lopez-Ceron, M.; Carballal, S.; Moreira, L.; Bessa, X.; Serradesanferm, A.; Pozo, A.; Augé, J.M.; Ocaña, T.; Sánchez, A.; et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy* **2017**, *49*, 44–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Navarro, M.; González, S.; Iglesias, S.; Capellá, G.; Rodríguez-Moranta, F.; Blanco, I. Síndrome de poliposis hiperplásica: Diversidad fenotípica y asociación a cáncer colorrectal. *Med. Clin. (Barc)* **2013**, *141*, 62–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Leggett, B.A.; Devereaux, B.; Biden, K.; Searle, J.; Young, J.; Jass, J. Hyperplastic polyposis: Association with colorectal cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* **2001**, *25*, 177–184. [[CrossRef](#)]
17. Ferrández, A.; Samowitz, W.; DiSario, J.A.; Burt, R.W. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: Case series and literature review. *Am. J. Gastroenterol.* **2004**, *99*, 2012–2018. [[CrossRef](#)]
18. Rex, D.K.; Ahnen, D.J.; Baron, J.A.; Batts, K.P.; Burke, C.A.; Burt, R.W.; Goldblum, J.R.; Guillem, J.G.; Kahi, C.J.; Kalady, M.F.; et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, *107*, 1315–1329. [[CrossRef](#)]
19. Edelstein, D.L.; Axilbund, J.E.; Hyland, L.M.; Romans, K.; Griffin, C.A.; Cruz-Correa, M.; Giardiello, F.M. Serrated polyposis: Rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut* **2013**, *62*, 404–408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Lieberman, D.A.; Rex, D.K.; Winawer, S.J.; Giardiello, F.M.; Johnson, D.A.; Levin, T.R. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **2012**, *143*, 844–857. [[CrossRef](#)]

21. Carballal, S.; Rodríguez-Alcalde, D.; Moreira, L.; Hernández, L.; Rodríguez, L.; Rodríguez-Moranta, F.; Gonzalo, V.; Bujanda, L.; Bessa, X.; Poves, C.; et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: A large multicentre study. *Gut* **2016**, *65*, 1829–1837. [[CrossRef](#)]
22. IJspeert, J.E.G.; Rana, S.A.Q.; Atkinson, N.S.S.; van Herwaarden, Y.J.; Bastiaansen, B.A.J.; van Leerdam, M.E.; Sanduleanu, S.; Bisseling, T.M.; Spaander, M.C.W.; Clark, S.K.; et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: A multicentre cohort analysis. *Gut* **2017**, *66*, 278–284. [[CrossRef](#)]
23. Rodríguez-Alcalde, D.; Carballal, S.; Moreira, L.; Hernández, L.; Rodríguez-Alonso, L.; Rodríguez-Moranta, F.; Gonzalo, V.; Bujanda, L.; Bessa, X.; Poves, C.; et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* **2019**, *51*, 142–151. [[CrossRef](#)]
24. Hazewinkel, Y.; Tytgat, K.M.A.J.; van Eeden, S.; Bastiaansen, B.; Tanis, P.J.; Boparai, K.S.; Fockens, P.; Dekker, E. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology* **2014**, *147*, 88–95. [[CrossRef](#)]
25. Bleijenberg, A.G.C.; IJspeert, J.E.G.; van Herwaarden, Y.J.; Carballal, S.; Pellisé, M.; Jung, G.; Bisseling, T.M.; Nagtegaal, I.D.; van Leerdam, M.E.; van Lelyveld, N.; et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: Results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut* **2020**, *69*, 112–121. [[CrossRef](#)]
26. van Leerdam, M.E.; Roos, V.H.; van Hooft, J.E.; Dekker, E.; Jover, R.; Kaminski, M.F.; Latchford, A.; Neumann, H.; Pellisé, M.; Saurin, J.C.; et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **2019**, *51*, 877–895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bleijenberg, A.G.C.; IJspeert, J.E.G.; Hazewinkel, Y.; Boparai, K.S.; Oppeneer, S.C.; Bastiaansen, B.A.J.; Dekker, E. The long-term outcomes and natural disease course of serrated polyposis syndrome: Over 10 years of prospective follow-up in a specialized center. *Gastrointest. Endosc.* **2020**, *92*, 1098–1107.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. MacPhail, M.E.; Thygesen, S.B.; Patel, N.; Broadley, H.M.; Rex, D.K. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest. Endosc.* **2019**, *90*, 96–100. [[CrossRef](#)]
29. Parry, S.; Burt, R.W.; Win, A.K.; Aung, Y.K.; Woodall, S.; Arnold, J.; Clendenning, M.; Buchanan, D.D.; Price, T.J.; Rosty, C.; et al. Reducing the polyp burden in serrated polyposis by serial colonoscopy: The impact of nationally coordinated community surveillance. *N. Z. Med. J.* **2017**, *130*, 57–67.
30. Hazewinkel, Y.; Tytgat, K.M.A.J.; van Leerdam, M.E.; Koornstra, J.J.; Bastiaansen, B.A.; van Eeden, S.; Fockens, P.; Dekker, E. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: A multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest. Endosc.* **2015**, *81*, 531–538. [[CrossRef](#)]
31. López-Vicente, J.; Rodríguez-Alcalde, D.; Hernández, L.; Riu Pons, F.; Vega, P.; Herrero Rivas, J.M.; Santiago García, J.; Salces Franco, I.; Bustamante Balén, M.; López-Cerón, M.; et al. Panchromoendoscopy Increases Detection of Polyps in Patients with Serrated Polyposis Syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 2016–2023.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Rivero-Sánchez, L.; López Vicente, J.; Hernandez Villalba, L.; Puig, I.; Arnau-Collell, C.; Moreno, L.; Díaz, M.; Rodriguez de Miguel, C.; Ocaña, T.; Moreira, L.; et al. Endocuff-assisted colonoscopy for surveillance of serrated polyposis syndrome: A multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* **2019**, *51*, 637–645. [[CrossRef](#)]

Artículo 3 Panchromoendoscopy increases detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome

El rasgo fundamental del SPS es la existencia de múltiples pólipos –especialmente PS– a lo largo del colon, habiéndose constatado un aumento del riesgo de CCR con respecto a la población general. Se ha demostrado que en la colonoscopia convencional no se diagnostica un porcentaje significativo de PS, en parte debido a características como su morfología plana o sus bordes sutiles y mal definidos, y que la tinción de la superficie del colon con colorantes –o cromoendoscopia– mejora su detección en la población de riesgo medio. Sin embargo, un estudio multicéntrico aleatorizado no observó una reducción significativa del “miss rate” de pólipos en pacientes con SPS al aplicar cromoendoscopia virtual con NBI, comparada con colonoscopia de alta definición con luz blanca.

Ya que hasta el momento no se ha establecido la utilidad o no de la tinción sistemática de todo el colon en la vigilancia del SPS, reclutamos prospectivamente 86 sujetos que cumplían los criterios 1 y/o 3 de la OMS (2010) y que estaban en seguimiento tras el “clearance”. En todos ellos se realizaron dos colonoscopias consecutivas con endoscopios de alta definición, la primera con luz blanca y la segunda o bien con luz blanca (n=43) o tras teñir con índigo carmín (n=43), según la aleatorización previa. Aunque el tiempo de retirada en la primera exploración fue similar en ambos grupos, sí hubo diferencias significativas en la segunda, empleando aprox. 4 minutos más en el grupo de la pancromoendoscopia.

Se extirparon 362 pólipos en el grupo de luz blanca (282 en el primer pase y otros 80 en el segundo) frente a 412 en el de pancromoendoscopia (251 en la primera retirada y 161 tras teñir con índigo). La mayoría de los pólipos extirpados en la segunda

exploración fueron PS: 71,3% PH y 6,3% LSS en el grupo de luz blanca, y 72,7% PH y 13% LSS en el de pancromoendoscopia, mientras que en ninguno de los países se diagnosticaron AST, adenomas avanzados o CCR. Sí se resecaron 28 PS de 10 mm o más: en el grupo de luz blanca 11 en el primer pase y 1 en el segundo, y en el grupo de pancromoendoscopia 14 y 2, respectivamente. Con respecto al tamaño de los pólipos, no hubo diferencias en la media de los extirpados en ambas ramas.

Tasa de detección de pólipos adicionales	Brazo luz blanca (IC 95%)	Brazo pancromoendoscopia (IC 95%)	Diferencia de riesgos	P
Todos los pólipos	0,22 (0,18–0,27)	0,39 (0,35–0,44)	0,17	<0,001
PS	0,21 (0,17–0,26)	0,40 (0,35–0,46)	0,19	<0,001
LSS	0,13 (0,06–0,27)	0,29 (0,20–0,41)	0,16	0,059
PS proximales*	0,24 (0,19–0,31)	0,40 (0,33–0,47)	0,16	0,001
PS >5 mm proximales*	0,18 (0,11–0,29)	0,37 (0,26–0,48)	0,19	0,013
Adenomas	0,28 (0,19–0,40)	0,32 (0,23–0,44)	0,04	0,590
Pólipos ≥10 mm	0,15 (0,04–0,42)	0,23 (0,10–0,43)	0,08	0,599

PS: pólipo serrado. LSS: lesión serrada sésil.

*Proximales a sigma.

Tabla 3. Diferencia de riesgos en las tasas de detección de pólipos adicionales entre luz blanca y pancromoendoscopia.

También estudiamos la posible relación entre la tasa de detección de pólipos adicionales y variables como los criterios de la OMS, el tipo histológico, la morfología o el tamaño de los pólipos, y el único factor que demostró estar asociado a dicha tasa fue el empleo de pancromoendoscopia, tanto en el estudio univariable como tras realizar regresión logística, con una OR de 2,49 (IC 95% 1,79–3,47; P<0,001).

En relación con el “miss rate”, en la primera exploración se dejaron sin diagnosticar un total de 41 adenomas –18 en el grupo de luz blanca y 23 en el grupo de pancromoendoscopia– siendo por tanto del 30,4%, mientras que si hablamos de PS, el primer pase no visualizó un total de 200 –62 en el grupo de luz blanca y 138 en el grupo de pancromoendoscopia–, lo que supone un 31,3%.

En el presente estudio observamos que la tinción sistemática del colon con índigo carmín permite detectar aproximadamente el doble de PS que la colonoscopia con luz blanca, sobre todo a expensas de aquellos menores de 10 mm. Pese a que el potencial maligno de estos últimos no está claro, teniendo en cuenta que los consensos de expertos recomiendan extirpar en la población general todos los PS proximales a sigma, así como los distales mayores de 5 mm, y que en pacientes con SPS se han descrito CCR invasivos incluso sobre lesiones menores de 10 mm, a partir de nuestros resultados consideramos recomendable el empleo sistemático de la pancromoendoscopia en el seguimiento del SPS.

Panchoendoscopy Increases Detection of Polyps in Patients With Serrated Polyposis Syndrome



Jorge López-Vicente,^{*} Daniel Rodríguez-Alcalde,^{*} Luis Hernández,[‡] Fausto Riu Pons,[§] Pablo Vega,^{||} Jesus Miguel Herrero Rivas,^{||} José Santiago García,[¶] Inmaculada Salces Franco,[#] Marco Bustamante Balén,^{**} María López-Cerón,[#] and María Pellisé,^{‡‡} on behalf of the Endoscopy for High Risk Cancer Conditions group of the Spanish Gastroenterological Association and Spanish Digestive Endoscopy Society

^{*}Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Móstoles, Spain; [‡]Gastroenterology Department, Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero, Spain; [§]Gastroenterology Department, Hospital de Mar de Barcelona, Spain; ^{||}Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Spain; [¶]Gastroenterology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid, Spain; [#]Gastroenterology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, Spain; ^{**}Gastroenterology Department, Hospital Universitario la Fe de Valencia, Spain; ^{‡‡}Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Universitat de Barcelona, Spain

BACKGROUND & AIMS: Serrated polyposis syndrome (SPS), characterized by multiple and/or large proximal serrated lesions, increases the risk of colorectal cancer. Serrated lesions often are missed during colonoscopy but panchoendoscopy can increase their detection in an average-risk population. We performed a randomized controlled study to determine the efficacy of panchoendoscopy in detection of polyps in patients with SPS.

METHODS: Patients with SPS (n = 86 patients) underwent tandem high-definition (HD) colonoscopies from February 2015 through July 2016 at 7 centers in Spain. Patients were assigned randomly to groups that received 2 HD white-light endoscopy examinations (HD-WLE group; n = 43) or HD-WLE followed by 0.4% indigo carmine panchoendoscopy (HD-CE group; n = 43). For each procedure, polyps detected were described, removed, and analyzed by histology. The primary outcome was additional polyp detection rate, defined as the number of polyps detected during the second inspection divided by the total number of polyps detected during the first and the second examination.

RESULTS: A total of 774 polyps were detected (362 in the HD-WLE group and 412 in the HD-CE group); 54.2% were hyperplastic, 13.8% were adenomas, and 10.9% were sessile serrated polyps. There was a significantly higher additional polyp detection rate in the HD-CE group (0.39; 95% CI, 0.35–0.44) than in the HD-WLE group (0.22; 95% CI, 0.18–0.27) ($P < .001$). A higher additional rate of serrated lesions proximal to the sigmoid colon were detected in the second inspection with HD-CE (0.40; 95% CI, 0.33–0.47) than with HD-WLE (0.24; 95% CI, 0.19–0.31) ($P = .001$). Detection of adenomas and serrated lesions greater than 10 mm did not differ significantly between groups. In a multivariate logistic regression analysis, only use of HD-CE was associated independently with increased polyp detection throughout the colon.

CONCLUSIONS: In a randomized controlled trial, we found that panchoendoscopy increases detection of polyps (mostly of small serrated lesions) and should be considered the standard of care in patients with SPS. Studies are needed to determine the effects of this strategy on the incidence of advanced neoplasia during long-term follow-up evaluation. [ClinicalTrials.gov](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.029) no: NCT03476434.

Keywords: Sessile Serrated Adenoma; CRC; Surveillance; Advanced Endoscopy.

Abbreviations used in this paper: CE, chromoendoscopy; CRC, colorectal cancer; HD, high-definition; HP, hyperplastic polyp; SL, serrated lesion; SPS, serrated polyposis syndrome; SSP, sessile serrated polyp; WHO, World Health Organization; WLE, white-light endoscopy.

© 2019 by the AGA Institute
1542-3565/\$36.00
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.029>

Summary

SPS, characterized by multiple and/or large proximal serrated lesions, increases the risk of colorectal cancer. Chromoendoscopy increases detection of adenomas and serrated lesions in average-risk populations. International guidelines and expert groups recommend the use of chromoendoscopy for SPS patient surveillance, despite little evidence. In a randomized controlled study of patients with SPS, indigo carmine panchromoendoscopy detected 2-fold more serrated lesions than high-definition, white-light endoscopy during surveillance colonoscopy of cleared colon. Chromoendoscopy should be considered the standard of care for SPS surveillance, but studies are needed to determine the effects of this strategy on the incidence of advanced neoplasia.

Introduction

Serrated polyposis syndrome (SPS) is the most common colorectal polyposis syndrome and is characterized by the emergence of large and/or numerous serrated lesions (SLs) throughout the colorectum.¹ SLs are classified into sessile serrated polyps (SSPs) with or without dysplasia, hyperplastic polyps (HPs), and traditional serrated adenomas.^{2,3} In 2010, the World Health Organization (WHO) defined this syndrome as meeting any of the following criteria: criterion I, at least 5 SLs proximal to the sigmoid colon with 2 or more of these being 10 mm or larger in size; criterion II, any SLs proximal to the sigmoid colon in a first-degree relative with SPS; and criterion III, more than 20 SLs of any size distributed throughout the colon.⁴ It has been shown that between 11.8% and 28.5% of patients with SPS present with colorectal cancer (CRC) at the time of diagnosis.¹⁻⁷ Along with the histologic progression of SLs through the serrated pathway of carcinogenesis, the increased prevalence and incidence of advanced adenomas⁸ in these patients suggests that the heightened risk of CRC also is the result of a neoplastic field effect. Based on these reports, experts advise 1-year endoscopic surveillance in all patients with SPS.⁹

Tandem colonoscopy studies have shown that a significant number of polyps can be missed during conventional colonoscopy. These findings are even more evident for SLs, in which a 31% miss rate has been reported.¹⁰ SLs often are overlooked because of their appearance: flat morphology, similar color to the surrounding mucosa, and subtle and indistinctive borders.¹¹ Chromoendoscopy (dye spraying onto the surface of the colon) enhances the detection of these subtle and flat polyps in the colon.¹² It has been shown that this technique increases the detection rate of SLs, overall and especially in the proximal colon, in average-risk populations.^{13,14} In a multicenter randomized trial, the use of virtual chromoendoscopy (narrow-band imaging) compared with high-definition (HD) white-light colonoscopy did not show a decrease in the polyp miss rate in patients with SPS.¹⁵

What You Need to Know

Background

Serrated polyposis syndrome (SPS), characterized by multiple serrated lesions, is a risk factor for colorectal cancer. Chromoendoscopy increases detection of adenomas and serrated lesions in average-risk populations, but its usefulness in patients with SPS is unclear.

Findings

In a randomized controlled study, indigo carmine panchromoendoscopy increased detection of serrated lesions by 19.5%, compared with high-definition, white-light colonoscopy, in patients with SPS. A considerable number of adenomas (28%–32%) and serrated lesions (20%–40%) were missed during surveillance colonoscopy in these patients.

Implications for patient care

Panchromoendoscopy increases detection of polyps (mostly small polyps), but further studies are needed.

The usefulness of dye-based chromoendoscopy in SPS patients surveillance is not well established. The primary aim of our randomized trial was to evaluate the usefulness of panchromoendoscopy with indigo carmine for the detection of colonic polyps in SPS patients, and the secondary aims were to quantify the detection of missed SLs and missed adenomas in these patients.

Patients and Methods

Study Population and Procedures

From February 2015 to July 2016, 7 centers prospectively recruited patients with SPS, aged 18 years or older, in whom clearing of all polyps was achieved previously. Polyp clearing was defined as removal of all polyps greater than 3 mm during colonoscopy and/or through a segmental colectomy when needed.^{1,7,16} Exclusion criteria were as follows: known inflammatory bowel disease, hereditary CRC syndromes (ie, *APC*, *MUTYH*-biallelic, and *MMR* germline mutations), and total colectomy. To provide a more homogeneous sample, patients who were classified into the WHO criterion II also were excluded because they show a different phenotype and the increased CRC risk in this subgroup has been challenged.^{15,17}

The Institutional Review Board of each participating center approved the study, and written informed consent was obtained from all patients.

All procedures were performed under moderate sedation (midazolam and/or fentanyl or pethidine) or under deep sedation with propofol at the discretion of the endoscopist. Procedures were performed with HD

systems (ie, 180/190 series in combination with EVIS EXERA II-III processors [Olympus, Tokyo, Japan]; EC 390 LI scope in combination with a Pentax processor [Pentax, Tokyo, Japan]; or 590 WL and 580 ZW endoscopes in combination with Fujinon 4400/4450 processors [Fujifilm Medical Systems, Tokyo, Japan]).

The quality of bowel cleansing was graded by each endoscopist following the Boston Bowel Preparation Scale.¹⁸ Adequate preparation was defined as a total score of 6 or higher, with no segments of the colon scored as less than 2. Procedures in which the quality of preparation did not fulfill the requirements were excluded.

Patients were allocated in a 1:1 distribution into 1 of the 2 arms of the study by random numbers distributed from the coordinating center. After randomization, patients underwent tandem colonoscopies by the same endoscopist.

In group A, the first inspection was with HD white-light endoscopy (HD-WLE) from the cecum/ileocolonic anastomosis to the rectum, followed by a second inspection with HD-WLE. This group was called the HD-WLE group.

In group B, the first inspection was with HD-WLE from the cecum/ileocolonic anastomosis to the rectum, followed by a second inspection with panchromoendoscopy (HD-CE). During this procedure, the lumen was sprayed in a segmental fashion using 0.4% indigo carmine stain delivered via a specially designed dye spray catheter (Olympus PW-5V1) or via the accessory channel with a 50-mL syringe filled with indigo carmine and air. After allowing a few seconds for the dye to settle onto the mucosal surface, excess pools of indigo carmine stain were suctioned and the mucosa then was scrutinized carefully ([Supplementary Figures 1 and 2](#)). This group was called the HD-CE group.

The time to withdrawal from the cecum was measured using a stopwatch, excluding time needed for polypectomy and biopsies.

Polyps

Polyps detected during each inspection were described and then removed, except for those smaller than 4 mm, located in the distal sigmoid and the rectum, and with high confidence to be hyperplastic. Size (measured in comparison with an open biopsy forceps), morphology (using the Paris classification¹⁷), location, and polypectomy technique were recorded before removal. The proximal colon was defined as proximal to the sigmoid colon.

Histology was used as the gold standard. Biopsy specimens were processed and stained using standard methods, and subsequently were evaluated by experienced gastrointestinal pathologists in each center according to the Vienna criteria of gastrointestinal epithelial neoplasia.¹⁹ Serrated lesions were assigned

according to the WHO 2010 classification⁴ into hyperplastic polyps, SSPs, and traditional serrated adenomas. Cytologic dysplasia among serrated polyps was analyzed both as the presence/absence of dysplasia, as well as the presence of low-grade and high-grade dysplasia. Neoplastic extension vertically into the submucosal layer or beyond was classified as invasive cancer.

Outcome Measurement

The primary outcome was the additional polyp detection rate, which was defined as the number of polyps detected during the second inspection divided by the total number of polyps detected during the first and the second examination. Polyps detected during the second examination were classified as additional detected polyps. Results were analyzed per polyp.

Advanced adenomas were defined as adenomas 10 mm or larger in size, and/or with villous histology and/or high-grade dysplasia; advanced SLs were defined as SLs that were 10 mm or larger and/or with dysplasia (including SSP with high- or low-grade dysplasia and traditional serrated adenomas). Proximal SLs were defined as those located proximal to sigmoid. Invasive CRC, advanced adenoma, and advanced SLs were grouped into advanced neoplasia.

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

A polyp miss rate of 29% with HD-WLE was described previously in a Dutch multicenter study with SPS patients.¹⁴ Estimating a power of 80% and a significance level of 0.05, we calculated that 516 lesions would be required to measure a difference of 15% with HD-CE. In a previous study, a median of 6 polyps was found on annual surveillance,⁴ so we calculated a sample size of 86 patients for our study, 43 in each group.

Statistical analysis was performed with SPSS software version 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Continuous variables are presented as means and SD and were compared using a Student *t* test. Categorical variables are presented as frequencies and were compared using the chi-square test. Additional polyp detection rates were compared with the chi-square test. Logistic regression analysis was used to compare polyp characteristics and polyp detection rates and was expressed as odds ratios with 95% CIs.

Results

Patients and Procedures

A total of 91 patients were enrolled in the study. A study flowchart following the Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines is presented in [Supplementary Figure 3](#). After the exclusion criteria were applied, 86 patients finally were randomized: 43 in the

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics in Both Groups (n = 86)

	HD-WLE (n = 43)	HD-CE (n = 43)	P value
Mean age, y	62.9	61.5	.391
Women, n (%)	18 (41.9)	13 (30.2)	.261
SPS WHO criteria (I or I + III/III)	16/27	18/25	.659
Personal history of CRC	3 (7%)	8 (18.6%)	.106
Partial colectomy, n (%)	5 (11.6)	9 (20.9)	.243
Smoker, no/yes/previous	10/18/13	8/14/20	.334
Number of previous colonoscopies, mean	5.1	4.6	.456
Months from last colonoscopy, mean	16.5	13.6	.085
Number of previous polyps, mean			
Adenoma	5.2	4.8	.755
HP	31.6	32.5	.858
SSP	4.2	3.1	.450

CE, chromoendoscopy; CRC, colorectal cancer; HD, high-definition; HP, hyperplastic polyp; SPS, serrated polyposis syndrome; SSP, sessile serrated polyp; WHO, World Health Organization; WLE, white-light endoscopy.

HD-WLE group and 43 in the HD-CE group. Detailed demographic and clinical characteristics are shown in [Table 1](#); there were no statistical differences in age or sex between the 2 groups. The mean examination time during the first withdrawal was similar in both groups: in the HD-WLE group it was 12.03 ± 4.06 minutes, and in

the HD-CE group it was 12.79 ± 3.16 minutes ($P = .350$). Withdrawal time during the second inspection was longer in the HD-CE group: in the HD-WLE group it was 10.23 ± 3.83 minutes, and in the HD-CE group it was 14.31 ± 4.51 minutes ($P = .0001$).

Polyps

Polyps with histologically normal tissue were excluded from the analysis: 123 in the first inspection (38 in the HD-WLE group and 85 in the HD-CE group) and 84 in the second inspection (15 [28.3%] in the HD-WLE group and 69 [44.8%] in the HD-CE group).

A total of 774 polyps were included, 362 in the HD-WLE group and 412 in the HD-CE group. Morphologic and histologic polyp characteristics are shown in [Table 2](#).

In the HD-WLE group, 282 polyps were detected during the first inspection and another 80 polyps were detected during the second inspection (57 HPs, 5 SSPs, and 18 adenomas). In the HD-CE group, 251 polyps were detected during the first inspection and another 161 polyps were detected during the second with chromoendoscopy (117 HPs, 21 SSPs, and 23 adenomas) ([Table 3](#)). Most of the polyps found during the second examination were SLs: 72.7% HPs and 13.0% SSPs in the HD-CE group vs 71.3% HPs and 6.3% SSPs in the HD-WLE group. The distribution of these SLs

Table 2. Comparison of Endoscopic Findings of HD-WLE and HD-CE

	HD-WLE (n = 43)		P value	HD-CE (n = 43)		P value
	First inspection	Second inspection		First inspection	Second inspection	
Total polyps	362			412		
Polyps size, mean	4.4 mm (SD, 2.7 mm)			4.3 mm (SD, 2.4 mm)		.278
Median (IQR)	4.0 mm (3–5 mm)			4.0 mm (3–5 mm)		
Location			.002			.068
Ascending colon	47 (16.7%)	7 (8.8%)		34 (13.5%)	17 (10.6%)	
Transverse colon	93 (33.0%)	27 (33.8%)		73 (29.1%)	41 (25.5%)	
Descending colon	40 (14.2%)	26 (32.5%)		58 (23.1%)	45 (28.0%)	
Sigmoid colon	70 (24.8%)	15 (18.8%)		64 (25.5%)	45 (28.0%)	
Rectum	32 (11.3%)	5 (6.3%)		22 (8.8%)	13 (8.1%)	
Morphology, Paris classification			.398			.001
0-Is	23 (8.2%)	6 (7.5%)		52 (20.7%)	21 (13%)	
0-Ip	0 (0%)	0 (0%)		1 (0.4%)	0 (0%)	
0-IIa	201 (71.3%)	51 (63.8%)		177 (70.5%)	104 (64.6%)	
0-IIb	57 (20.2%)	22 (27.5%)		18 (7.2%)	35 (21.7%)	
0-IIc	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
0-III	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (0.6%)	
Histology			.256			.067
Normal tissue	38 (11.9%)	15 (15.8%)		85 (25.3%)	69 (30.0%)	
HP	203 (63.4%)	57 (60.0%)		155 (46.1%)	117 (50.9%)	
SSP	33 (10.3%)	5 (5.3%)		48 (14.3%)	21 (9.1%)	
Adenoma LGD	46 (14.4%)	18 (18.9%)		48 (14.3%)	23 (10.0%)	
Adenoma HGD/CRC	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
No histology	6 (1.9%)	4 (4.2%)		8 (2.4%)	6 (2.6%)	

CE, chromoendoscopy; CRC, colorectal cancer; HGD, high-grade dysplasia; HP, hyperplastic polyp; IQR, interquartile range; LGD, low-grade dysplasia; SSP, sessile serrated polyp; WLE, white-light endoscopy.

Table 3. Number of Polyps in First and Second Inspections

	Group A (HD-WLE)			Group B (HD-CE)		
	Total	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-WLE	Total	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-CE
Polyps per patient						
Mean (SD)		6.7 (4.8)	2.5 (1.5)		6.0 (4.3)	3.8 (2.2)
Median (IQR)		6 (3–9)	2 (1–3)		5 (3–8)	3 (2–5)
Total polyps	362	282	80	412	251	161
SLs (HP + SSP)	298	236	62	341	203	138
HP	260	203	57	272	155	117
SSP	38	33	5	69	48	21
Adenomas	64	46	18	71	48	23
SLs in proximal colon	181	137	44	203	122	81
SLs >5 mm in proximal colon	72	59	13	62	39	23
SLs ≥10 mm	12	11	1	16	14	2

CE, chromoendoscopy; HD, high-definition; HP, hyperplastic polyp; IQR, interquartile range; SL, serrated lesion; SPS, serrated polyposis syndrome; SSP, sessile serrated polyp; WLE, white-light endoscopy.

throughout the colon was homogeneous; more SLs were resected in the distal colon in the HD-CE group (40.9%) than in the HD-WLE group (29%), but without statistical significance ($P = .343$) (see [supplementary Table 1](#) for details).

No traditional serrated adenoma, advanced adenoma, or adenocarcinoma was detected. A total of 28 SLs of 10 mm or greater were resected: 11 in the first inspection on HD-WLE and only 1 in the second, and 14 in the first inspection on HD-CE and 2 in the second.

The mean size of polyps in the HD-WLE group was 4.5 ± 2.9 mm (range, 1–30 mm) in the first inspection, and 4.3 ± 1.9 mm (range, 1–10 mm) in the second. In the HD-CE group, the mean size of polyps was 4.3 ± 2.4 mm (range, 1–15 mm) in the first inspection; and 4.1 ± 2.3 mm (range, 1–20 mm) in the second.

Additional Polyp Detection Rate

A total of 241 polyps were detected during the second inspection, compared with 774 total polyps in both inspections, so the overall additional polyp detection rate was 0.31 (95% CI, 0.28–0.35). The

additional polyp detection rate in the HD-CE group was higher than in the HD-WLE group: 0.39 (95% CI, 0.35–0.44) vs 0.22 (95% CI, 0.18–0.27) ($P < .001$). As shown in [Table 4](#), the additional detection rate for SLs (HPs + SSPs) was higher in the HD-CE group compared with the HD-WLE group; this also was observed for SLs located proximal to the sigmoid and SLs greater than 5 mm, whereas it did not reach statistical significance for adenomas and for SSPs.

The associations between SPS patient phenotype, polyp characteristics, the use of chromoendoscopy, and additional polyp detection rates are shown in [Table 5](#). The additional detection rate for flat polyps (0–II) was higher than for sessile polyps (0–Is): 0.39 vs 0.27; and also for polyps smaller than 10 mm compared with polyps 10 mm or greater: 0.39 vs 0.18; in both cases the difference did not reach statistical significance ($P = .086$ and $P = .061$, respectively). There were no differences in either additional detection rates for the proximal or distal location of polyps, or between the histology for adenomas or SLs, or between the different SPS phenotypes. In the multivariable analysis, only the use of chromoendoscopy in the

Table 4. Additional Polyp Detection Rates Risk Difference: HD-WLE and HD-CE

	Additional polyp detection rate HD-WLE (95% CI)	Additional polyp detection rate HD-CE (95% CI)	Additional polyp detection rate risk difference	<i>P</i> value
All polyps	0.22 (0.18–0.27)	0.39 (0.34–0.44)	0.17	<.001
SLs	0.21 (0.17–0.26)	0.40 (0.35–0.46)	0.19	<.001
SSPs	0.13 (0.06–0.27)	0.29 (0.20–0.41)	0.16	.059
SLs in proximal colon	0.24 (0.19–0.31)	0.40 (0.33–0.47)	0.16	.001
SLs >5 mm ^a	0.18 (0.11–0.29)	0.37 (0.26–0.48)	0.19	.013
Adenomas	0.28 (0.19–0.40)	0.32 (0.23–0.44)	0.04	.590
Lesions ≥10 mm	0.15 (0.04–0.42)	0.23 (0.10–0.43)	0.08	.599

CE, chromoendoscopy; HD, high-definition; SL, serrated lesion; SSP, sessile serrated polyp; WLE, white-light endoscopy.

^aIn proximal colon.

Table 5. Additional Polyp Detection Rate Association With Polyp Characteristics, SPS Criteria, and the Use of Chromoendoscopy

	N	Additional polyp	Additional polyp rate	Univariate, OR (95% CI)	P	Multivariate, OR (95% CI)	P
Histology							
Adenomatous	135	41	0.30	0.96 (0.64–1.43)	.832	0.99 (0.64–1.53)	.974
Serrated	639	200	0.31				
Morphology							
Flat	672	214	0.32	0.77 (0.42–1.23)	.275	0.64 (0.39–1.05)	.079
Sessile	102	27	0.27				
Size							
<10 mm	740	235	0.32	0.46 (0.19–1.13)	.082	0.44 (0.18–1.09)	.079
≥10 mm	34	6	0.18				
Location							
Proximal	508	163	0.32	0.88 (0.64–1.21)	.430	0.84 (0.59–1.17)	.299
Distal	266	78	0.29				
Group							
HR-WL	362	80	0.22	2.26 (1.65–3.12)	<.001	2.49 (1.79–3.47)	<.001
HR-CE	412	161	0.39				
SPS criteria							
I or I + III	264	81	0.31	1.03 (0.75–1.42)	.844	1.20 (0.86–1.68)	.291
III	510	160	0.31				

CE, chromoendoscopy; OR, odds ratio; SPS, serrated polyposis syndrome; WLE, white-light endoscopy.

second inspection was associated with an increase in polyp detection in comparison with white light (odds ratio, 2.41; 95% CI, 1.74–3.32) (Table 5).

After exclusion of patients with prior colectomy and/or personal history of CRC, similar results were found (Supplementary Tables 2–6).

Missed Polyps

A total of 41 adenomas were missed after the first inspection (18 in group A and 23 in group B), thus the overall adenoma miss rate was 30.4%. In case of SLs, 200 SLs (HP and SSP) were missed after the first inspection (62 in group A and 138 in group B), for an overall SL miss rate of 31.3% for both groups.

Discussion

In this randomized, multicenter study, we showed that indigo carmine panchromoendoscopy improves the detection of polyps in SPS patients. Chromoendoscopy detected 2-fold more SLs than conventional WLE during surveillance colonoscopy of a previously cleared colon in SPS patients.

This study evaluated the usefulness of dye-based chromoendoscopy in the surveillance of SPS patients. The role of electronic chromoendoscopy in SPS has been evaluated before in 2 randomized cross-over studies performed by the same Dutch group and showed conflicting results: the first was a single-center study that included 22 patients and showed that narrow-band imaging was associated with a lower polyp miss rate than high-resolution WLE (10% vs 36%; $P < .001$)²⁰; the second was a multicenter study including 52 SPS

patients and did not corroborate the previous results (20% vs 29%; $P = .065$).¹⁵ The investigators justified these conflicting findings by the fact that the first pilot study was performed by a single endoscopist, at a single institution, and with older endoscopic equipment.

Despite this scarce and inconsistent evidence, the guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy strongly recommend the use of pancolonial virtual or conventional chromoendoscopy for SPS patients (low-quality evidence, strong recommendation).²¹ This recommendation is based on the fact that SLs are easily overlooked and that there is strong evidence that chromoendoscopy increases the detection of SLs in the general population.³ However, there are no data that specifically address the usefulness of panchromoendoscopy for the surveillance of this high-risk group.

Our results show that a second look with chromoendoscopy detected 39% additional polyps in comparison with 22% detected with white-light. The number of additional detected adenomas and additional detected polyps that were 10 mm or larger were similar in both groups of the study; however, HD-CE detected significantly more SLs than HD-WLE. As expected, chromoendoscopy was especially useful to detect flat and subtle polyps, such as small SLs, and added little value for the detection of adenomas (usually darker than surrounding mucosa) and large polyps. The clinical significance of these finding may be challenged because the role of small SLs in colorectal carcinogenesis is dubious. Nevertheless, consensus expert panels have recommended the removal of all SLs proximal to the sigmoid and those larger than 5 mm in the rectum and sigmoid in the general population⁸ because of their association with advanced neoplasia during surveillance.²² In addition,

previous data have shown invasive carcinoma in diminutive SLs during SPS surveillance suggesting that, in this specific scenario, even small SLs (<10 mm) have to be taken into consideration and removed.^{5,7} The role of SSP as a precursor lesion for CRC is more widely accepted. In our study, the additional detection rate for SSP was higher in the HD-CE group (0.29 in HD-CE vs 0.13 in HD-WL; $P = .059$), but this was not statistically significant, probably owing to an insufficient sample size. Moreover, it is well known that there is poor interobserver agreement in the histopathologic classification of SLs,²³ leading to misclassification of small SSPs into hyperplastic polyps. As has been performed previously in several studies on SLs and SPS, we decided to mitigate this possible bias by considering SLs, as a whole and regardless of their specific subtype, as our main outcome.^{5-9,15,17} It should be noted that although approximately 70% of additional SLs detected by chromoendoscopy were HPs, at least two-thirds were located proximal to the sigmoid colon, underscoring the clinical significance of this finding in SPS.

The low prevalence of advanced neoplasia in our cohort may be explained by the fact that all patients were on a standardized surveillance program and had undergone several previous colonoscopies (mean, 5.1 for the HD-WLE group; mean, 4.6 for the HD-CE group), with a mean of 16.5 and 13.6 months, respectively, from the last colonoscopy. It should be noted that we still detected 28 SLs of 10 mm or greater, most of them on first inspection, and one 20-mm SL in the second inspection with CE.

Interestingly, despite high-definition endoscopes, highly motivated endoscopists, and the context of a trial, the number of missed polyps, including adenomas, was considerable in both arms of the study: the adenoma miss rate was 28% in the HD-WLE group and 32% in the HD-CE group. This finding is in accordance with previous back-to-back video colonoscopy studies¹⁰ and shows that despite “ideal” conditions, polyps still are overlooked.

Our study was limited by performance bias because both inspections were performed by the same endoscopist who was not blinded to the technique. However, the tandem design allowed assessing the effect of chromoendoscopy, avoiding the second-look effect. Withdrawal time during the second inspection with chromoendoscopy was longer than during white-light, mainly because of the extra time used to introduce the spray catheter through the channel, spread the dye, and remove the excess. However, we cannot rule out that this longer withdrawal time also partially could have contributed to the higher detection rates in the chromoendoscopy arm.

Another point to note is that the number of polyps with normal histology detected in the second inspection with chromoendoscopy was significantly higher in the HD-CE group (69 of 230; 30.0%) in contrast to the HD-WLE group (15 of 95; 15.8%). The application of indigo carmine may allow detecting more elevated areas of mucosa suspected of being neoplastic lesions. The

increase in the detection of polyps with normal histology leads to an increase in examination time, possible adverse events related to polypectomy, increased workload for pathologists, and likely an unnecessary expenditure of resources. Nevertheless, it is important to point out that more than 35% of the false-positive samples were obtained by a single investigator. However, excluding the cases performed by this examiner did not significantly impact the results (Supplementary Tables 7–9). Consequently, this undesirable effect of chromoendoscopy may be not reproducible in other settings.

Despite our positive results, we are aware that most clinicians will not be motivated to use such a cumbersome technique to find additional small serrated lesions, especially in patients who are undergoing frequent surveillance anyway. SPS is the most frequent polyposis syndrome¹ and represents a significant workload for endoscopy units worldwide. At this time, most clinical guidelines recommend annual colonoscopies in SPS patients, but this recommendation is not based on robust evidence. In fact, recent longitudinal data from the Dutch and Spanish SPS cohorts have shown that although the incidence of CRC during appropriate surveillance is very low (1.4% and 2.6%, respectively),^{5,7} up to 42% (95% CI, 32.4–51.7) of patients will develop advanced neoplasia within 3 years.¹⁹ The risk of advanced neoplasia during follow-up evaluation differs according to certain predictors at the moment of diagnosis (ie, patients who fulfill type I + III WHO criteria are at higher risk).^{5,7,19} Consequently, it has been suggested that surveillance intervals should be personalized according to SPS phenotype. Interestingly, we have found that the benefit of chromoendoscopy was independent of the patients' phenotype. In future studies, the increase in polyp detection offered by chromoendoscopy may be used to better adjust surveillance intervals and optimize the use of endoscopic resources. Overall, taking into consideration that chromoendoscopy is a technique that does not require expensive equipment,²⁴ we recommend the use of panchromoendoscopy as the standard of care for SPS surveillance.

In conclusion, our study shows that panchromoendoscopy allows increased polyp detection compared with white-light colonoscopy in the surveillance of SPS patients. The increase in polyp detection is mostly for small lesions with questionable oncogenic potential, and the clinical impact of this finding needs to be elucidated. Specifically, the effect of chromoendoscopy-based surveillance on the incidence of advanced neoplasia during follow-up evaluation, and whether it allows lengthening of surveillance intervals for certain SPS patients should be addressed in future studies.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Clinical*

Gastroenterology and Hepatology at www.cghjournal.org, and at <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.029>.

References

- 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.
- Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E, et al. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006; 38:266–270.
- East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:25–46.
- Snover DC, Ahnen D, Burt R, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ('hyperplastic') polyposis. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010:160–165.
- Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094–1100.
- Kalady MF, Jarrar A, Leach B, et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011;54:164–170.
- Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016;65:1829–1837.
- Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:501–509; quiz 109.
- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315–1329.
- Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40:284–290.
- Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:916–924.
- Brown SR, Baraza W, Din S, et al. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD006439.
- Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, et al. High-definition chromocolonoscopy vs high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1301–1307.
- Pohl J, Schneider A, Vogell H, et al. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 2011;60:485–490.
- Hazewinkel Y, Tytgat KM, van Leerdam ME, et al. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: a multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest Endosc* 2015;81:531–538.
- Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2018. Epub ahead of print.
- Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570–578.
- Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:686–692.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47:251–255.
- Boparai KS, van den Broek FJ, van Eeden S, et al. Increased polyp detection using narrow-band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Endoscopy* 2011;43:676–682.
- Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2014;46:435–449.
- Melson J, Ma K, Arshad S, et al. Presence of small sessile serrated polyps increases rate of advanced neoplasia upon surveillance compared with isolated low-risk tubular adenomas. *Gastrointest Endosc* 2016;84:307–314.
- Niv Y. Changing pathological diagnosis from hyperplastic polyp to sessile serrated adenoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1327–1331.
- Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut* 2018;67:70–78.

Reprint requests

Address requests for reprints to: María Pellisé, MD, PhD, Hospital Clinic Department of Gastroenterology, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. e-mail: mpellise@clinic.cat; fax: (34) 93-227-5589.

Acknowledgments

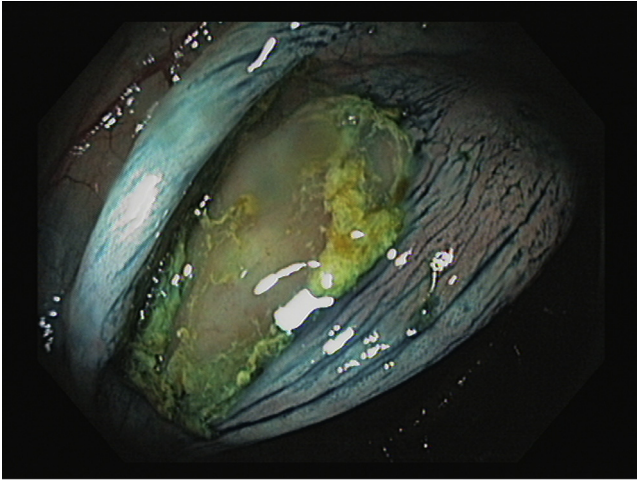
The EndoCAR group is a research group of the Asociación Española de Gastroenterología and the Sociedad Española de Endoscopia Digestiva that is interested in endoscopy for high-risk colorectal cancer patients.

Conflicts of interest

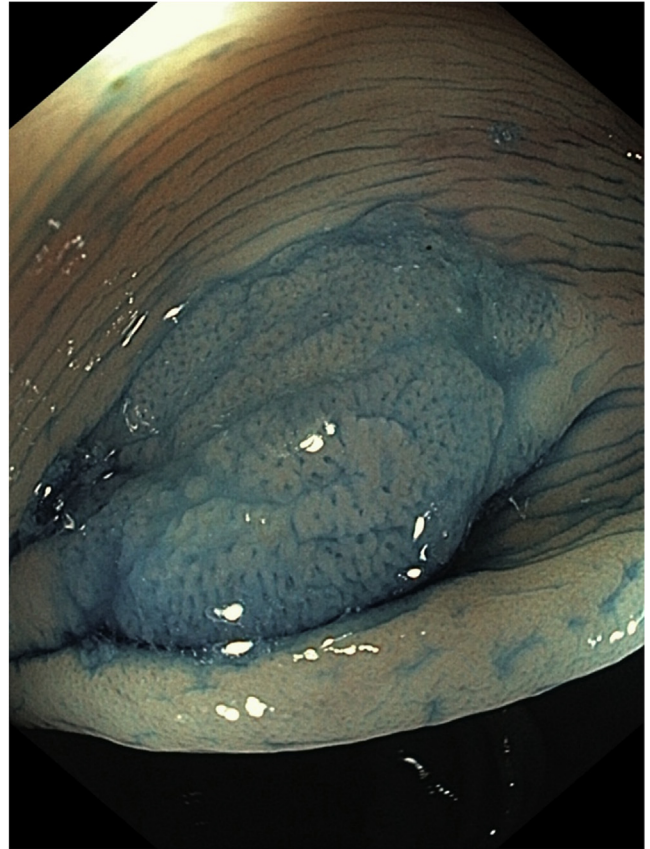
This authors discloses the following: María Pellisé has been a consultant for Norgine, Iberia until 2017, has received fees for conferences from Norgine, Olympus, and CasenRecordati, and receives an editorial fee from Thieme. The remaining authors disclose no conflicts.

Funding

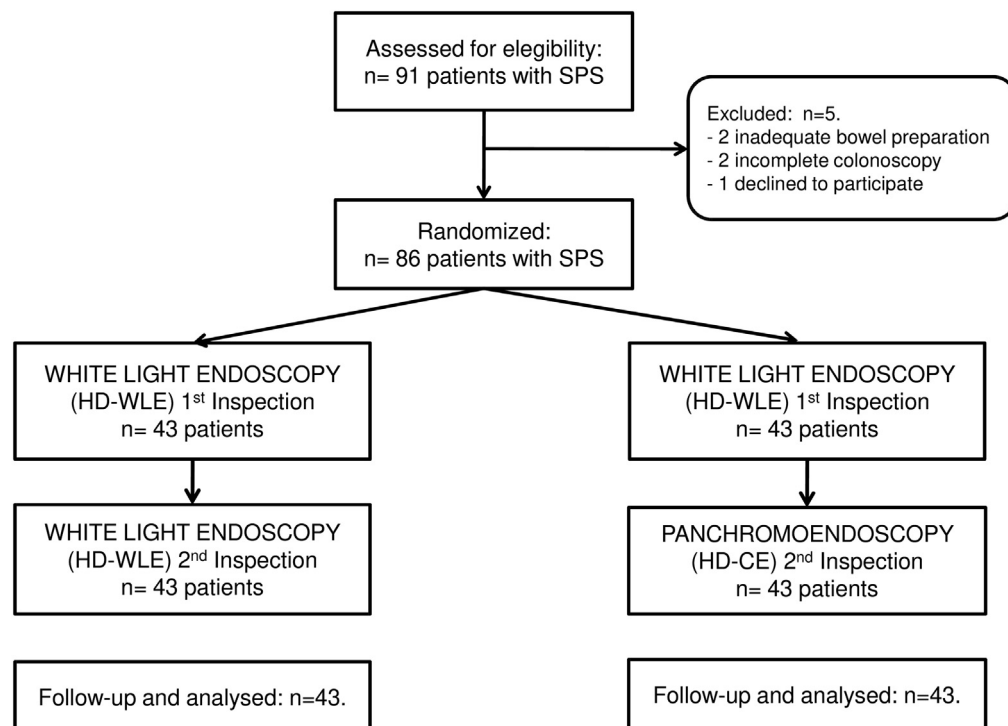
This work was supported by the Fundación Española de Endoscopia Digestiva.



Supplementary Figure 1. A typical flat-elevated (Paris 0-IIa) polyp with a mucous cap corresponding to a SSP. The mucous cap prevents staining on the polyp surface per se. However, it permits stain to highlight the borders of the lesion.



Supplementary Figure 2. This flat (Paris 0-IIb) polyp with irregular borders also is covered by a mucous cap. The colon is very clean and there is no fecal debris. In this instance, indigo carmine stains the surface of the polyp and nicely highlights a Kudo pit pattern type II (or II-0), which is characteristic of serrated lesions.



Supplementary Figure 3. Study flow chart.

Supplementary Table 1. Distribution of Serrated Lesions in First and Second Inspection, Excluding Patients With Prior Colectomy and/or Personal History of CRC

	Polyps, polyps/total, %			
	Group A (HD-WLE)		Group B (HD-CE)	
	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-WLE	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-CE
Ascending colon	23, 9.7	2, 3.2	14, 6.9	7, 5.1
Transverse colon	75, 31.8	19, 30.6	62, 30.5	34, 24.8
Descending colon	39, 16.5	23, 37.1	46, 22.7	40, 29.2
Sigmoid colon and rectum	99, 41.9	18, 29	81, 39.9	57, 40.9
Total	236	62	203	138

Supplementary Table 2. Baseline Demographic and Clinical Characteristics in Both Groups (n = 72), Excluding Patients With Prior Colectomy and/or a Personal History of CRC

	HD-WLE (n = 38)	HD-CE (n = 34)	P value
Mean age, y	63.2	59.9	.074
Women, n (%)	16 (42.1)	12 (35.3)	.350
SPS WHO criteria, I or I + III/III	12/26	13/21	.351
Smoker, no/yes/previous	8/16/12	7/13/13	.287
Number of previous colonoscopies, mean	4.6	4.4	.711
Months from last colonoscopy, mean	16.9	13.4	.058
Number of previous polyps, mean			
Adenoma	4.7	4.4	.828
HP	29.9	33.1	.521
SSP	3.9	3.1	.632
Mean time of first inspection, <i>min</i>	12.2	12.7	.610
Mean time of second inspection, <i>min</i>	10.6	14.2	.001

Supplementary Table 3. Comparison of Endoscopic Findings of HD-WLE and HD-CE, Excluding Patients With Prior Colectomy and/or a Personal History of CRC

	HD-WLE (n = 38)	HD-CE (n = 34)	P value
Total polyps	338	320	
Polyps size, mean	4.5 mm (SD, 2.8)	4.15 mm (SD, 2.2)	.102
Median (IQR), <i>mm</i>	4.0 (3–5)	4.0 (3–5)	
Location, n (%)			
Ascending colon	53 (16)	44 (14)	.146
Transverse colon	109 (32)	79 (25)	
Descending colon	60 (18)	72 (23)	
Sigmoid colon	81 (24)	91 (28)	
Rectum	35 (10)	34 (10)	
Morphology, Paris classification, n (%)			
0-Is	22 (6.5)	55 (17.2)	.001
0-Ip	0 (0)	1 (0.2)	
0-IIa	242 (71.6)	227 (70.9)	
0-IIb	74 (21.9)	36 (11.3)	
0-IIc	0 (0)	0 (0)	
0-III	0 (0)	1 (0.2)	
Histology, n (%)			
Normal tissue	52 (13.3)	124 (27.9)	.001
HP	249 (63.7)	210 (47.3)	
SSP	33 (8.4)	56 (12.6)	
Adenoma LGD	57 (14.6)	54 (12.2)	
Adenoma HGD/CRC	0	0	
No histology	10 (2.3)	14 (2.4)	

HGD, high-grade dysplasia; IQR, interquartile range; LGD, low-grade dysplasia.

Supplementary Table 4. Number of Polyps in First and Second Inspection, Excluding Patients With Prior Colectomy and/or Personal History of CRC

	Group A (HD-WLE)			Group B (HD-CE)		
	Total	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-WLE	Total	First inspection HD-WLE	Second inspection HD-CE
Number of polyps per patient						
Mean (SD)		6.7 (4.8)	2.5 (1.5)		6.0 (4.3)	3.8 (2.2)
Median (IQR)		6 (3–9)	2 (1–3)		5 (3–8)	3 (2–5)
Total polyps	338	265	73	320	192	128
SLs, HP + SSP	281	225	56	266	156	110
HPs	248	196	52	210	115	95
SSPs	33	29	4	56	41	15
Adenomas	57	40	17	54	36	18
SLs in proximal colon	169	129	40	146	81	65
SLs > mm in proximal colon	41	35	6	34	19	15
SLs \geq 10 mm	12	10	2	12	10	2

IQR, interquartile range.

Supplementary Table 5. Additional Polyp Detection Rates Risk Difference: HD-WLE and HD-CE, Excluding Patients With Prior Colectomy and/or a Personal History of CRC

	Additional polyp detection rate HD-WLE, % (95% CI)	Additional polyp detection rate HD-CE, % (95% CI)	Additional polyp detection rate risk difference, %	<i>P</i> value
All polyps	21.6 (17.5–26.3)	40.0 (34.8–45.5)	18.4	<.001
SLs	19.9 (15.7–24.9)	41.4 (35.6–47.4)	21.5	<.001
SSPs	12.1 (4.8–27.3)	26.8 (16.9–39.6)	14.7	.103
SLs in proximal colon	23.7 (17.9–30.6)	44.5 (36.7–52.6)	20.8	<.001
SLs >5 mm ^a	14.6 (6.9–28.4)	44.1 (28.9–60.5)	29.5	.0046
Adenomas	29.8 (19.5–42.7)	33.3 (22.2–46.6)	3.5	.691
Lesions \geq 10 mm	16.7 (4.7–44.8)	16.7 (4.7–44.8)	0.0	1.00

^aIn proximal colon.

Supplementary Table 6. Additional Polyp Detection Rate Association With Polyp Characteristics and the Use of Chromoendoscopy, Excluding Patients With Prior Colectomy and/or a Personal History of CRC

	N	Additional polyp	Additional polyp rate, %	Univariate, OR (95% CI)	P	Multivariate, OR (95% CI)	P
Histology							
Adenomatous	111	35	31.5	1.06 (0.68–1.64)	.805	0.94 (0.58–1.52)	.938
Serrated	547	166	30.3				
Morphology							
Flat	581	176	30.3	0.90 (0.54–1.50)	.697	0.87 (0.51–1.50)	.620
Sessile	77	25	32.5				
Size							
<10 mm	634	197	31.1	0.44 (0.15–1.32)	.133	0.39 (0.13–1.20)	.101
≥10 mm	24	4	16.7				
Location							
Proximal	417	137	32.9	0.74 (0.52–1.05)	.091	0.67 (0.46–0.98)	.037
Distal	241	64	26.6				
Group							
HR-WL	338	73	21.6	2.42 (1.72–3.41)	<.001	2.54 (1.79–3.59)	<.001
HR-CE	320	128	40.0				

NOTE. The unique meaningful difference was found in the multivariable analysis in which the proximal polyp location (OR, 0.67; 95% CI, 0.46–0.98) appeared as an independent factor associated with an increase in polyp detection in addition to the use of chromoendoscopy (OR, 2.54; 95% CI, 1.79–3.59).

Supplementary Table 7. Comparison of Endoscopic Findings of HD-WLE and HD-CE, Excluding Cases Performed by 1 Specific Examiner

	HD-WLE (n = 27)	HD-CE (n = 35)	P value
Total polyps	193	339	
Polyp size, mean, mm	4.26 (SD, 3.2)	4.46 (SD, 2.5)	.443
Median (IQR), mm	3.0 (3–5)	4.0 (3–5)	
Location, n (%)			
Ascending colon	27 (14)	46 (13.6)	.069
Transverse colon	69 (35.8)	92 (27.1)	
Descending colon	40 (20.7)	92 (27.1)	
Sigmoid colon	35 (18.1)	82 (24.2)	
Rectum	22 (11.4)	22 (8.0)	
Morphology, Paris classification, n (%)			
0-Is	27 (14.0)	73 (21.5)	.018
0-Ip	0 (0)	1 (0.3)	
0-IIa	121 (62.7)	220 (64.9)	
0-IIb	43 (22.3)	42 (12.4)	
0-IIc	0 (0)	0 (0)	
0-III	0 (0)	0 (0)	
Histology, n (%)			
Normal tissue	27 (12.3)	94 (21.7)	.008
HP	129 (58.6)	209 (48.3)	
SSP	25 (11.4)	69 (15.9)	
Adenoma LGD	39 (17.7)	61 (14.1)	
Adenoma HGD/CRC	0	0	
No histology	7	12	

HGD, high-grade dysplasia; IQR, interquartile range; LGD, low-grade dysplasia.

Supplementary Table 8. Additional Polyp Detection Rates Risk Difference: HD-WLE and HD-CE, Excluding Cases Performed by 1 Specific Examiner

	Additional polyp detection rate HD-WLE (95% CI)	Additional polyp detection rate HD-CE (95% CI)	Additional polyp detection rate risk difference	<i>P</i> value
All polyps	0.23 (0.17–0.29)	0.37 (0.32–0.42)	0.14	.001
SLs	0.20 (0.15–0.27)	0.39 (0.34–0.45)	0.19	<.001
SSPs	0.16 (0.06–0.35)	0.29 (0.20–0.41)	0.13	.190
SLs in proximal colon	0.25 (0.17–0.34)	0.41 (0.34–0.48)	0.16	.007
SLs >5 mm ^a	0.20 (0.08–0.42)	0.41 (0.27–0.56)	0.21	.111
Adenomas	0.33 (0.21–0.49)	0.28 (0.18–0.40)	-0.05	.691
Lesions ≥10 mm	0.13 (0.02–0.47)	0.19 (0.07–0.40)	0.06	.676

^aIn proximal colon.**Supplementary Table 9.** Additional Polyp Detection Rate Association With Polyp Characteristics and the Use of Chromoendoscopy, Excluding Cases Performed by 1 Specific Examiner

	N	Additional polyp	Additional polyp rate	Univariate, OR (95% CI)	<i>P</i>	Multivariate, OR (95% CI)	<i>P</i>
Histology							
Adenomatous	100	30	0.30	0.89 (0.56–1.43)	.642	0.92 (0.56–1.52)	.746
Serrated	432	140	0.32				
Morphology							
Flat	432	144	0.33	0.70 (0.43–1.15)	.156	0.66 (0.39–1.10)	.110
Sessile	100	26	0.26				
Size							
<10 mm	503	165	0.33	0.43 (0.16–1.14)	.081	0.38 (0.14–1.02)	.053
≥10 mm	29	5	0.17				
Location							
Proximal	366	123	0.34	0.78 (0.52–1.17)	.225	0.71 (0.47–1.08)	.108
Distal	166	47	0.28				
Group							
HR-WL	194	44	0.23	2.01 (1.34–2.99)	.001	2.14 (1.42–3.22)	<.001
HR-CE	339	126	0.37				

DISCUSIÓN

El primer artículo de la presente tesis es fruto de un estudio colaborativo multicéntrico llevado a cabo a nivel nacional y promovido dentro del Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología. Dicho grupo tiene una amplia trayectoria investigadora, con numerosas publicaciones especialmente en el campo del CCR y sus condiciones de alto riesgo. De hecho, este trabajo se ha basado en la misma cohorte que otro citado previamente (113), cuyos resultados ayudaron a conocer mejor la epidemiología del SPS, el riesgo de CCR que conlleva y algunos posibles factores de riesgo para su desarrollo. En este artículo, nuestros objetivos eran tres: a) estudiar la incidencia de NA –definida a partir de ahora como adenoma avanzado, PS avanzado (que sería aquel con displasia y/o ≥ 10 mm) y/o CCR– en aquellos pacientes que entraban en seguimiento endoscópico cada 1–3 años una vez que se les habían extirpado todos los pólipos presentes en el colon en el momento del diagnóstico, lo que no se había investigado previamente; b) detectar posibles factores que pudieran predecir el desarrollo de NA durante la vigilancia, con el fin de identificar a los pacientes con mayor riesgo; y c) evaluar la incidencia de NA durante el seguimiento del remanente rectal en el subgrupo de pacientes que habían precisado colectomía total en algún momento de su evolución clínica, ya que tampoco existían estudios al respecto.

En el segundo artículo, realizado exclusivamente en el Hospital Universitario de Móstoles, incluimos todos los pacientes diagnosticados de SPS según los criterios de 2010 de la OMS (16) –excluyendo aquellos que cumplían únicamente el criterio 2, como ha sido práctica habitual en los estudios más recientes, así como los que presentaban alguna otra condición de alto riesgo de CCR como enfermedad inflamatoria intestinal o síndromes hereditarios– que eran seguidos en la Consulta de Prevención y Alto Riesgo de CCR de nuestro centro, la mayoría de los cuales formaban parte de la cohorte del artículo 1. Posteriormente, seleccionamos a aquellos que estaban en vigilancia con

colonoscopia cada 1–3 años tras el “clearance”, con el objetivo de conocer tanto la incidencia de NA como su manejo –endoscópico vs. quirúrgico– durante el seguimiento. La principal diferencia entre ambos estudios es el periodo de seguimiento, ya que en el primero la mediana desde la colonoscopia de “clearance” fue de 2,2 años frente a 5 en el segundo. Teniendo en cuenta sus similitudes, los artículos 1 y 2 se comentan de manera conjunta, mientras que el artículo 3 será discutido fundamentalmente en la parte final de esta sección.

Durante mucho tiempo se ha infravalorado la relevancia clínica del SPS porque, a pesar de que los primeros estudios tras su descripción habían comunicado un alto riesgo de CCR (145,146), se consideraba que era una entidad muy poco frecuente (130,132). Esta percepción era debida a dos factores: por un lado, la dificultad para detectar los PS durante la colonoscopia por sus particulares características –morfología plana o sésil, coloración pálida o similar a la de la mucosa circundante, bordes irregulares y mal definidos, presencia de moco adherido sobre ellos, etc.– especialmente para un endoscopista no habituado (61), y por otro, la escasez o incluso ausencia de criterios diagnósticos bien definidos desde el punto de vista histológico hasta hace relativamente poco tiempo, lo que llevaba con frecuencia a infradiagnosticar las LSS (45), actores cruciales en el SPS. Sin embargo, distintos estudios publicados en la última década han establecido que es el síndrome polipósico de colon más frecuente. Así, se ha observado que su prevalencia en el programa de cribado de CCR del Reino Unido, empleando test de sangre oculta en heces basado en guayaco, oscilaba entre el 0,03% y el 0,66% en la colonoscopia inicial (48,133), mientras que en Italia, empleando sangre oculta en heces inmunológica para el cribado, era del 0,31% (134). Aunque ocasionalmente se puede llegar al diagnóstico de SPS en una única colonoscopia, lo habitual es que se alcance tras varias exploraciones sucesivas (150,201). A este respecto, después de evaluar sendas


cohortes de cribado, una basada en colonoscopia directa y la otra en sangre oculta en heces inmunológica, IJspeert et al. describieron que la prevalencia del SPS en dichas poblaciones de riesgo medio pasaba de ser del 0% y 0,5% en la colonoscopia inicial al 0,4% y 0,8% en las exploraciones de seguimiento, respectivamente (48). Todavía son más elocuentes los resultados obtenidos recientemente por Rivero-Sánchez et al. al estudiar otra población en la que el cribado se llevó a cabo con sangre oculta en heces de tipo inmunológico. Aunque en la primera colonoscopia ya el 0,32% de los sujetos cumplía criterios de la OMS para SPS, tras reevaluar endoscópicamente al año a aquellos a los que inicialmente se les había extirpado algún PS proximal al colon sigmoide de 5 mm o más, dicha cifra prácticamente se triplicó, alcanzando el 0,9% (1 de cada 111 pacientes con test de cribado positivo). También comprobaron que alcanzar el diagnóstico de SPS durante el seguimiento era más probable si en la colonoscopia inicial existían cinco o más PS proximales a sigma (OR 4,01; IC 95% 1,20–13,45) y/o dos o más LSS a partir de 10 mm (OR 6,35; IC 95% 1,40–28,81) (135).

En el artículo 1 observamos que la incidencia acumulada de NA a tres años era del 42% (IC 95% 32,4–51,7), mientras que en la cohorte del artículo 2 fue del 15,2% (IC 95% 8,1–22,3). Pese a que es más frecuente que la incidencia acumulada se describa a cinco años en vez de a tres, en el artículo 1 no la mencionamos específicamente dado el corto periodo de seguimiento y el escaso número de pacientes que alcanzaron ese punto; no obstante, en la Figura 2 se aprecia que era ligeramente superior al 50%. Este resultado es similar al comunicado por el mayor estudio prospectivo de seguimiento de pacientes con SPS publicado hasta el momento, que describe un 44% de incidencia acumulada a 5 años tras seguir a 271 sujetos durante una mediana de 3,6 años (115). En el caso del artículo 2 de esta tesis, esta cifra fue sensiblemente inferior, quedándose en el 21,6% (IC 95% 13,1–30,1).

La gran mayoría de los artículos publicados se han centrado no tanto en la incidencia acumulada de NA como específicamente en la de CCR. A este respecto, la incidencia acumulada observada en el artículo 1 fue del 3,1% (IC 95% 0–6,9) a tres años y del 6,4% (IC 95% 0–13,6) a cinco años, mientras que en el artículo 2 no diagnosticamos ningún CCR invasivo durante el seguimiento, siendo la lesión más avanzada un carcinoma intramucoso (pTis) sobre un adenoma irresecable endoscópicamente, que tuvo que ser extirpado mediante cirugía. Otros dos estudios retrospectivos tampoco detectaron ningún CCR incidente durante el seguimiento endoscópico. En el primero, llevado a cabo en el Indiana University Hospital (EE.UU.), un único endoscopista realizó una media de 2,7 colonoscopias de vigilancia a 60 individuos con SPS, con un intervalo medio entre ellas de 1,6 años (202). En el segundo, en el cual colaboraron múltiples hospitales de Nueva Zelanda, 96 pacientes fueron seguidos durante una mediana de 3,6 años con un intervalo mediano entre colonoscopias de 1,3 años (203). Por último, en 2014 Hazewinkel et al. publicaron los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo en el Academic Medical Center de Ámsterdam, basado en un protocolo de seguimiento del SPS con colonoscopia anual después del “clearance”, no diagnosticando ningún CCR incidente tras seguir a 41 pacientes durante una mediana de 3,1 años (112).

No todos los trabajos han comunicado una ausencia de CCR incidentes durante la vigilancia. Por ejemplo, dos estudios retrospectivos multicéntricos citados previamente observaron una incidencia acumulada a 5 años de 1,5% y 1,9% (113,114), mientras que otros dos prospectivos orientados específicamente al seguimiento, con medianas de 3,6 y 3,9 años desde el “clearance”, la establecieron en 1,3% y 1%, respectivamente (115,137). Además del artículo 1 de la presente tesis, con un 6,4%, solamente otro estudio retrospectivo multicéntrico con 77 participantes, seguidos durante una mediana de 1,3 años, ha comunicado una incidencia acumulada de CCR a 5 años sensiblemente superior

al resto de los trabajos mencionados, concretamente del 7% (136). Una posible razón para explicar estas diferencias entre estudios –al menos en el caso del artículo 1– podría ser su naturaleza retrospectiva con la participación de 18 hospitales, algunos de los cuales reclutaron un número limitado de pacientes. Ello podría haber llevado a estos últimos a incluir sólo pacientes con un fenotipo de SPS más patente y, por tanto, más agresivo, debido a un sesgo de selección. En cualquier caso, teniendo en cuenta la evidencia hasta el momento, probablemente la incidencia acumulada de CCR a 5 años esté más cerca del 0–2% que del 6–7% de estos dos últimos trabajos.

 También en relación con el CCR, en el artículo 2 diagnosticamos un total de 11 en nuestro grupo inicial de 129 pacientes (8,5% de toda la cohorte), todos prevalentes y sólo dos de ellos después de 2014. Esto contrasta con los resultados de otros estudios, donde esta cifra oscila entre el 15,8% y el 36,7%, pero en todo caso coincide con ellos en que la inmensa mayoría de los CCR son diagnosticados antes o en el momento del diagnóstico del SPS (113–115,137).

En el artículo 1 demostramos que el cumplimiento simultáneo de los criterios 1 y 3 (2010) de la OMS, así como la resección de algún PS avanzado durante la fase de “clearance”, eran predictores independientes para la aparición de NA durante el seguimiento, por lo que podrían ser de utilidad a la hora de personalizar el intervalo entre colonoscopias de vigilancia en pacientes con SPS. De hecho, la presencia de al menos uno de estos dos factores de riesgo conllevaba un fenotipo más agresivo en nuestra cohorte, con un riesgo casi tres veces superior de desarrollar una NA durante el seguimiento (53,7%; IC 95% 41,6–65,8) frente a los pacientes que no tenían ninguno de los dos (19%; IC 95% 5,6–32,3). Por su parte, aunque en el artículo 2 no realizamos análisis multivariante para investigar posibles predictores de NA, por no ser un estudio diseñado para tal fin, sí que observamos que los sujetos que cumplían ambos criterios 1

y 3 de la OMS (2010) mostraban una incidencia significativamente mayor de NA (50,8%) que aquellos que sólo satisfacían el 1 o el 3 por separado (5,6% y 10,8%, respectivamente). No obstante, en este trabajo los pacientes que cumplían exclusivamente el criterio 1 sólo representaban el 16,5% del total, por lo que no podemos descartar que su riesgo real haya sido infraestimado. Estos predictores de riesgo están en consonancia con los descritos por dos grandes estudios: el mayor de ellos, retrospectivo, relacionó el desarrollo de CCR con el cumplimiento simultáneo de los criterios 1 y 3 de la OMS (2010) para SPS (114), mientras que el otro, la mayor cohorte prospectiva hasta el momento, observó que los sujetos que sólo cumplían el criterio 3 (2010) presentaban significativamente menor riesgo de NA incidente (115). Un tercer estudio describió que aquellos pacientes con SPS que habían presentado alguna LSS con displasia de alto grado –las cuales estarían incluidas entre los PS avanzados– tenían más riesgo de presentar un CCR (113).

Consideramos que existen varias razones que podrían explicar las diferencias entre los resultados del artículo 2 y los de otros trabajos, incluyendo el artículo 1. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico realizado en el contexto de una consulta de alto riesgo de cáncer digestivo con especial interés en el SPS. Ello habría favorecido un seguimiento homogéneo de los pacientes, adaptando la vigilancia endoscópica a las recomendaciones vigentes en cada momento. En segundo lugar, mantenemos un alto nivel de sospecha clínica con respecto a esta entidad, por lo que habitualmente detectamos a estos pacientes en el mismo momento que cumplen alguno de los criterios de la OMS. Esto nos permitió un reclutamiento exhaustivo de los candidatos, algunos de ellos inmediatamente después del diagnóstico, por lo que minimizamos el sesgo de selección incluyendo también a pacientes con un fenotipo menos evidente. De hecho, el 56% de nuestros pacientes cumplía exclusivamente el criterio 3 (2010) frente al 35,2% y al 36,5%

de dos estudios de seguimiento que comunicaron un riesgo total de CCR del 36,7% y del 25,5%, respectivamente (115,137). En un punto intermedio estaría el estudio de Carballal et al., que con un 45,3% de individuos que cumplían sólo el criterio 3 (2010), describieron un riesgo de CCR del 15,8% (113). Como acabamos de mencionar, los sujetos que cumplen exclusivamente este criterio presentan menos riesgo de CCR y NA, y pensamos que el alto porcentaje de ellos en nuestra cohorte probablemente contribuya al bajo riesgo tanto de CCR como de NA incidente que observamos. Otra posible razón es que, como consecuencia de nuestra detección precoz de los pacientes con SPS, la mayoría comienza la vigilancia endoscópica muy pronto en la historia natural de la enfermedad lo que podría evitar el desarrollo de CCR en muchos casos como sugieren Bleijenberg et al. (137). De hecho, 9 de nuestros 11 CCR fueron detectados antes de 2014, cuando el SPS era una patología infradiagnosticada. Por último, durante el seguimiento empleamos endoscopios de alta definición casi en el 90% de las colonoscopias y pancromoendoscopia –NBI o tinción con índigo– en más de dos tercios. Si bien es cierto que el NBI no ha demostrado mejorar la detección de pólipos en el SPS (199), lo empleamos frecuentemente para caracterizar y delimitar las lesiones observadas. Por otro lado, realizamos un total de 96 pancromoendoscopias con índigo carmín (28,1%), la cual, como demostramos en el artículo 3, incrementa la detección de lesiones en esta entidad, sobre todo a expensas de PS menores de 10 mm. El empleo de la pancromoendoscopia con índigo carmín –especialmente a partir de 2015– podría ser una de las razones que explicaran las 2097 polipectomías en 342 colonoscopias de vigilancia, frente a los 1308 pólipos extirpados en 447 colonoscopias de otro estudio de seguimiento a largo plazo (137). Es más, la resección de PS pequeños, favorecida por la tinción con índigo carmín, podría haber evitado la progresión a NA en las siguientes exploraciones y colaborar en la baja incidencia que hemos observado.

En el artículo 1 nos llamó la atención que, pese a que el proceso de “clearance” fue llevado a cabo con éxito por endoscopistas expertos en todos los pacientes antes de comenzar el programa de vigilancia, hasta en el 25,7% de los casos se detectó al menos una NA en la primera colonoscopia de seguimiento, y también que esta elevada proporción se mantuvo relativamente constante en las siguientes. Estos resultados son en cierto modo comparables a los que obtuvieron Hazewinkel et al. en un estudio prospectivo anterior (112), en el que habían constatado que existía al menos un PS igual o mayor de 10 mm en la primera colonoscopia de vigilancia en el 11% de sus pacientes, mientras que en nuestra cohorte esta cifra alcanzó el 20,4%. Otro trabajo unicéntrico prospectivo del grupo neerlandés, publicado en 2020, también describió una incidencia de PS avanzados al inicio del seguimiento del 12,7% (137). Más aún, destaca el hecho de que en ninguno de los tres estudios hubo cambios significativos en estos porcentajes durante el seguimiento.

Por el contrario, en el artículo 2 observamos que la incidencia de NA parecía presentar una leve tendencia descendente según aumentaba el tiempo de seguimiento, fenómeno que también ocurría con los PS avanzados (Tabla 3), aunque en ninguno de los dos casos era estadísticamente significativa. De hecho, si bien es cierto que en ese punto quedaban muy pocos individuos en seguimiento, sólo diagnosticamos una NA entre el octavo y el decimoquinto año de vigilancia. Además, su incidencia anual osciló entre el 0% y el 8,3% a pesar de que el intervalo mediano entre colonoscopias de seguimiento fue de 1,8 años –como consecuencia de la introducción en nuestro hospital del protocolo de seguimiento personalizado propuesto por Bleijenberg et al. (115)– frente a los 1,1 años del artículo 1. Los resultados de este protocolo personalizado no sólo coincidieron con el artículo 2 mostrando esa misma tendencia decreciente, sino que confirmaron que los individuos que se habían realizado colonoscopias de seguimiento antes de entrar en el

estudio tenían menor riesgo de desarrollar NA durante éste que aquellos que comenzaron la vigilancia dentro del protocolo (HR 0,64; IC 95% 0,41–0,99. P = 0,047).

Con respecto a la estabilidad de la incidencia de NA durante el seguimiento en el artículo 1, pensamos que podría ser explicada básicamente por dos razones. En primer lugar, como ya se ha mencionado, la tasa de detección de PS varía ampliamente en función del entrenamiento y la meticulosidad del endoscopista (169). Incluso en un contexto óptimo como es un ensayo clínico, con colonoscopios de alta definición y con endoscopistas experimentados y altamente motivados como describimos en el artículo 3, el “miss rate” de PS es elevado, en este caso concreto del 31,3% teniendo en cuenta ambos brazos. Y en segundo lugar, en nuestra investigación no comprobamos de manera rutinaria si la resección de los PS había sido completa, siendo bien conocido que una extirpación incompleta puede llegar a ocurrir hasta en el 31% de las LSS, incluso en ensayos clínicos (204). Estos dos factores se relacionan directamente con la aparición de CCR post-colonoscopia (179,181), poniendo en valor la relevancia de técnicas auxiliares como la pancromoendoscopia para evitar que lesiones clínicamente relevantes pasen desapercibidas en la colonoscopia. Otra posible explicación es que el tiempo de seguimiento del artículo 1, con una mediana de 2,2 años, fuera insuficiente para observar la tendencia apreciada en el artículo 2, con un seguimiento superior (mediana de 5 años). Esta explicación iría en consonancia con lo descrito por Bleijenberg et al. (115), pero no con los hallazgos del trabajo unicéntrico neerlandés (137), siendo las medianas de seguimiento de 3,6 y 3,9 años respectivamente.

Por otra parte, en el artículo 2 se apreciaba una tendencia descendente de la incidencia, aunque sin significación estadística que podría atribuirse al bajo porcentaje de NA detectadas ya desde la primera colonoscopia de seguimiento –al contrario que los

otros estudios citados—, o bien deberse a una insuficiente potencia estadística en relación con un tamaño de muestra insuficiente.

Teniendo en cuenta que hasta hace muy pocos años las guías de práctica clínica recomendaban el seguimiento de estos individuos con colonoscopia anual (151) y que, como hemos visto, su prevalencia es relativamente elevada para tratarse de un síndrome polipósico, el SPS supone una importante carga tanto para las Unidades de Endoscopia como para los propios pacientes. Por este motivo, en anteriores trabajos (113,114) y también en el artículo 1 se comentaba la necesidad de personalizar el seguimiento de los sujetos con SPS tras estratificarlos según su riesgo de CCR. De hecho, a raíz de nuestros resultados, en el artículo 1 ya especulábamos con que aumentar los intervalos de vigilancia, por ejemplo a dos años en aquellos pacientes sin ninguno de los dos factores de riesgo descritos, podría mejorar la eficiencia de las Unidades de Endoscopia sin aumentar la incidencia de CCR.

Con el fin de evaluar esta estrategia personalizada y a partir de la evidencia previa, se llevó a cabo un estudio multicéntrico europeo en el cual se aplicó un protocolo de vigilancia endoscópica individualizado, con colonoscopia cada uno o dos años en función del número y las características histológicas de los pólipos extirpados en la anterior. Este trabajo, publicado en 2019, demostró que dicho protocolo era eficaz para reducir el número de colonoscopias a los pacientes con SPS sin aumentar la incidencia de CCR ni NA. Tras investigar otros factores previamente descritos, los autores observaron que el único predictor independiente del desarrollo de NA durante el seguimiento fue el criterio 3 (2010) de la OMS, con un papel protector (HR 0,38; IC 95% 0,22–0,63) (115). A raíz de estas conclusiones, la European Society of Gastrointestinal Endoscopy abandonó el anterior protocolo de seguimiento anual en su guía clínica de seguimiento de síndromes polipósicos de 2019 (200), y aconseja estratificar a los pacientes con SPS en función de

su riesgo, realizando colonoscopia cada uno o dos años siguiendo los mismos criterios que Bleijenberg et al. (115).

A pesar de este cambio en las recomendaciones, el SPS continúa representando una carga de trabajo significativa en las Unidades de Endoscopia. Los autores del trabajo de seguimiento personalizado ya planteaban en la discusión la posibilidad de una nueva ampliación del intervalo entre colonoscopias en los pacientes de bajo riesgo, a tres o incluso cinco años (115). No obstante, como en el estudio unicéntrico de seguimiento que publicaron poco después la incidencia de NA se mantuvo relativamente constante a largo plazo, consideraron que estos últimos hallazgos desaconsejaban aumentar el intervalo entre endoscopias de vigilancia, incluso tras varias de ellas (137). Actualmente la evidencia es clara con respecto a que los individuos con SPS necesitan seguimiento endoscópico a largo plazo por el riesgo de CCR y NA, pero aunque la ampliación del intervalo a dos años en el grupo de bajo riesgo ha demostrado ser segura y eficaz, la pregunta que surge es si es posible extender aún más el periodo entre colonoscopias de seguimiento sin comprometer la seguridad de los pacientes. A la luz de los resultados del artículo 2, consideramos que una nueva ampliación del intervalo a tres o incluso más años –al menos en el grupo de bajo riesgo– sería segura. Después de todo, quizá la prioridad de la vigilancia debería ser evitar la aparición de CCR, así como minimizar las intervenciones quirúrgicas en la medida de lo posible, en vez de centrar el interés en el desarrollo de NA. En este contexto, nos preguntamos si podría ser aceptable una incidencia de NA relativamente alta (por encima del 40%) a cambio de reducir sensiblemente el número de endoscopias de seguimiento en estos pacientes. Una alternativa más conservadora sería aumentar el intervalo de seguimiento sólo a partir de un determinado número de colonoscopias, considerando que la incidencia de NA podría disminuir en rondas sucesivas como hemos comentado previamente. Con respecto a qué

pacientes podrían beneficiarse de esta hipotética ampliación del intervalo, el único factor que se asocia repetidamente a una menor incidencia de NA en los distintos estudios (incluyendo el artículo 1) es el cumplimiento aislado del criterio 3 (2010) de la OMS, aunque los criterios propuestos por Bleijenberg et al. también han demostrado ser útiles (115).

En el artículo 1 comprobamos que la gran mayoría de los pacientes que entraron en seguimiento tras el “clearance” pudieron ser manejados por medio de endoscopia (94,1%), mientras que sólo unos pocos de ellos tuvieron que ser sometidos a cirugía por CCR o pólipos irreseccables. Por su parte, en el artículo 2 esta proporción fue todavía mayor (99,1%), ya que sólo un caso precisó resección quirúrgica debido a un adenoma irreseccable que contenía un carcinoma intramucoso (Tis). Estos hallazgos están en línea con los de otros estudios de seguimiento, que también muestran que sólo una minoría de pacientes con SPS –entre el 0% y el 5,2%– requieren cirugía una vez se ha logrado el “clearance” y han comenzado la vigilancia endoscópica (115,137,202,203).

El artículo 1 fue el primero en investigar la incidencia de NA en el remanente rectal en pacientes que habían sido sometidos a una colectomía total, observando que hasta el 17,9% de ellos desarrollaban al menos una durante una mediana de seguimiento de aproximadamente dos años, aunque ninguna de ellas fue un CCR. Esta información es relevante ya que aproximadamente el 50% de los CCR diagnosticados en pacientes con SPS se localizan en recto o sigma (113,114). No obstante, un estudio prospectivo publicado posteriormente, en el que siguieron durante una mediana de 4,7 años a 48 pacientes con SPS y colectomía total/subtotal, describió una incidencia acumulada de NA del 13% a 5 años. En este caso tampoco se diagnosticaron CCR en el seguimiento, y 4 de las 5 NA detectadas lo fueron en la primera rectoscopia tras la cirugía (205). Teniendo en cuenta el diseño del estudio, el tiempo mediano de seguimiento y el número de pacientes

incluidos, es probable que estos últimos hallazgos sean más precisos que los del artículo 1. Dada la baja incidencia de NA, los autores proponían aumentar progresivamente los intervalos de seguimiento del remanente rectal hasta alcanzar los 5 años si no había lesiones avanzadas en las rectoscopias anteriores.

En el artículo 3 demostramos mediante un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado que la tinción de todo el colon con índigo carmín mejora la visualización de pólipos en pacientes en seguimiento por SPS, prácticamente duplicando la detección de PS frente a la inspección con luz blanca. A pesar de que la evidencia con respecto a la utilidad del NBI en la vigilancia del SPS era escasa e inconsistente (198), la guía de práctica clínica de técnicas avanzadas de imagen de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy vigente en el momento de la publicación del artículo 3 recomendaba el empleo rutinario de tecnología de alta definición asociada a pancromoendoscopia convencional o NBI en estos pacientes (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad) (204). Esta afirmación se basaba en el hecho contrastado de que los PS pasan desapercibidos con facilidad y en que se había demostrado que la cromoendoscopia aumenta la detección de PH en población general (194,197), pero no existía ninguna evidencia específica sobre el papel que podía jugar la tinción de todo el colon en la vigilancia de este grupo de alto riesgo.

Los resultados del artículo 3 muestran que un segundo pase con pancromoendoscopia detectaba un 39% más de pólipos frente al 22% extra que eran visualizados con luz blanca. No observamos diferencias entre ambas técnicas en el diagnóstico de adenomas o de pólipos a partir de 10 mm, pero sí con respecto a la detección de PS, siendo significativamente superior la pancromoendoscopia. Como era previsible, la tinción con índigo resultó especialmente útil para poner de manifiesto lesiones planas o sutiles, como PS de pequeño tamaño, mientras que no aportó demasiado

en el caso de pólipos grandes o de adenomas, que suelen ser más oscuros que la mucosa circundante. Aunque la relevancia clínica de nuestros hallazgos puede ser cuestionada ya que el papel de los PS menores de 10 mm en la carcinogénesis no está del todo claro, los consensos de expertos recomiendan la extirpación de todos los PS proximales –al menos, a sigma– y de aquellos distales de 5 mm o más en la población general debido a su asociación con la NA incidente durante el seguimiento (73,206). Es más, estudios previos han comunicado casos de CCR sobre PS menores de 10 mm en sujetos en seguimiento por SPS, por lo que parece muy conveniente tenerlos en cuenta y extirparlos en este contexto (113,136). Donde no conseguimos demostrar diferencias significativas fue en la detección de LSS, posiblemente por una muestra insuficiente. En cualquier caso, con el fin de minimizar el posible sesgo derivado de la gran variabilidad interobservador en el diagnóstico histológico de los PS –ya comentado en apartados anteriores–, habíamos decidido considerar todo el grupo de los PS como nuestro objetivo principal (en el artículo 1 ya se analizaron los PS avanzados en conjunto, independientemente del subtipo histológico). A este respecto, merece la pena comentar que, pese a que aproximadamente el 70% de los PS detectados en el segundo pase con cromoendoscopia fueron diagnosticados como PH, al menos dos tercios se localizaban proximales al sigma, lo cual es clínicamente relevante en este síndrome.

La baja incidencia de NA en la cohorte del artículo 3 podría ser debida a que todos los individuos estaban en programa de vigilancia y ya se habían sometido a varias colonoscopias previamente (media de 5,1 en el grupo de luz blanca y de 4,6 en el grupo de cromoendoscopia), la última de ellas realizada una media de 16,5 y 13,6 meses antes, respectivamente. Pese a ello, detectamos 28 PS de 10 mm o más, la mayoría en la primera retirada, aunque también uno de 20 mm en el segundo pase con cromoendoscopia. Esta hipótesis concuerda con la aparente tendencia descendente de la incidencia de NA –pero

sin significación estadística– que observamos en el artículo 2 y que ya comentaban Bleijenberg et al. en su protocolo de seguimiento personalizado (115).

Nuestros resultados también confirmaron que, incluso en una situación ideal como es un ensayo clínico, el número de pólipos no detectados, incluyendo adenomas, es alto: concretamente nuestro “adenoma miss rate” fue del 28% en el grupo de luz blanca y del 32% en el de cromoendoscopia, lo que está en línea con otros estudios con colonoscopias “en tándem” (155).

Un aspecto a tener en cuenta es que el número de pólipos con histología normal fue significativamente superior en el grupo de la pancromoendoscopia (30% vs. 15,8%), ya que la tinción con índigo carmín puede poner de manifiesto más áreas elevadas de mucosa que simulen ser lesiones neoplásicas. Este aumento en la detección de lesiones con histología normal conlleva más tiempo de exploración, más carga de trabajo para los patólogos, posibles efectos adversos derivados de la polipectomía y probablemente un gasto innecesario de recursos. En cualquier caso, hay que mencionar que más del 35% de estos falsos positivos fueron obtenidos por un único endoscopista. Sin embargo, tras excluir las colonoscopias realizadas por este investigador no observamos cambios significativos en los resultados. Por tanto, este efecto indeseado de la cromoendoscopia no tendría por qué producirse en otros escenarios.

A pesar de nuestros resultados favorables, somos conscientes de que muchos endoscopistas no se motivarán para emplear una técnica tan incómoda con el único fin de detectar pequeños PS, sobre todo considerando que el seguimiento endoscópico de estos individuos es estrecho de por sí. No obstante, teniendo en cuenta la tendencia actual a personalizar los intervalos de vigilancia tras estratificar a los pacientes según su riesgo, pensamos que el incremento en la detección de pólipos que ofrece la pancromoendoscopia

podría ser de utilidad para individualizar con más precisión el seguimiento y optimizar así el empleo de los recursos endoscópicos, aunque esto debería confirmarse en futuros estudios. Por todo ello, y dado que la tinción con índigo carmín no precisa un equipamiento costoso, recomendamos la realización de pancromoendoscopia como parte del seguimiento estándar de los pacientes con SPS.

Consideramos que el artículo 1 tiene varios aspectos a destacar. Por una parte, se trata de una cohorte de gran tamaño proveniente de un estudio multicéntrico a escala nacional, con seguimiento prospectivo. En él, ampliamos la evidencia que habíamos aportado en un trabajo publicado con anterioridad (113), describiendo la incidencia no sólo de CCR sino también de NA durante el seguimiento. Estos resultados apoyan la conveniencia tanto de una vigilancia endoscópica estrecha en los pacientes con SPS, como de personalizar el intervalo de seguimiento en función de factores de riesgo endoscópicos e histológicos. En segundo lugar, toda la información, tanto endoscópica como histológica, provenía de una red de investigación formada por hospitales con amplia experiencia en el manejo del SPS. Por último, nuestro trabajo fue el primero en ofrecer datos sobre la incidencia de NA en el remanente rectal en pacientes con SPS que habían requerido una colectomía total.

Con respecto al artículo 2, cabe destacar que se trata del trabajo con el seguimiento más largo tras alcanzar el “clearance” publicado hasta el momento –5 años–, con algunos pacientes seguidos desde 2008 y siete de ellos en vigilancia durante 10 años o más. También, que tiene un tamaño muestral suficiente como para obtener conclusiones fiables. Por último, que el reclutamiento de pacientes fue exhaustivo en el contexto de una consulta de alto riesgo de cáncer digestivo, permitiendo que todos los fenotipos del SPS estuvieran representados en la muestra.

LIMITACIONES

Artículo 1

En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo, los resultados podrían estar influenciados por un sesgo de selección. No comprobamos de manera sistemática y estandarizada si la extirpación de los pólipos había sido completa, y cabe la posibilidad de que los diversos endoscopistas involucrados emplearan distintas técnicas de polipectomía. Pese a ello, dado su carácter multicéntrico, es probable que este trabajo ofrezca una imagen bastante aproximada de la práctica clínica habitual.

Otra posible limitación es que no llevamos a cabo una revisión centralizada de todas las muestras histológicas, por lo que no es descartable cierto grado de heterogeneidad entre hospitales a la hora de clasificar los PS en los distintos subtipos. Con el fin de evitar problemas derivados de la variabilidad interobservador (especialmente por la tendencia al sobrediagnóstico de PH en detrimento de LSS), definimos PS avanzados como aquellos de 10 mm o más y/o con presencia de displasia, siguiendo las recomendaciones de la guía de práctica clínica de vigilancia post-polipectomía de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy vigente en aquel momento (207).

En tercer lugar, incluimos en el análisis a sujetos que habían sido sometidos con anterioridad a resecciones parciales de colon. Aunque podría objetarse que dichos pacientes pudieran presentar un mayor riesgo que el resto de la cohorte, y de ahí la necesidad previa de cirugía, el análisis univariable no confirmó dicha hipótesis y, de hecho, los resultados totales no cambiaban si excluíamos a este subgrupo.

Por último, aunque uno de los criterios de inclusión era realizar seguimiento con colonoscopia con un intervalo que podía oscilar entre 1 y 3 años, el cual era mayor que la recomendación vigente de endoscopia anual, el intervalo mediano entre colonoscopias

fue de 13,4 meses (rango intercuartílico 11,9–17,4) y sólo una minoría de pacientes tuvo algún intervalo superior a 30 meses (13 de 152).

Artículo 2

En este caso, al igual que en el artículo 1, la primera limitación deriva del reclutamiento retrospectivo de los pacientes y el posible sesgo de selección que implica, aunque tanto la recogida de datos como la planificación del seguimiento de los pacientes habían sido prospectivos.

Segundo, dado que se trata de un estudio llevado a cabo en un único centro, nuestros resultados pueden no ser completamente extrapolables a la práctica clínica diaria. Sin embargo, esta misma circunstancia favoreció un seguimiento más homogéneo de los pacientes.

En tercer lugar, hasta 2015, fecha en que fuimos invitados a participar en el protocolo de seguimiento personalizado del SPS comentado con anterioridad (115), no seguíamos en nuestra Unidad de Endoscopias ningún esquema predeterminado de vigilancia sino que adaptábamos el seguimiento endoscópico a las recomendaciones vigentes en cada momento, las cuales fueron cambiando durante los 12 años estudiados.

Otra posible limitación es que, a pesar de que están registradas en nuestras bases de datos, no analizamos las complicaciones secundarias al seguimiento endoscópico, como sí han hecho otros trabajos similares.

Para terminar, los participantes en esta investigación fueron seleccionados de acuerdo con los criterios de 2010 de la OMS en lugar de emplear los actualizados de 2019. En cualquier caso, esta actitud es lógica teniendo en cuenta que el seguimiento de algunos

pacientes comenzó hace bastantes años, y además es poco probable que haya tenido ningún efecto relevante en los resultados ya que excluimos del estudio a aquellos sujetos que cumplían sólo el criterio 2 (2010) –ahora eliminado– y los otros dos criterios son muy similares en ambas versiones.

Artículo 3

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el posible sesgo de procedimiento, ya que ambas endoscopias fueron llevadas a cabo por el mismo explorador, que no estaba enmascarado para la técnica. No obstante, el hecho de que en ambos brazos se realizaran dos colonoscopias “en tándem” permitió estudiar la utilidad de la pancromoendoscopia sin que ésta fuera favorecida por un efecto “second-look”, ya que quedaría compensado por la segunda exploración con luz blanca en el otro brazo.

En segundo lugar, el tiempo de retirada del segundo pase en el brazo de la pancromoendoscopia fue significativamente mayor que en el brazo de luz blanca. Aunque este tiempo extra fue fundamentalmente empleado en introducir el catéter spray a través del canal de trabajo, aplicar el índigo carmín y aspirar el líquido sobrante, no podemos descartar que esta retirada más larga también pudiera haber contribuido parcialmente a la mayor detección de pólipos en el grupo de la pancromoendoscopia.

Finalmente, en este estudio se realizó el cálculo de tamaño muestral para el objetivo principal que eran los PS en conjunto, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, en el subgrupo de LSS no conseguimos demostrar un aumento significativo de su detección con pancromoendoscopia al compararla con luz blanca a pesar del porcentaje extra de LSS identificadas ($p=0,059$),

probablemente debido a la pérdida de potencia estadística al segmentar la población inicial de estudio.

REPERCUSIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN Y
HORIZONTE FUTURO

Los resultados de nuestra investigación justifican claramente la necesidad del seguimiento endoscópico de los pacientes con SPS ya que, aunque el riesgo de desarrollar un CCR durante la vigilancia sea bajo o incluso muy bajo, presentan una incidencia relativamente alta de neoplasia colorrectal avanzada. También apoyan la personalización de los intervalos de seguimiento tras estratificar el riesgo en función de la presencia o ausencia de ciertos predictores endoscópicos y/o histológicos. Asimismo, a la luz de nuestros datos parece necesario realizar seguimiento endoscópico en aquellos sujetos que han precisado una colectomía total, aunque quizá pueda ser menos estrecho que en el caso de los pacientes con colon intacto o cirugías segmentarias (205).

Tras demostrar en el artículo 3 que la pancromoendoscopia con índigo carmín mejora la detección de pólipos en sujetos con SPS en programa de seguimiento, la guía clínica de seguimiento de síndromes polipósicos de 2019 de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (200) comenta que “la cromoendoscopia convencional [...] podría ser considerada en la vigilancia de los pacientes con SPS, aunque para su uso rutinario hay que tener en cuenta también sus desventajas prácticas” después de resumir los hallazgos de nuestro trabajo.

A partir de los resultados obtenidos en los artículos que componen esta tesis, actualmente hay en marcha un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico con el fin de determinar si la ampliación del intervalo de seguimiento endoscópico de dos a tres años en los sujetos de bajo riesgo –según los criterios definidos en el estudio de Bleijenberg et al. (115) y asumidos por la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (200)– permite reducir el número de colonoscopias sin aumentar el riesgo de CCR y/o NA incidente.

Además, se encuentra en fase de diseño una investigación centrada en aquellos individuos diagnosticados de SPS antes de los 50 años, ya que su perfil epidemiológico parece algo distinto del clásico, con poca prevalencia de tabaquismo y frecuentes antecedentes familiares de CCR, entre otros. El objetivo sería conocer si realmente se trata de la misma entidad que diagnosticamos alrededor de los 60 años, con riesgos de CCR y NA incidentes superponibles y un manejo similar o, por el contrario, tiene un comportamiento distinto o incluso existe alguna predisposición genética que justifique su debut precoz.

CONCLUSIONES

Artículo 1

- Los pacientes con síndrome de poliposis serrada, después de la extirpación de todos los pólipos prevalentes, tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasia colorrectal avanzada durante el seguimiento endoscópico, con una incidencia acumulada del 42% a los 3 años.
- Los sujetos que cumplen simultáneamente los criterios 1 y 3 de la OMS (2010) para síndrome de poliposis serrada y aquellos a los que se extirpó al menos un pólipo serrado avanzado durante la fase de “clearance” tienen mayor riesgo de neoplasia colorrectal avanzada incidente, por lo que estos dos factores podrían ser utilizados para personalizar el intervalo de seguimiento endoscópico en estos pacientes.
- El 17,9% de los individuos con síndrome de poliposis serrada que han requerido una colectomía total en algún momento de su evolución presentan una neoplasia colorrectal avanzada durante la vigilancia endoscópica del remanente rectal.

Artículo 2

- Los pacientes con síndrome de poliposis serrada, una vez que se ha completado la resección de todos los pólipos existentes al diagnóstico y bajo un adecuado seguimiento endoscópico, presentan un riesgo muy bajo de CCR invasivo incluso a largo plazo. Asimismo, la incidencia acumulada de neoplasia colorrectal avanzada podría ser menor que la descrita previamente, al menos en aquellos sujetos que cumplen sólo el criterio 3 de la OMS (2010).

- La inmensa mayoría de los pacientes con síndrome de poliposis serrada pueden ser manejados sin necesidad de recurrir a la cirugía una vez que se logra el “clearance”.

Artículo 3

- Comparada con la colonoscopia con luz blanca, la pancromoendoscopia con índigo carmín permite aumentar la detección de pólipos –22% vs. 39%– en pacientes con síndrome de poliposis serrada en programa de seguimiento, fundamentalmente a expensas de aquellos menores de 10 mm.
- En el segundo pase con luz blanca se detectaron un 21% y un 28% extra de pólipos serrados y de adenomas, mientras que tras pancromoendoscopia con índigo carmín las cifras correspondientes fueron del 40% y 32%, respectivamente.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

Los resultados de los trabajos que componen la presente tesis doctoral han sido comunicados en las siguientes reuniones científicas nacionales e internacionales:

- Rodríguez-Alcalde D*, Carballal S*, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo V, Bujanda L, Bessa X, Poves C, Cubiella J, Castro I, González M, Moya E, Oquiñena S, Clofent J, Quintero E, Esteban P, Piñol V, Fernández FJ, Jover R, Cid L, Saperas E, López-Cerón M, Cuatrecasas M, López-Vicente J, Leoz ML, Rivero L, Castells A, Pellisé M, Balaguer F. *Both authors contributed equally. Cumulative incidence of colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome (SPS) patients: a multicenter study. United European Gastroenterol J 2015; 3 (5S): A146-A687. United European Gastroenterology Week. Barcelona, octubre de 2015. (Comunicación póster; P0418).

- Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo V, Bujanda L, Bessa X, Poves C, Cubiella J, Castro I, González M, Moya E, Oquiñena S, Clofent J, Quintero E, Esteban P, Piñol V, Fernández FJ, Jover R, Cid L, Saperas E, López-Cerón M, Cuatrecasas M, López-Vicente J, Leoz ML, Rivero L, Castells A, Pellisé M y Balaguer F. Incidencia acumulada de neoplasias colorrectales durante el seguimiento endoscópico en pacientes con síndrome de poliposis serrada (SPS): estudio multicéntrico nacional. Gastroenterol Hepatol 2016; 39: 69-86. XIX Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, marzo de 2016. (Comunicación oral).

- Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo V, Bujanda L, Bessa X, Poves C, Cubiella J, Castro I, González M, Moya E, Oquiñena S, Clofent J, Quintero E, Esteban P, Piñol V, Fernández FJ, Jover R, Cid L, Saperas E, Cuatrecasas M, López-Cerón M, López-Vicente J, Leoz ML, Rivero Sánchez L, Castells A, Pellisé M, Balaguer F. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo endoscopic surveillance: a multicenter study. *Gastroenterology* 2016; 150 (S1): S210. Digestive Disease Week 2016. San Diego (EE.UU.), mayo de 2016. (Comunicación oral).

- López Vicente J, Rodríguez Alcalde D, Hernández Villalba L, Riu Pons F, Vega Villaamil P, Salces Franco I, Santiago García J, Bustamante Balen M, López-Cerón Pinilla M, Domínguez Antonaya M. Utilidad de la pancromoendoscopia con índigo carmín para el seguimiento de los pacientes con síndrome de poliposis serrada. *Endoscopy* 2016; 48: CO_03. XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Valencia, noviembre de 2016. (Comunicación oral).

- López Vicente J, Rodríguez Alcalde D, Hernández Villalba L, Riu Pons F, Vega Vilamil P, Santiago García J, Salces Franco I, Bustamante Balén M, López-Cerón Pinilla M, Pellisé Urquiza M, Domínguez Antonaya M. Utilidad de la pancromoendoscopia con índigo carmín para el seguimiento de los pacientes con síndrome de poliposis serrada. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 145-161. XX

Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, marzo de 2017. (Comunicación oral).

- López-Vicente J, Rodríguez Alcalde D, H. Villalba L, Riu Pons F, Vega P, Santiago J, Salces Franco I, Bustamante M, Lopez-Ceron M, Pellise M. Usefulness of panchroendoscopy with indigo carmine for the detection of polyps in patients with Hyperplastic Polyposis Syndrome. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: AB373-374. Digestive Disease Week 2017. Chicago (EE.UU.), mayo de 2017. (Comunicación póster; Su1635).

- Rodríguez-Alcalde D, Castillo-López G, López-Vicente J, Hernández L, Lumbreras-Cabrera M, Moreno-Sánchez D. Incidencia a largo plazo de neoplasia colorrectal avanzada en pacientes con síndrome de poliposis serrada. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 (Espec Congr): 239. XXIII Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología. Online, noviembre de 2020. (Comunicación póster; P-207).

- Rodríguez-Alcalde D, Castillo-López G, López-Vicente J, Hernández L, Lumbreras-Cabrera M, Moreno-Sánchez D. eP249 Long-term incidence of advanced colorectal neoplasia in patients with serrated polyposis síndrome. *Endoscopy* 2021; 53: S179. ESGE Days 2021. Online, marzo de 2021. (Comunicación póster; eP249).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–249.
2. Sharma R. An examination of colorectal cancer burden by socioeconomic status: evidence from GLOBOCAN 2018. *EPMA J.* 2020;11:95–117.
3. Holleccek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51:2158–2168.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799–825.
5. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2015. Disponible en:
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesCronicas/Documents/mortalidad/mort2015.pdf>
6. Lane N, Lev R. Observations on the origin of adenomatous epithelium of the colon. Serial section of minute polyps in familial polyposis. *Cancer.* 1963;16:751–764.
7. Arthur JF. Structure and significance of metaplastic nodules in the rectal mucosa. *J Clin Pathol.* 1968;21:735–743.
8. Hamilton S, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 105–119.

9. Itzkowitz S, Rochester J. Pólipos colónicos y síndromes de poliposis. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. 8ª. Madrid: Elsevier; 2008. p. 2713–2757.
10. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89:845–860.
11. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-767.
12. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525–532.
13. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–1981.
14. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603–1607.
15. Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. *JAMA*. 1962;179:316-321.
16. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010. p. 160–165.

17. Kaye GI, Fenoglio CM, Pascal RR, Lane N. Comparative electron microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. Variations in cellular structure relative to the process of epithelial differentiation. *Gastroenterology*. 1973;64:926–945.
18. Lane N, Kaplan H, Pascal RR. Minute adenomatous and hyperplastic polyps of the colon: divergent patterns of epithelial growth with specific associated mesenchymal changes. Contrasting roles in the pathogenesis of carcinoma. *Gastroenterology*. 1971;60:537–551.
19. Correa P, Duque E, Cuello C, Haenszel W. Polyps of the colon and rectum in Cali, Colombia. *Int J Cancer*. 1972;9:86–96.
20. Goldman H, Ming S, Hickock DF. Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol*. 1970;89:349-354.
21. Kurzon RM, Ortega R, Rywlin AM. The significance of papillary features in polyps of the large intestine. *Am J Clin Pathol*. 1974;62:447–454.
22. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum*. 1979;22:152–156.
23. Franzin G, Novelli P. Adenocarcinoma occurring in a hyperplastic (metaplastic) polyp of the colon. *Endoscopy*. 1982;14:28–30.
24. Urbanski SJ, Kossakowska AE, Marcon N, Bruce WR. Mixed hyperplastic adenomatous polyps--an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:551–556.

25. Estrada RG, Spjut HJ. Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:127-133.
26. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:524–537.
27. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76:182–188.
28. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology.* 1996;110:748–755.
29. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:65–81.
30. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008;32:21–29.
31. Pai RK, Mäkinen MJ, Rosty C. Colorectal serrated lesions and polyps. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, editors. *WHO classification of tumours. Digestive system tumours.* 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 163–169.
32. Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:249–256.

33. Hayashi T, Yatani R, Apostol J, Stemmermann GN. Pathogenesis of hyperplastic polyps of the colon: a hypothesis based on ultrastructure and in vitro cell kinetics. *Gastroenterology*. 1974;66:347–356.
34. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology*. 2005;47:32–40.
35. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VLJ, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131:1400–1407.
36. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol*. 2009;62:516–518.
37. Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, van de Vijver MJ, et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*. 2014;46:219–224.
38. IJspeert JEG, de Wit K, van der Vlugt M, Bastiaansen BAJ, Fockens P, Dekker E. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy*. 2016;48:740–746.
39. Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, Muzikansky A, Deshpande V, Lauwers GY, et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:30–35.
40. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, O'Brien MJ, Goldblum JR, Rex DK.

- Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3767–3770.
41. Bustamante-Balén M, Bernet L, Cano R, Morell L, López A. Assessing the reproducibility of the microscopic diagnosis of sessile serrated adenoma of the colon. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:258–264.
 42. Wong NACS, Hunt LP, Novelli MR, Shepherd NA, Warren BF. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. *Histopathology.* 2009;55:63–66.
 43. Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, Doğusoy GB, Driessen A, Dursun A, et al. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch.* 2012;461:495–504.
 44. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, Cummings OW, Snover DC, Rex DK. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:517–524.
 45. Tinmouth J, Henry P, Hsieh E, Baxter NN, Hilsden RJ, McGregor SE, et al. Sessile serrated polyps at screening colonoscopy: have they been under diagnosed? *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1698–1704.
 46. Bettington M, Walker N, Rahman T, Vandeleur A, Whitehall V, Leggett B, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas in contemporary outpatient colonoscopy practice. *Intern Med J.* 2017;47:318–323.
 47. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, Wockner L, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol.*

- 2014;38:158–166.
48. IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, Kaminski MF, Kuipers EJ, Mroz A, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut*. 2017;66:1225–1232.
 49. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol*. 2010;63:681–686.
 50. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157:949-966.e4.
 51. Yang JF, Tang SJ, Lash RH, Wu R, Yang Q. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:388–393.
 52. Paspatis GA, Papanikolaou N, Zois E, Michalodimitrakis E. Prevalence of polyps and diverticulosis of the large bowel in the Cretan population. An autopsy study. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16:257–261.
 53. Stemmermann GN, Heilbrun LK, Nomura A, Yano K, Hayashi T. Adenomatous polyps and atherosclerosis: an autopsy study of Japanese men in Hawaii. *Int J Cancer*. 1986;38:789–794.
 54. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Estève J, Ewen S, Gibbs NM, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer*. 1985;36:179-186.
 55. Jass JR, Young PJ, Robinson EM. Predictors of presence, multiplicity, size and

- dysplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand. *Gut*. 1992;33:1508–1514.
56. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer*. 1982;49:819–825.
 57. Lu FI, van Niekerk DW, Owen D, Tha SPL, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:927–934.
 58. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut*. 1982;23:835–842.
 59. Wattenberg LW. A histochemical study of five oxidative enzymes in carcinoma of the large intestine in man. *Am J Pathol*. 1959;35:113–137.
 60. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;139:1503-1510.e1-3.
 61. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011;42:1–10.
 62. IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25:169–182.
 63. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, Rastogi A, Pellisé M, Nakajima T, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging.

- Gastrointest Endosc. 2013;77:916–924.
64. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1315–1329.
 65. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50:113–130.
 66. Hasegawa S, Mitsuyama K, Kawano H, Arita K, Maeyama Y, Akagi Y, et al. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. *Oncol Lett*. 2011;2:785–789.
 67. Bettington ML, Walker NI, Rosty C, Brown IS, Clouston AD, McKeone DM, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol*. 2015;28:414–427.
 68. Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, Løberg EM, Grzyb K, Løberg M, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut*. 2015;64:929–936.
 69. Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:695–702.
 70. Álvarez C, Andreu M, Castells A, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:333-341.e1.
 71. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and

- nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139:1497–1502.
72. Buda A, De Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazza R, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e6.
73. Gao Q, Tsoi KKF, Hirai HW, Wong MCS, Chan FKL, Wu JCY, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:501–509.
74. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology*. 2016;150:895-902.e5.
75. Song M, Emilsson L, Bozorg SR, Nguyen LH, Joshi AD, Staller K, et al. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:537–547.
76. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci*. 2013;14:16365–16385.
77. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2059–2072.
78. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36:2251–2270.

79. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* 2009;41:112–117.
80. Sinicrope FA. Lynch syndrome–associated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:764–773.
81. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:340–343.
82. Jass JR, Iino H, Ruzkiewicz A, Painter D, Solomon MJ, Koorey DJ, et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut.* 2000;47:43–49.
83. Otori K, Oda Y, Sugiyama K, Hasebe T, Mukai K, Fujii T, et al. High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut.* 1997;40:660–663.
84. Iino H, Jass JR, Simms LA, Young J, Leggett B, Ajioka Y, et al. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol.* 1999;52:5–9.
85. Hiyama T, Yokozaki H, Shimamoto F, Haruma K, Yasui W, Kajiyama G, et al. Frequent p53 gene mutations in serrated adenomas of the colorectum. *J Pathol.* 1998;186:131–139.
86. Jass JR. Serrated adenoma and colorectal cancer. *J Pathol.* 1999;187:499–502.

87. Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma--prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol.* 2001;193:286–294.
88. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology.* 2005;129:837–845.
89. O'Brien MJ, Yang S, Mack C, Xu H, Huang CS, Mulcahy E, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1491–1501.
90. Sweetser S, Jones A, Smyrk TC, Sinicrope FA. Sessile serrated polyps are precursors of colon carcinomas with deficient DNA mismatch repair. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1056–1059.
91. Fernando WC, Miranda MS, Worthley DL, Togashi K, Watters DJ, Leggett BA, et al. The CIMP phenotype in BRAF mutant serrated polyps from a prospective colonoscopy patient cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:374926.
92. Rau TT, Agaimy A, Gehoff A, Geppert C, Jung K, Knobloch K, et al. Defined morphological criteria allow reliable diagnosis of colorectal serrated polyps and predict polyp genetics. *Virchows Arch.* 2014;464:663–672.
93. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006;38:787–793.

94. Bond CE, Liu C, Kawamata F, McKeone DM, Fernando W, Jamieson S, et al. Oncogenic BRAF mutation induces DNA methylation changes in a murine model for human serrated colorectal neoplasia. *Epigenetics*. 2018;13:40–48.
95. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1307–1313.
96. Fennell LJ, Jamieson S, McKeone D, Corish T, Rohdman M, Furner T, et al. MLH1–93 G/a polymorphism is associated with MLH1 promoter methylation and protein loss in dysplastic sessile serrated adenomas with BRAF V600E mutation. *BMC Cancer*. 2018;18:35.
97. Kim JH, Bae JM, Cho NY, Kang GH. Distinct features between MLH1-methylated and unmethylated colorectal carcinomas with the CpG island methylator phenotype: implications in the serrated neoplasia pathway. *Oncotarget*. 2016;7:14095–14111.
98. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2002;122:1376–1387.
99. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017;66:97–106.
100. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology*. 2007;50:131–150.
101. Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST, Cancer Genome Project. BRAF and

- KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res.* 2003;63:4878–4881.
102. Borowsky J, Dumenil T, Bettington M, Pearson SA, Bond C, Fennell L, et al. The role of APC in WNT pathway activation in serrated neoplasia. *Mod Pathol.* 2018;31:495–504.
 103. Spjut H, Estrada RG. The significance of epithelial polyps of the large bowel. *Pathol Annu.* 1977;12 Pt 1:147-170.
 104. Williams GT, Arthur JF, Bussey HJ, Morson BC. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathology.* 1980;4:155–170.
 105. Sumner HW, Wasserman NF, McClain CJ. Giant hyperplastic polyposis of the colon. *Dig Dis Sci.* 1981;26:85–89.
 106. Bengoechea O, Martínez-Peñuela JM, Larrínaga B, Valerdi J, Borda F. Hyperplastic polyposis of the colorectum and adenocarcinoma in a 24-year-old man. *Am J Surg Pathol.* 1987;11:323–327.
 107. McCann BG. A case of metaplastic polyposis of the colon associated with focal adenomatous change and metachronous adenocarcinomas. *Histopathology.* 1988;13:700–702.
 108. Teoh HH, Delahunt B, Isbister WH. Dysplastic and malignant areas in hyperplastic polyps of the large intestine. *Pathology.* 1989;21:138-142.
 109. Burt R, Jass JR. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 135–136.

110. Rosty C, Brosens LAA, Dekker E, Nagtegaal ID. Serrated polyposis. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, editors. WHO classification of tumours. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 532–534.
111. Bleijenberg AGC, IJspeert JEG, Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Visser MR, Pellise M, et al. The (ir)relevance of the abandoned criterion II for the diagnosis of serrated polyposis syndrome: a retrospective cohort study. *Fam Cancer*. 2020;19:153–160.
112. Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, van Eeden S, Bastiaansen B, Tanis PJ, Boparai KS, et al. Incidence of colonic neoplasia in patients with serrated polyposis syndrome who undergo annual endoscopic surveillance. *Gastroenterology*. 2014;147:88–95.
113. Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut*. 2016;65:1829–1837.
114. IJspeert JEG, Rana SAQ, Atkinson NSS, van Herwaarden YJ, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut*. 2017;66:278–284.
115. Bleijenberg AGC, IJspeert JEG, van Herwaarden YJ, Carballal S, Pellisé M, Jung G, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut*. 2020;69:112-121.
116. Oquiñena S, Guerra A, Pueyo A, Eguaras J, Montes M, Razquin S, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.

- 2013;25:28–32.
117. Chow E, Lipton L, Lynch E, D’Souza R, Aragona C, Hodgkin L, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology*. 2006;131:30–39.
 118. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, Jenkins MA, Sweet K, Frankel WL, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:770–778.
 119. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, van Os TAM, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut*. 2010;59:1222–1225.
 120. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, Moriichi K, Austin T, Yamamoto M, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*. 2014;146:520-529.
 121. Taupin D, Lam W, Rangiah D, McCallum L, Whittle B, Zhang Y, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var*. 2015;2:15013.
 122. Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, Leung WK, Law WL, Lee JFY, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut*. 2017;66:1645–1656.
 123. Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L, Stewart JR, Joseland S, Woodall S, et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut*. 2017;66:1170–1172.

124. Quintana I, Mejías-Luque R, Terradas M, Navarro M, Piñol V, Mur P, et al. Evidence suggests that germline RNF43 mutations are a rare cause of serrated polyposis. *Gut*. 2018;67:2230–2232.
125. Boparai KS, Dekker E, van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JFWM, Mathus-Vliegen EMH, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008;135:2014–2018.
126. Clendenning M, Young JP, Walsh MD, Woodall S, Arnold J, Jenkins M, et al. Germline mutations in the polyposis-associated genes BMPR1A, SMAD4, PTEN, MUTYH and GREM1 are not common in individuals with serrated polyposis syndrome. *PLoS One*. 2013;8:e66705.
127. Toma C, Díaz-Gay M, Soares de Lima Y, Arnau-Collell C, Franch-Expósito S, Muñoz J, et al. Identification of a novel candidate gene for serrated polyposis syndrome germline predisposition by performing linkage analysis combined with whole-exome sequencing. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10:e00100.
128. Arnau-Collell C, Soares de Lima Y, Díaz-Gay M, Muñoz J, Carballal S, Bonjoch L, et al. Colorectal cancer genetic variants are also associated with serrated polyposis syndrome susceptibility. *J Med Genet*. 2020;57:677–682.
129. Soares de Lima Y, Arnau-Collell C, Díaz-Gay M, Bonjoch L, Franch-Expósito S, Muñoz J, et al. Germline and somatic whole-exome sequencing identifies new candidate genes involved in familial predisposition to serrated polyposis syndrome. *Cancers (Basel)*. 2021;13:929.
130. Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and

- risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2012–2018.
131. Kalady MF, Jarrar A, Leach B, LaGuardia L, O'Malley M, Eng C, et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:164–170.
 132. Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E, Lindblom A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy.* 2006;38:266–270.
 133. Biswas S, Ellis AJ, Guy R, Savage H, Madronal K, East JE. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut.* 2013;62:475.
 134. Colussi D, Zagari RM, Morini B, Fabbri M, Montale A, Hassan C, et al. Prevalence of serrated polyposis syndrome in an FIT-based colorectal cancer screening cohort in Italy. *Gut.* 2017;66:1532–1533.
 135. Rivero-Sanchez L, Lopez-Ceron M, Carballal S, Moreira L, Bessa X, Serradesanferm A, et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy.* 2017;49:44–53.
 136. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJM, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59:1094–1100.
 137. Bleijenberg AGC, IJspeert JEG, Hazewinkel Y, Boparai KS, Oppeneer SC, Bastiaansen BAJ, et al. The long-term outcomes and natural disease course of serrated polyposis syndrome: over 10 years of prospective follow-up in a

- specialized center. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:1098-1107.e1.
138. Warner AS, Glick ME, Fogt F. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:123–125.
 139. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, van de Water NS, Pokos V, Jass JR. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol.* 1996;179:20–25.
 140. Orii S, Nakamura S, Sugai T, Habano W, Akasaka I, Nakasima F, et al. Hyperplastic (metaplastic) polyposis of the colorectum associated with adenomas and an adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:369–372.
 141. Jørgensen H, Mogensen AM, Svendsen LB. Hyperplastic polyposis of the large bowel. Three cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:825-830.
 142. Ramssoek D, Wagner A, van Leerdam ME, Dooijes D, Tops CMJ, Steyerberg EW, et al. Cancer risk in MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers; different risk profiles may influence clinical management. *Hered Cancer Clin Pract.* 2009;7:17.
 143. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305:2304–2310.
 144. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:385–398.
 145. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis.

- Gastroenterology. 2000;119:323–332.
146. Leggett BA, Devereaux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:177–184.
 147. Lage P, Cravo M, Sousa R, Chaves P, Salazar M, Fonseca R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1779–1784.
 148. Navarro M, González S, Iglesias S, Capellá G, Rodríguez-Moranta F, Blanco I. Síndrome de poliposis hiperplásica: diversidad fenotípica y asociación a cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:62–66.
 149. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2101–2104.
 150. Edelstein DL, Axilbund JE, Hyland LM, Romans K, Griffin CA, Cruz-Correa M, et al. Serrated polyposis: rapid and relentless development of colorectal neoplasia. *Gut*. 2013;62:404–408.
 151. 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;143:844–857.
 152. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997;112:24–28.

153. Bensen S, Mott LA, Dain B, Rothstein R, Baron J. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:194–199.
154. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:343–350.
155. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy.* 2008;40:284–290.
156. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1769–1772.
157. Lee TJW, Rees CJ, Blanks RG, Moss SM, Nickerson C, Wright KC, et al. Colonoscopic factors associated with adenoma detection in a national colorectal cancer screening program. *Endoscopy.* 2014;46:203–211.
158. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:76–79.
159. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:378–384.
160. Butterly L, Robinson CM, Anderson JC, Weiss JE, Goodrich M, Onega TL, et al.

- Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:417–426.
161. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355:2533–2541.
 162. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:33–36.
 163. Lee RH, Tang RS, Muthusamy VR, Ho SB, Shah NK, Wetzel L, et al. Quality of colonoscopy withdrawal technique and variability in adenoma detection rates (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;74:128–134.
 164. Sanaka MR, Gohel T, Podugu A, Kiran RP, Thota PN, Lopez R, et al. Adenoma and sessile serrated polyp detection rates: variation by patient sex and colonic segment but not specialty of the endoscopist. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:1113–1119.
 165. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:31–53.
 166. Sanduleanu S, le Clercq CMC, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut.* 2015;64:1257–1267.
 167. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1795–1803.

168. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370:1298–1306.
169. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, Eckert GJ, Rex DK. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:42–46.
170. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, Rex DK. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:515–520.
171. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Tytgat KMAJ, Dees J, Mathus-Vliegen EMH, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:617–623.
172. Crockett SD, Gourevitch RA, Morris M, Carrell DS, Rose S, Shi Z, et al. Endoscopist factors that influence serrated polyp detection: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018;50:984–992.
173. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, Omstead K, Cerda SR, Yang S, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2656–2664.
174. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:620–625.
175. Clark BT, Laine L. High-quality bowel preparation is required for detection of

- sessile serrated polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1155–1162.
176. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:65–72.
 177. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World Endoscopy Organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2018;155:909-925.e3.
 178. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology*. 2006;131:1700–1705.
 179. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1259–1264.
 180. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132:96–102.
 181. Adler J, Robertson DJ. Interval colorectal cancer after colonoscopy: exploring explanations and solutions. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1657–1664.
 182. Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology*. 2010;139:1444–1447.
 183. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP

- status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1189–1195.
184. Kuramoto S, Ihara O, Sakai S, Shimazu R, Kaminishi M, Oohara T. Depressed adenoma in the large intestine. Endoscopic features. *Dis Colon Rectum.* 1990;33:108–112.
 185. Adachi M, Muto T, Okinaga K, Morioka Y. Clinicopathologic features of the flat adenoma. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:981–986.
 186. Iishi H, Tatsuta M, Tsutsui S, Imanishi K, Otani T, Okuda S, et al. Early depressed adenocarcinomas of the large intestine. *Cancer.* 1992;69:2406–2410.
 187. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet.* 2000;355:1211–1214.
 188. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy.* 2001;33:1001–1006.
 189. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJW, Atkin WS, et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:333–338.
 190. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut.* 2004;53:376–380.

191. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut*. 2011;60:485–490.
192. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, et al. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1301–1307.
193. Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD006439.
194. Lapalus MG, Helbert T, Napoleon B, Rey JF, Houcke P, Ponchon T. Does chromoendoscopy with structure enhancement improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Endoscopy*. 2006;38:444–448.
195. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, Nguyen JM, Canard JM, Alamdari A, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:349–354.
196. Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2866–2877.
197. Adler A, Aschenbeck J, Yenerim T, Mayr M, Aminimalai A, Drossel R, et al. Narrow-band versus white-light high definition television endoscopic imaging for screening colonoscopy: a prospective randomized trial. *Gastroenterology*. 2009;136:410-416.e1.

198. Boparai KS, van den Broek FJC, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Endoscopy*. 2011;43:676–682.
199. Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, van Leerdam ME, Koornstra JJ, Bastiaansen BA, van Eeden S, et al. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: a multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:531–538.
200. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51:877–895.
201. Vemulapalli KC, Rex DK. Failure to recognize serrated polyposis syndrome in a cohort with large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:1206–1210.
202. MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, Broadley HM, Rex DK. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:96–100.
203. Parry S, Burt RW, Win AK, Aung YK, Woodall S, Arnold J, et al. Reducing the polyp burden in serrated polyposis by serial colonoscopy: the impact of nationally coordinated community surveillance. *N Z Med J*. 2017;130:57–67.
204. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*.

- 2014;46:435–449.
205. Bleijenberg AGC, IJspeert JEG, Carballal S, Pellise M, Jung G, van Herwaarden YJ, et al. Low incidence of advanced neoplasia in serrated polyposis syndrome after (sub)total colectomy: results of a 5-year international prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1512–1519.
206. Melson J, Ma K, Arshad S, Greenspan M, Kaminsky T, Melvani V, et al. Presence of small sessile serrated polyps increases rate of advanced neoplasia upon surveillance compared with isolated low-risk tubular adenomas. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:307–314.
207. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45:842–851.

