

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia
Doctorat en Medicina. Departament de Medicina



TESIS DOCTORAL

“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS LESIONES
SERRADAS DEL COLON EN INDIVIDUOS PERTENECIENTES
AL CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL”

Doctoranda: Carla Satorres Paniagua

Director: Dr. Marco Bustamante Balén

Tutor: Dr. Vicente Garrigues Gil

Marzo 2022

INFORME FAVORABLE DIRECTOR Y TUTOR DE LA TESIS

Director

MARCO BUSTAMANTE BALÉN

N.I.F: 25394360-Z

Departament/Institut: Àrea de Enfermedades Digestivas. Unidad de Endoscopia.

Centre: Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Tutor

VICENTE GARRIGUES GIL

N.I.F: 22521439-T

Departament/Institut: Medicina.

Centre: Universitat de València.

Com a director i tutor de la tesi doctoral:

“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS LESIONES SERRADAS
DEL COLON EN INDIVIDUOS PERTENECIENTES AL CRIBADO
POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL”

de D^a **CARLA SATORRES PANIAGUA**, estudiant del programa de doctorat 3139
Medicina (RD99/2011), de la Universitat de València, emeten informe FAVORABLE
per a la realització del dipòsit i defensa de la tesi doctoral.

Data: 25 febrer de 2022

Signat: Marco Bustamante Balén

Signat: Vicente Garrigues Gil



Director

Tutor

**ESCOLA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral no podría haber salido adelante sin la ayuda de todos mis compañeros de la Unidad de Endoscopia y Anatomía Patológica, que a su trabajo habitual añadieron durante meses el esfuerzo por tomar datos y muestras de forma exhaustiva. Les estaré siempre agradecida por ello.

También quiero agradecer a los pacientes que participaron prestando su consentimiento y cooperación, pues este tipo de investigaciones nunca podrían salir adelante sin su colaboración voluntaria.

A Marco, colega, mentor, amigo, figura a la que admiro y admiraré. Por haber creído siempre en mí y en este proyecto, y haber invertido su -escaso- tiempo libre en ello.

Y, por último, agradecimiento infinito a mi familia, por todo el amor recibido, el apoyo y la comprensión incondicionales, que no sé si alcanzaré a devolver.

ÍNDICE

INFORME FAVORABLE DIRECTOR Y TUTOR	3
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	7
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABLAS	10
LISTADO DE ABREVIATURAS	12
INTRODUCCIÓN	14
1. Cáncer colorrectal (CCR) y vías carcinogénicas	15
2. Particularidades moleculares en la vía serrada de la carcinogénesis	16
2.1 Mutación en la vía de las MAPK: BRAF Y KRAS.....	16
2.2 Fenotipo hipermetilador de las islas CpG o CIMP.....	17
2.3 Inestabilidad de microsatélites o MSI.....	20
3. Histopatología y nomenclatura de las LS	20
3.1 Diagnóstico histopatológico de la LSS.....	21
3.2 Diagnóstico histopatológico del AST.....	26
3.3 Diagnóstico histopatológico del PH.....	28
4. Características endoscópicas de las LS	30
4.1 Identificación macroscópica de las LS.....	30
4.2 Diagnóstico óptico de las LS.....	31
4.3 Variabilidad en la detección de la LSS en la endoscopia.....	34
5. Síndrome poliposis serrada (SPS)	37
6. Prevalencia de las LS	38
7. Potencial de malignización de las LS	42
8. Factores de riesgo relacionados con las LS	43
8.1 Factores de riesgo modificables.....	43
8.2 Factores de riesgo no modificables.....	46
9. Resumen del estado del tema	47
HIPÓTESIS	50
OBJETIVOS	52
PACIENTES Y MÉTODOS	54
10. Descripción y estructura general del estudio	55
11. Fase previa al inicio del estudio	55
11.1 Unidad de Endoscopia. Entrenamiento de los endoscopistas: sesión formativa y herramienta de aprendizaje.....	55
11.2 Anatomía Patológica. Consenso entre patólogos.....	59
12. Selección de pacientes y variables recogidas	63
12.1 Inclusión de pacientes.....	63

12.2	12.2 Criterios de exclusión.....	63
12.3	12.3 Variables del paciente.....	63
13.	Procedimiento en la Unidad de Endoscopia. Variables exploración.....	66
13.1	13.1 Variables de la colonoscopia.....	67
13.2	13.2 Variables del endoscopista.....	67
13.3	13.3 Variables de las lesiones encontradas.....	67
14.	Procedimiento y variables recogidas en Anatomía Patológica.....	68
14.1	14.1 Variables histológicas.....	68
15.	Cálculo a priori del tamaño muestral.....	68
16.	Construcción de la base de datos.....	69
17.	Análisis estadístico.....	69
18.	Aspectos éticos.....	70
	RESULTADOS.....	72
19.	Descripción la cohorte de pacientes.....	73
19.1	19.1 Características demográficas.....	73
19.2	19.2 Características físicas.....	74
19.3	19.3 Antecedentes personales.....	75
19.4	19.4 Antecedentes familiares.....	75
19.5	19.5 Toma de fármacos.....	76
20.	Descripción de las colonoscopias realizadas.....	78
21.	Descripción de las lesiones encontradas.....	81
21.1	21.1 Estudio de prevalencia (objetivo primario).....	89
21.2	21.2 Estudio lesiones sincrónicas y avanzadas.....	89
22.	Análisis de colonoscopias incompletas o recitadas.....	90
23.	Estudio bivariante.....	92
23.1	23.1 Prevalencia lesiones – Características demográficas.....	92
23.2	23.2 Prevalencia lesiones – Características físicas y antecedentes personales.....	92
23.3	23.3 Prevalencia lesiones – Antecedentes familiares.....	92
23.4	23.4 Prevalencia lesiones – Toma de fármacos y hábitos tóxicos.....	93
24.	Estudio multivariante.....	98
	DISCUSIÓN.....	99
25.	Estudio de prevalencia.....	100
25.1	25.1 LS y su prevalencia en la literatura.....	100
25.2	25.2 Prevalencia real.....	104
26.	Factores de riesgo.....	108
26.1	26.1 Consumo de tabaco y vía serrada de la carcinogénesis.....	109
27.	Aplicabilidad práctica de los resultados.....	112
	CONCLUSIONES FINALES.....	117
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alteraciones moleculares en la vía serrada. _____	16
Figura 2. Imagen histológica típica de una LS. _____	21
Figura 3. Imagen típica de LSS en la histología. _____	23
Figura 4. Imagen típica de la LSS con displasia citológica en la histología. _____	25
Figura 5. (a, b) Apariencia endoscópica de un AST con luz blanca de alta definición. (c) tras inyección submucosa con índigo carmín. (d, e y f) histología de la lesión. _____	27
Figura 6. Histología típica PH. _____	29
Figura 7. Apariencia endoscópica típica de la LSS. _____	31
Figura 8. Método de clasificación WASP. _____	33
Figura 9. Apariencia endoscópica de una LSS-D. _____	34
Figura 10. Diapositivas empleadas en sesión de formación a endoscopistas. _____	56
Figura 11. Herramienta de entrenamiento de endoscopistas. _____	59
Figura 12. Cuestionario de recogida de datos del paciente. _____	64
Figura 13. Cuestionario de recogida de datos del paciente y la colonoscopia. _____	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Combinación de marcadores de metilación más frecuentemente empleados para determinar el estado CIMP. _____	19
Tabla 2. Rasgos típicos de la LSS en histología. _____	22
Tabla 3. Criterios diagnósticos de Hazewinkel. _____	32
Tabla 4. Estudios más relevantes publicados acerca de la variabilidad en la detección de la LSS según endoscopista. _____	36
Tabla 5. Criterios diagnósticos SPS propuestos por la OMS (2019). _____	37
Tabla 6. Publicaciones más relevantes que evalúan prevalencia de la LSS. _____	40
Tabla 7. Comparación del porcentaje de acuerdo global e índice k entre patólogos. _	62
Tabla 8. Comparativa índice k global según diagnóstico histológico. _____	62
Tabla 9. Clasificación OMS atendiendo al IMC. _____	65
Tabla 10. Descripción demográfica de la muestra. _____	73
Tabla 11. Características físicas de los pacientes incluidos en la muestra. _____	74
Tabla 12. Antecedentes personales de los pacientes de la muestra. _____	75
Tabla 13. Distribución de antecedentes familiares de pólipos. _____	75
Tabla 14. Distribución de antecedentes familiares de CCR. _____	76
Tabla 15. Descripción consumo de AINE/AAS en la muestra. _____	76
Tabla 16. Descripción consumo de alcohol en la muestra. _____	77
Tabla 17. Descripción hábito tabáquico en la muestra. _____	77
Tabla 18. Endoscopistas participantes y tasas de detección individuales. _____	78
Tabla 19. Tipos de preparación usados para la limpieza del colon. _____	79
Tabla 20. Criterios de calidad en las colonoscopias de la muestra. _____	79
Tabla 21. Clasificación de las lesiones detectadas atendiendo a su localización. ____	81
Tabla 22. Proporción de pacientes según las lesiones encontradas. _____	82
Tabla 23. Clasificación de las lesiones detectadas atendiendo a su tamaño. _____	82
Tabla 24. Clasificación de las lesiones detectadas atendiendo a su morfología. ____	83
Tabla 25. Técnicas de resección empleadas. _____	84
Tabla 26. Clasificación de las lesiones detectadas atendiendo a la histología. _____	85
Tabla 27. Comparativa lesiones principales según su tamaño. _____	86
Tabla 28. Comparativa lesiones principales según su morfología. _____	87
Tabla 29. Comparativa lesiones principales según su localización. _____	88
Tabla 30. Prevalencia de las lesiones detectadas por paciente. _____	89

Tabla 31. Relación entre la presencia de LSS+AST en la colonoscopia y otras lesiones sincrónicas. _____	89
Tabla 32. Descripción de las causas que motivaron recitación de colonoscopias. ____	90
Tabla 33. Descripción comparativa de lesiones encontradas en colonoscopias iniciales vs recitadas. _____	91
Tabla 34. Análisis bivariante: prevalencia lesiones – características demográficas. __	94
Tabla 35. Análisis bivariante: prevalencia lesiones – características físicas y antecedentes personales. _____	95
Tabla 36. Análisis bivariante: prevalencia lesiones – antecedentes familiares. _____	96
Tabla 37. Análisis bivariante: prevalencia lesiones – toma de fármacos y hábitos tóxicos. _____	97
Tabla 38. Modelo predictivo de presencia de lesiones. _____	98

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AINE – Antiinflamatorios no esteroideos
- AST – Adenoma serrado tradicional
- CCR – Cáncer colorrectal
- CIMP – Fenotipo hipermetilador de las islas CpG
- CIMP-H – Fenotipo hipermetilador de las islas CpG alto (high)
- CIMP-L – Fenotipo hipermetilador de las islas CpG bajo (low)
- EII – Enfermedad inflamatoria intestinal
- FIT – Test inmunoquímico fecal
- HE – Hematoxilina-eosina.
- IMC – Índice de masa corporal
- LS – Lesión serrada
- LSS – Lesión sésil serrada
- LSS-D – Lesión sésil serrada con displasia citológica
- LSS+AST – Lesión sésil serrada y adenoma serrado tradicional en conjunto
- MAPK – Mitogen-activated protein kinase
- MMR – Sistema de reparación del ADN
- MMS – Estabilidad de microsatélites
- MSI – Inestabilidad de microsatélites
- N/d – No disponible
- NBI – Narrow Band Imaging
- OMS – Organización Mundial de la Salud
- PCCRCV – Programa Cribado de Cáncer Colorrectal de la Comunidad Valenciana
- PH – Pólipo hiperplásico
- PHCG – Pólipo hiperplásico células goblet

PHMV – Pólipo hiperplásico microvesicular

PHPM – Pólipo hiperplásico pobre en mucina

SPS – Síndrome poliposis serrada

TDA – Tasa de detección de adenomas

TSOH – Test de sangre oculta en heces

WASP – Workgroup serrated polyps and polyposis

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer colorrectal (CCR) y vías carcinogénicas.

El CCR es actualmente el tercer cáncer en incidencia de forma global, y el segundo en términos de mortalidad. Según los últimos datos disponibles, se han podido estimar más de 1,8 millones de casos nuevos y 881.000 muertes debidas a esta enfermedad en el año 2018. Además, se ha observado un aumento creciente en su incidencia, con aparición cada vez a edades más tempranas¹.

La visión de un modelo de carcinogénesis único en el CCR ha ido evolucionando en las tres últimas décadas hasta cambiar por completo. Actualmente se considera que los distintos fenotipos de CCR son el resultado de combinaciones concretas de defectos moleculares, aunque algunos de estos puedan ser a su vez compartidos por varios tipos de tumores.

Hasta el momento se han establecido tres vías moleculares de carcinogénesis en el CCR:

- La primera de ellas es la **secuencia clásica de adenoma-carcinoma**, también llamado modelo de Fearon y Vogelstein^{2,3}, en la cual los carcinomas habitualmente desarrollan inestabilidad cromosómica y estabilidad de microsatélites (MSS). Esta vía es responsable de alrededor del 70-80% de los casos de CCR.

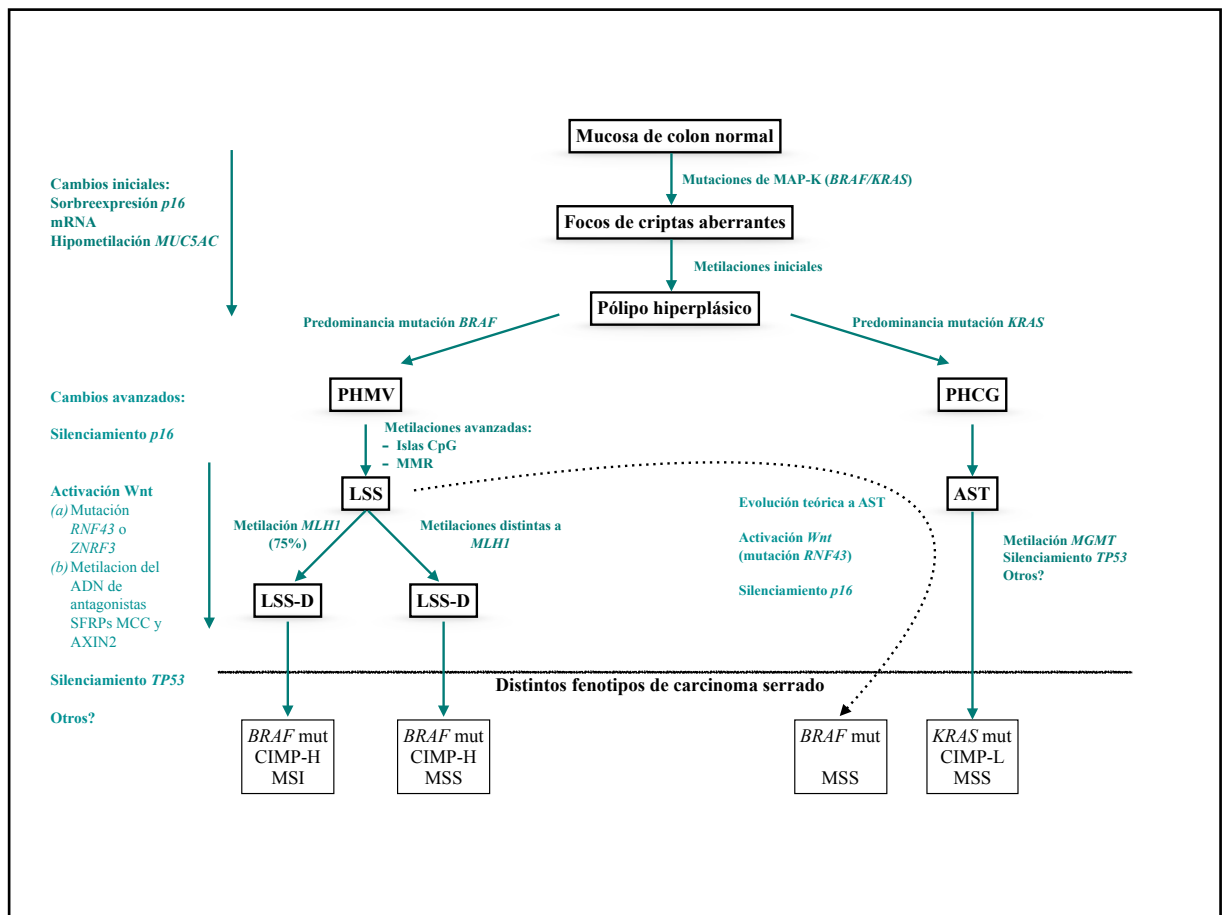
- La segunda es la producida por la **mutación germinal de los genes del sistema de reparación del ADN** (*mismatch-repair* o MMR por sus siglas en inglés) y el consecuente desarrollo de inestabilidad de microsatélites (MSI). Se estima que únicamente el 3% de los casos de CCR se originan por esta vía, cuyo paradigma es el Síndrome de Lynch, en el cual se hereda la mutación de uno de los genes MMR.

- El 15-30% de los casos restantes se consideran originados por la **vía serrada de la carcinogénesis**. Sus precursores son las lesiones serradas (LS) que, a pesar de haber sido consideradas indolentes durante un tiempo, se cuentan hoy en día entre las lesiones con potencial de malignización⁴. Desde que Jass y Smith⁵ describieron los carcinomas serrados en 1992, se han ido paulatinamente descifrando las particularidades de esta vía, en la que el CCR resultante se caracteriza por presentar mutación somática de *BRAF* y fenotipo hipermetilador de las islas CpG (CIMP)^{6,7}. Dado que cada vez es mayor el conocimiento de las alteraciones genéticas y epigenéticas subyacentes en estos cánceres, se tratarán de forma independiente en el siguiente apartado.

2. Particularidades moleculares en la vía serrada de la carcinogénesis.

La vía serrada combina tres mecanismos moleculares principales⁸, resumidos en la figura siguiente, que son: la mutación de la vía de las *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), la presencia CIMP y la inestabilidad de microsatélites (MSI), los dos últimos consecuencia de alteraciones epigenéticas en el ADN.

FIGURA 1. ALTERACIONES MOLECULARES EN LA VÍA SERRADA⁸.



2.1 Mutación en la vía de las MAPK: BRAF Y KRAS.

La vía de las MAPK actúa modulando señales extracelulares desde la superficie de la célula hasta el núcleo, controlando así el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Las familias RAF y RAS se encuentran entre las proteínas constituyentes de esta vía y las mutaciones en estos dos oncogenes son frecuentes en muchos tipos de cánceres⁹. Es más, las mutaciones activadoras de *BRAF* y *KRAS* han

sido descritas como mutuamente excluyentes tanto en CCR¹⁰ como en sus lesiones precursoras^{6,11-13}.

BRAF: en 2006, O'Brien *et al.*⁷ describieron una alta frecuencia de mutación *BRAF* en aquellos cánceres desarrollados por la vía serrada de la carcinogénesis y en sus precursores, las LS. Sin embargo, esta mutación se encontraba ausente en todas las categorías histológicas de la secuencia adenoma-carcinoma clásica, constituyendo así un marcador específico de la vía serrada (hasta ahora el más útil para predecir origen serrado de un CCR). Esta especificidad permite excluir un síndrome de Lynch cuando se encuentra presente la pérdida de expresión *MLH1*^{6,7}. En esta vía carcinogénica, la aparición de mutación *BRAF* parece ser un evento instigador inicial¹⁴. De hecho, Fang *et al.*¹⁵ demostraron que *BRAF* es directamente responsable del desarrollo de CIMP en líneas celulares.

KRAS: la mutación de *KRAS* ha sido descrita en 30%-40% de todos los CCR, principalmente afectando los codones 12 y 13¹⁶. Esta mutación habitualmente se ha relacionado con el modelo carcinogénico clásico, junto con la inestabilidad cromosómica³, pero también se ha descrito en cánceres serrados¹⁷, por lo que al revés de lo que ocurre con *BRAF*, la mutación de *KRAS* no es específica de ninguna vía.

2.2 Fenotipo hipermetilador de las islas CpG o CIMP.

Este concepto fue propuesto por primera vez por Toyota e Issa¹⁸ en 1999 para describir un subgrupo de CCR que exhibían de forma generalizada hipermetilación de los promotores, una alteración que más adelante sería señalada como mecanismo carcinogénico dentro de la vía serrada.

Las islas CpG (citosina y guanina unidas por un grupo fosfato) son regiones del ADN donde los residuos citosina-guanosina aparecen en una secuencia repetitiva de al menos 200 pares de bases, normalmente mayor de 500. En los humanos, los genes promotores se encuentran embebidos en estas secuencias en aproximadamente la mitad del genoma¹⁹. La metilación aberrante de estos promotores en las islas CpG, conocido como CIMP, representa uno de los mecanismos epigenéticos más relevantes de inactivación de genes. Las citosinas en los dinucleótidos modifican la configuración tridimensional del ADN al convertirse en metil-citosinas y se produce una interacción defectuosa entre los factores de transcripción y el codón de inicio. Como consecuencia, el gen supresor sufre silencio transcripcional y finalmente alteraciones en su expresión²⁰.

En el contexto del CCR originado en la vía serrada, CIMP podría ser uno de los mecanismos oncogénicos más importantes. El gen *MLH1* y la metilación de su promotor es el más relevante y mejor caracterizado en este contexto, presente en un 75% de los casos²¹. Sin embargo, en el porcentaje de casos restante la metilación se puede producir en otros genes que contribuyen al fenotipo CIMP igualmente.

Existe cierta controversia en la literatura en cuanto a la determinación y gradación de la presencia de CIMP y la combinación concreta de *loci* metilados que deberían emplearse para categorizar el estado CIMP de un CCR, como se muestra de forma resumida en la tabla 1. Independientemente de los paneles diagnósticos que empleen, la mayoría de grupos clasifican los tumores en *CIMP-High* o *CIMP-Low*.

TABLA 1. COMBINACIÓN DE MARCADORES DE METILACIÓN MÁS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS PARA DETERMINAR EL ESTADO CIMP.

	Toyota e Issa ¹⁸	Weisenberger <i>et al.</i> ²²	Ogino <i>et al.</i> ²³
Año	1999	2006	2007
Novedades	Primera publicación en este ámbito Type A (age-related): nivel bajo de metilación Type C (cancer-related): alto nivel de metilación → “Tumores CIMP”	195 islas CpG exploradas en todo el genoma humano	Selección inicial de los 195 <i>loci</i> inicialmente explorados por Weisenberger <i>et al.</i> Nuevos puntos de corte y nueva clasificación
Marcadores subrogados de alteraciones epigenéticas	7 marcadores de metilación: MINT1, MINT2, MINT12, MINT17, MINT25, MINT27, y MINT31	Reducción a 5 <i>loci</i> : CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3, y SOCS1	Extensión a 8: CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3, SOCS1, p16CDKN2A, CRABP1, y MLH1 Panel con al menos RUNX3, CACNA1G, IGF2, y MLH1 puede ser sensible y específico para CIMP-H
Clasificación CIMP	CIMP-H ≥ 3 de 7	CIMP-H ≥ 3 de 5	- CIMP-0: sin marcadores metilados - CIMP-L: 1-5 - CIMP-H: 6-8
Problemas/debilidades	No explora MLH1. Los marcadores clásicos MINT1, MINT2 y MINT31 más adelante mostraron ser no específicos de CCR BRAF mutado	Falta de clasificación detallada de los tumores CIMP porque no explora MLH1	Marcadores sensibles y específicos para CIMP-H más que para CIMP-L Interpretación conflictiva en 4-5 marcadores positivos

2.3 Inestabilidad de microsatélites o MSI.

Los microsatélites son secuencias repetitivas de fragmentos de ADN cortos y simples, normalmente de 1-6 pares de bases. Dado que son únicos en cada persona, son a veces considerados como una “huella” en el ADN. Este es un fenotipo originado por la pérdida de actividad de las proteínas reparadoras del ADN o MMR, que sirven para corregir errores que pueden ocurrir de forma espontánea durante la replicación del ADN²⁴.

Esta alteración no es específica del modelo serrado²⁵ y, de hecho, fue descrita en relación al síndrome de Lynch, donde el origen es una mutación en uno de los genes MMR. Sin embargo, en la vía serrada esto se produce de forma adquirida por hipermetilación espontánea del promotor del gen *MLH1*²⁶, dando lo que se conoce como silenciamiento epigenético. En esta vía este evento parece ser tardío en la cascada, donde además representa un punto clave en el desarrollo de displasia y cáncer²⁷. En la determinación del estado de MSI se emplean 5 marcadores, el llamado panel de Bethesda²⁸, consistente en 2 mononucleótidos (BAT 25 y BAT 26) y 3 dinucleótidos (D2S123, D5S346, y D17S250). Cuando 2 o más de estos marcadores muestran inestabilidad, el tumor es clasificado como MSI-*High*. Cuando únicamente uno de ellos es el afectado, es clasificado como MSI-*Low*. Y si no se encuentra inestabilidad en ninguno de los marcadores, el tumor es clasificado como estable (MSS).

3. Histopatología y nomenclatura de las LS.

La clasificación y nomenclatura de las LS ha ido evolucionando con los años. Su nombre tiene origen en la apariencia típica serrada o dentada del epitelio de las criptas, como se puede ver la figura 2.

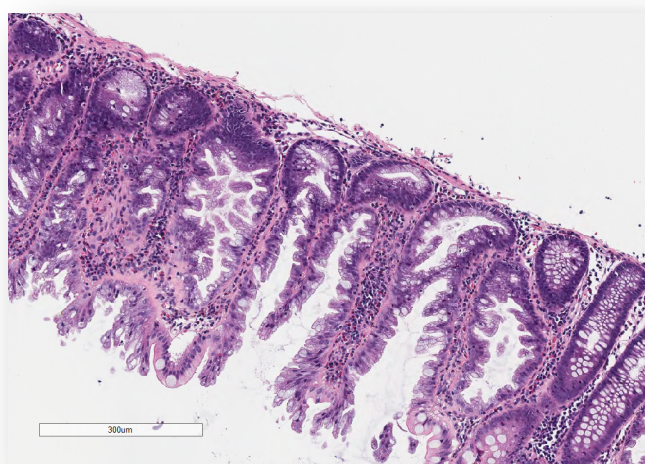
Hace treinta años todos ellos se englobaban dentro de los llamados “pólipos hiperplásicos” y se consideraba que no tenían capacidad de malignizar. Longacre y Fenoglio-Presier²⁹ emplearon por primera vez el término “adenoma serrado” en 1990, haciendo referencia a su naturaleza neoplásica. Seis años más tarde, Torlakovic y Snover³⁰ acuñaron el término “adenoma serrado sésil” en el contexto del síndrome de poliposis hiperplásica, que hoy en día se emplea también como sinónimo de “pólipo serrado sésil”³¹. Con el tiempo se ha demostrado que realmente se trata de un grupo muy heterogéneo de lesiones y que existen diferentes subtipos histopatológicos de LS. En la

actualidad se subdividen en tres categorías empleando clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³²:

- Adenoma serrado sésil / pólipo serrado sésil sin displasia citológica (aquí referida como lesión serrada sésil o LSS) y adenoma serrado sésil / pólipo serrado sésil con displasia citológica (LSS-D en este texto).
- Adenoma serrado tradicional (AST).
- Pólipo hiperplásico (PH). A su vez se diferencian tres subcategorías histopatológicas: microvesicular (PHMV), células goblet (PHCG) y pobre en mucina (PHPM).

Sin embargo, a pesar de disponer de clasificaciones, el diagnóstico histológico de las LS es aún hoy en día un campo problemático, con una manifiesta falta de uniformidad en los términos histopatológicos empleados y escaso acuerdo interobservador (incluso entre patólogos expertos)³³⁻³⁹. En este contexto, se ha demostrado que el uso de conceptos unificados, estandarización de la nomenclatura y el entrenamiento de patólogos pueden mejorar la reproducibilidad de los diagnósticos en las LS³⁵.

FIGURA 2. IMAGEN HISTOLÓGICA TÍPICA DE UNA LS (HE, 10X) QUE MUESTRA LA FORMA SERRADA QUE ADOPTAN LAS CRIPTAS DE ESTAS LESIONES.



3.1 Diagnóstico histopatológico de la LSS.

El diagnóstico histológico en la LSS es especialmente complejo. La terminología empleada para referirse a ella y los criterios mínimos necesarios para hacer su diagnóstico son fuente de controversia.

- La Sociedad británica de Gastroenterología⁴⁰ y OMS³² establecen un mínimo de tres criptas para diagnosticar LSS– o dos criptas adyacentes- que muestren al menos uno de los siguientes rasgos característicos:

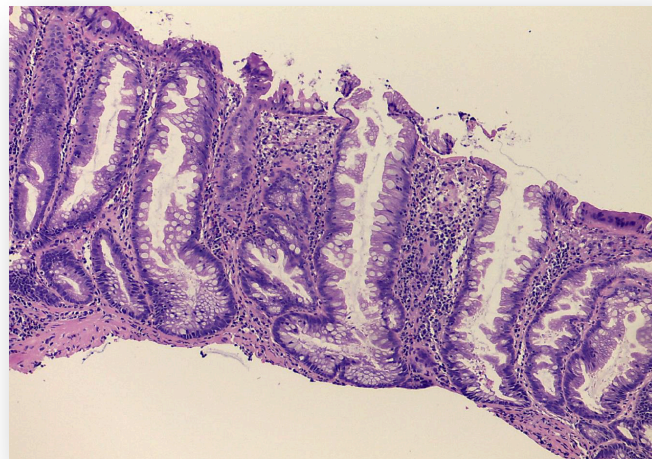
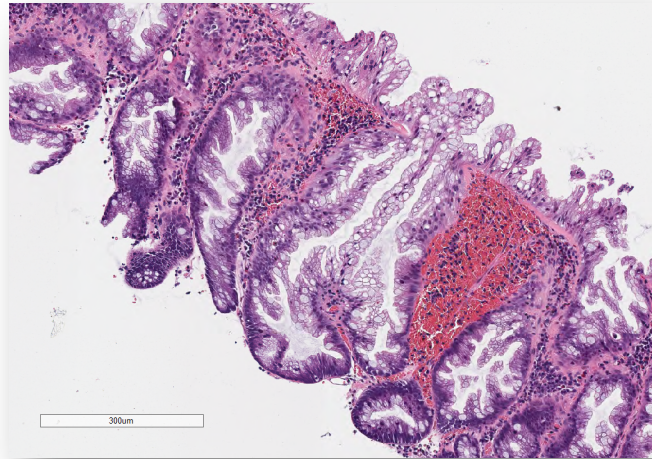
TABLA 2. RASGOS TÍPICOS DE LA LSS EN HISTOLOGÍA.

Características:
Distribución irregular de las criptas.
Dilatación de las bases de las criptas.
Serración presente en las bases de las criptas.
Ramificación de las criptas.
Extensión horizontal desde la base de las criptas, dando forma de “T” o “L” invertida.
Desmaduración de las criptas (maduración celular desordenada).
Herniación de las criptas a través de la <i>muscularis mucosae</i> .

- La Asociación Americana de Gastroenterología³¹, en cambio, postula que una única cripta mostrando los signos típicos sería suficiente para realizar el diagnóstico de LSS.

El hecho de reducir el umbral para diagnosticar la LSS puede ayudar, según varios autores, a desenmascarar la prevalencia real de esta lesión que se sospecha infraestimada sistemáticamente. De hecho, Bettington *et al.*⁴¹ demostraron un aumento de la prevalencia de la LSS al reevaluar una serie más de 6000 pólipos pasando de emplear los criterios de la OMS a la nueva propuesta de reducir la exigencia de hallazgos típicos a una única cripta.

FIGURA 3. IMAGEN TÍPICA DE LSS EN LA HISTOLOGÍA (HE, 10X): SE OBSERVA EPITELIO DE ASPECTO SERRADO QUE SE EXTIENDE HASTA LA BASE DE LAS CRIPTAS. EXISTE DILATACIÓN BASAL DE LAS CRIPTAS Y CRECIMIENTO HORIZONTAL PARALELO A LA *MUSCULARIS MUCOSAE* EN "L" O "T".



En cuanto a la nomenclatura, algunos autores (principalmente americanos) defienden el uso de la palabra “adenoma” para remarcar su naturaleza premaligna y describir su morfología, pero se podría contraargumentar que su uso genera confusiones innecesarias ya que realmente esta lesión no presenta verdadera displasia citológica. Otros en cambio, y aquí se incluye la OMS, proponen el uso de la palabra “pólipo”, pero de nuevo podría considerarse impreciso porque la atipia y rasgos polipoides no están siempre presentes. Por esta razón en este texto emplearemos el término “lesión serrada sésil” o LSS, con o sin displasia citológica, siguiendo las recientes recomendaciones de la Sociedad Británica de Gastroenterología⁴⁰.

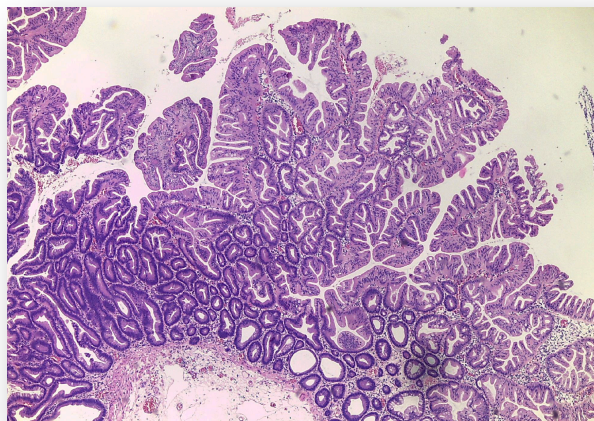
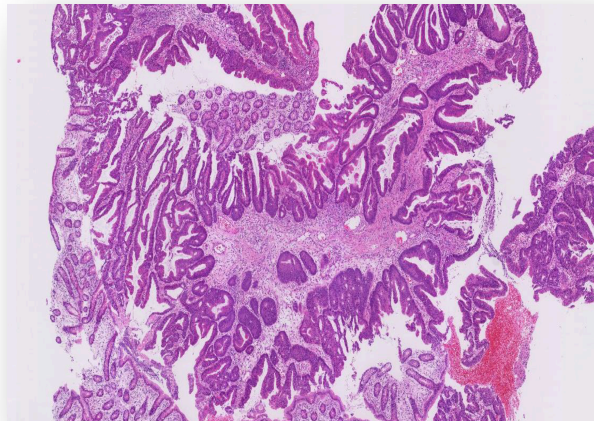
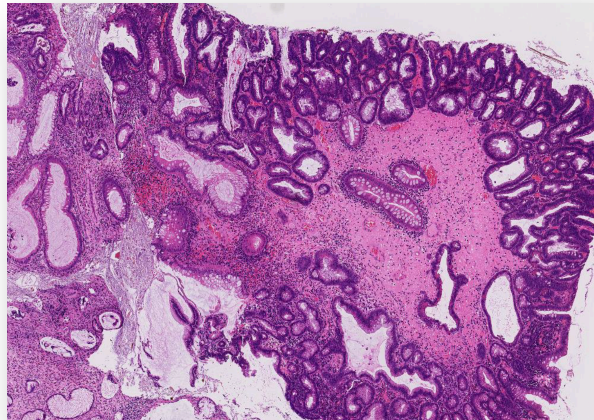
Cuando estas lesiones progresan en la vía carcinogénica, pueden desarrollar displasia como paso previo a la aparición de un CCR. Su distinción es, por tanto, fundamental para la adecuada evaluación de la LSS y su potencial de malignización. La displasia presente en una LSS puede tomar dos formas totalmente distintas: o bien una morfología serrada, o bien una arquitectura indistinguible de un adenoma convencional. Hace años, muchos patólogos informaban este cambio displásico mediante la mera descripción aislada de cada uno de los cambios presentes en la lesión, y los agrupaban bajo el término “pólipo mixto”. Sin embargo, esta práctica podría hacer que se diagnosticase como un adenoma convencional una LS si el componente serrado es pasado por alto, disgregado o incluso no incluido debido a una resección endoscópica incompleta. Es más, el “pólipo mixto” no es una entidad reconocida por la OMS. A pesar de ello, aún no existe uniformidad en la nomenclatura, como demuestra la reciente guía diagnóstica británica, en la que sí se contempla su uso para agrupar lesiones que comparten rasgos típicos del PH y adenoma (localizadas en colon izquierdo, ya que en el colon derecho son considerados por ellos en su vasta mayoría como LSS mal clasificadas)⁴².

A modo de resumen, desde el punto de vista histológico en la LSS, para aumentar su reconocimiento y la concordancia interobservador se deberían tener en cuenta una serie de recomendaciones, resumidas por Herreros de Tejada et. al⁴³ de la siguiente manera:

- Diferenciar las LSS y PH aplicando los criterios establecidos en las guías.
- Procurar una buena resección en bloque de estas lesiones para su mejor orientación y valorar si la resección es completa.
- Procurar una buena correlación con los datos endoscópicos, sobre todo tamaño y localización.
- Utilizar una nomenclatura estandarizada.

Valorar la displasia en este contexto según los criterios ya establecidos para la displasia en los adenomas clásicos.

FIGURA 4. IMAGEN TÍPICA DE LA LSS CON DISPLASIA CITOLÓGICA EN LA HISTOLOGÍA A DIFERENTES AUMENTOS (HE).

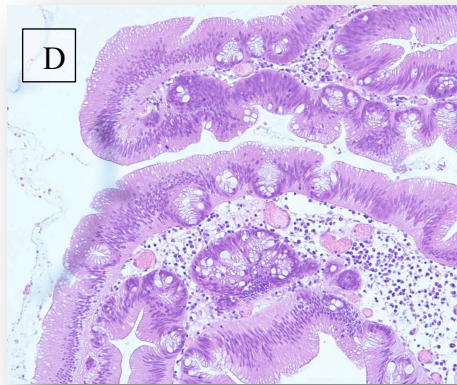
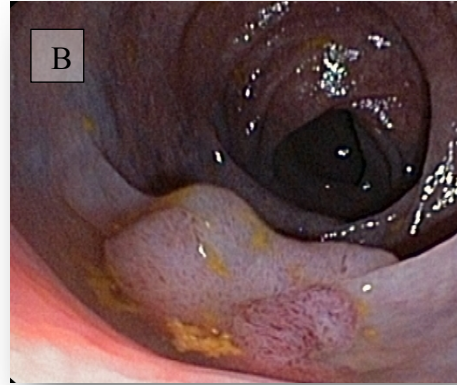
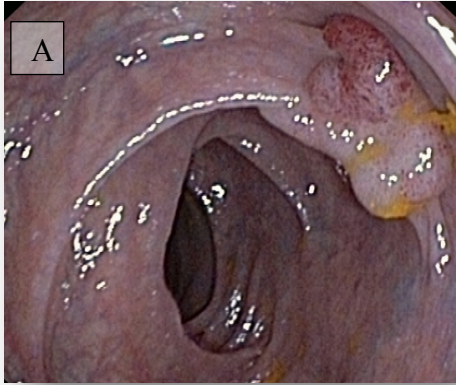


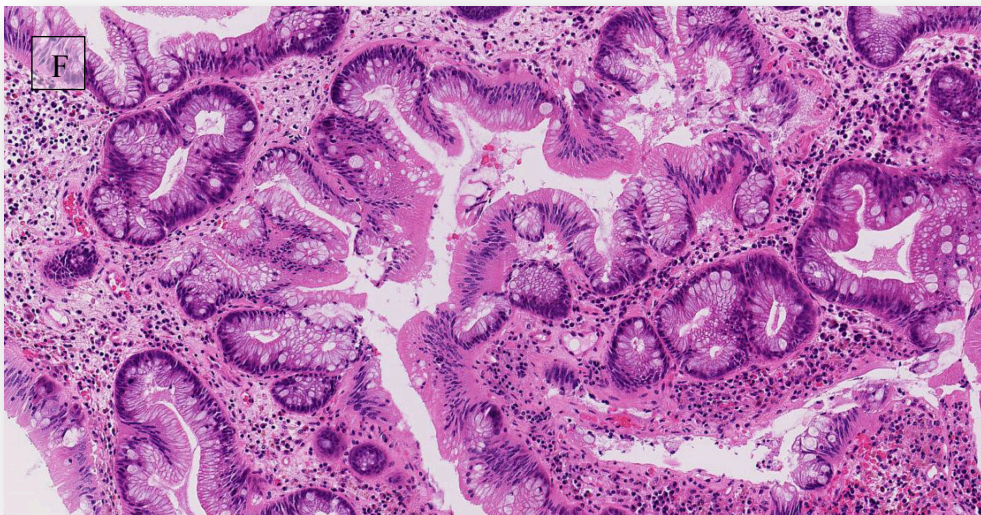
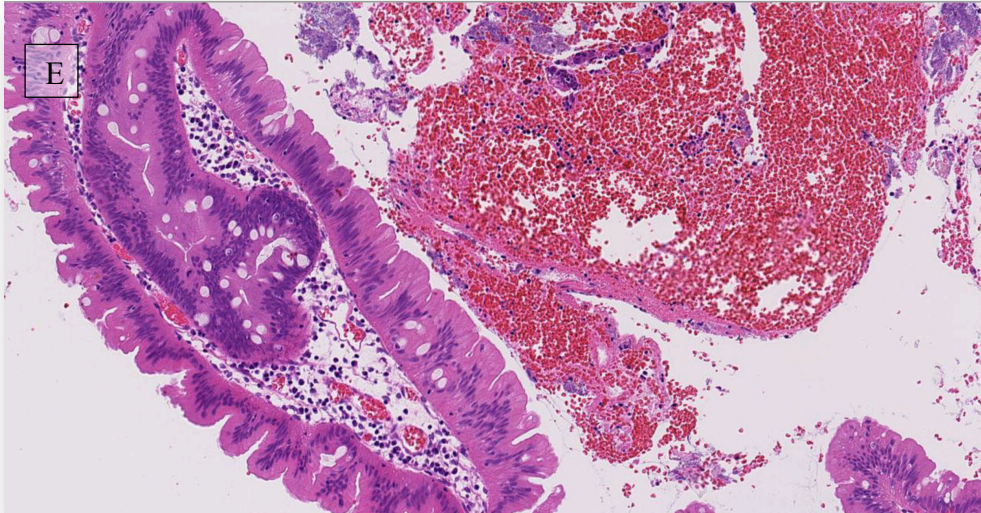
3.2 Diagnóstico histopatológico del AST.

Este tipo de pólipo fue durante largo tiempo confundido con variantes de la LSS, LSS-D o adenoma túbulo-velloso con arquitectura serrada. Gran parte de esta confusión fue aclarada tras la publicación del artículo de Torlakovic *et al.*⁴⁴ en el que se describían las características patológicas de la LSS, y el “adenoma serrado” original quedaba designado como el AST. Posteriormente, el mismo grupo publicó otro trabajo⁴⁵ en el que se señalaba la formación de focos de criptas ectópicas (“*defined by the presence of ectopic crypts with their bases not seated adjacent*”) como el rasgo diagnóstico típico en este tipo de lesión. El AST también presenta, aunque no de forma exclusiva, fuerte eosinofilia citoplasmática en proporción variable, núcleos elongados distribuidos en la parte central en forma de empalizada, distrofia de células goblet y displasia presente en distintos grados⁴⁶.

Por otro lado, como se mostraba en la figura 1, la transición de una LSS a un AST es posible y frecuente, por lo que el patólogo que realiza el diagnóstico debe ser conocedor del amplio abanico de características histológicas y variantes que permitirán hacer un diagnóstico correcto. Un patólogo experimentado ha de ser capaz de ver la lesión en su conjunto, conocer los posibles fenómenos de solapamiento y no basar el diagnóstico en un único rasgo morfológico.

FIGURA 5. (A, B) APARIENCIA ENDOSCÓPICA DE UN AST CON LUZ BLANCA DE ALTA DEFINICIÓN. (C) TRAS INYECCIÓN SUBMUCOSA CON ÍNDIGO CARMÍN. (D, E Y F) HISTOLOGÍA DE LA LESIÓN.



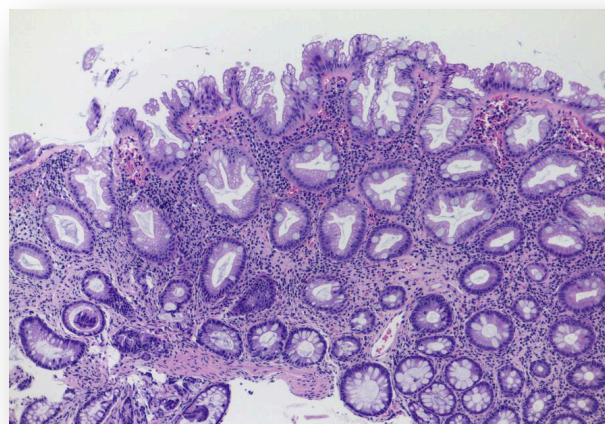
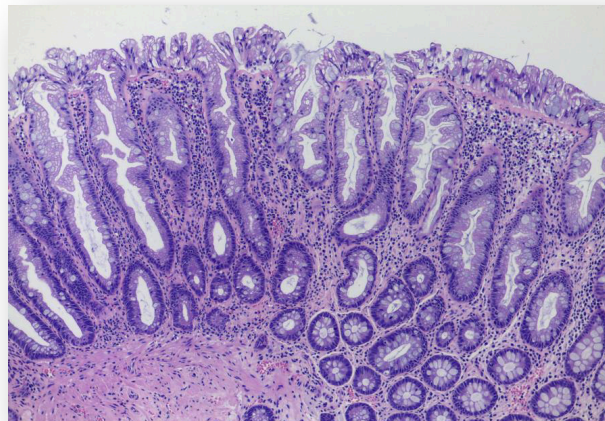


3.3 Diagnóstico histopatológico del PH.

Los PH se caracterizan por la presencia de criptas rectas que se extienden simétricamente desde la superficie del pólipo hasta la *muscularis mucosae* sin distorsión significativa. Las criptas son típicamente más anchas en la superficie del pólipo en comparación con la base, y no muestran ramificaciones horizontales o irregulares. Del mismo modo, la serración es mayor en la mitad superior y la superficie de los pólipos que en la base. En la figura 6 se puede observar la histología típica de esta lesión: un epitelio serrado superficial sin dilatación ni distorsión de las criptas. zonas proliferativas confinadas a las bases de las criptas. núcleos pequeños, redondos-ovales, basales.

Dependiendo del subtipo de PH, el epitelio puede estar revestido por una variedad de células entre las que destacan las células microvesiculares, caliciformes e indiferenciadas. En general, las mitosis se limitan a la mitad basal del pólipo y la atipia citológica puede estar presente de forma mínima. Los núcleos son pequeños y de forma ovalada, sin estratificación ni hiper cromasia. En concreto, el PHMV presenta criptas elongadas con proliferación ligeramente aumentada, aunque de forma ordenada, serración prominente en la parte superior de las criptas y numerosas microvesículas contenidas en un citoplasma voluminoso. Los PHCG se diferencian de estos últimos en la presencia de aberturas de forma redondeada en las criptas, en lugar de estrellada, serración más discreta y tipo celular típico de célula caliciforme madura de gran tamaño asentando en las criptas. Por último, los PHPM son muy poco frecuentes y conoce muy poco acerca de su historia natural o características moleculares^{31,42,44}.

FIGURA 6. HISTOLOGÍA TÍPICA PH (HE).



4. Características endoscópicas de las LS.

4.1 Identificación macroscópica de las LS.

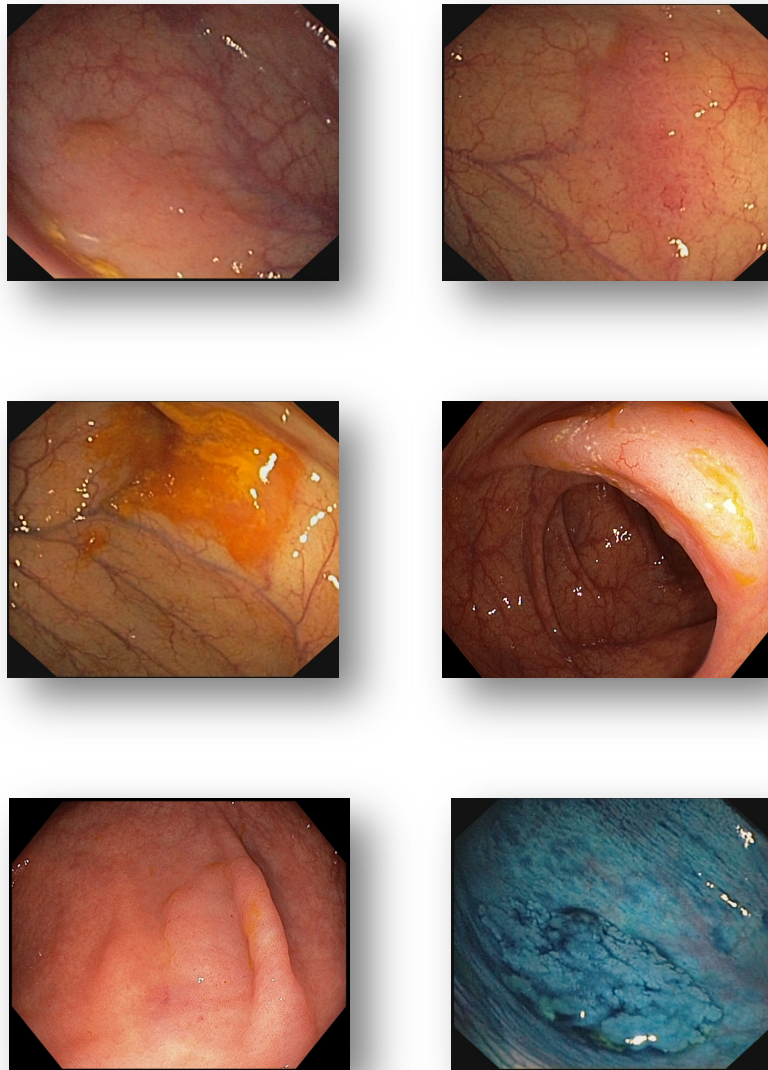
Las LS tienen además unas características endoscópicas típicas, que son distintas de las que presentan los clásicos adenomas, y que no son reconocidas de forma uniforme por todos los endoscopistas. Los estudios de prevalencia publicados hasta la fecha (ver punto 6) muestran tasas de detección media por endoscopista muy variables en las LS. Dentro de las LS, la identificación de los PH en la endoscopia no supone un reto⁴⁷. Es en cambio la LSS la que muestra una mayor variabilidad en su detección en comparación con los adenomas convencionales^{36,48,49}. Probablemente esto ocurra porque la LSS pasa desapercibida con mayor facilidad en una endoscopia convencional debido a su especial apariencia endoscópica⁵⁰⁻⁵²:

- Morfología plana o sutilmente sobreelevada.
- Color similar al de la mucosa circundante, a veces indistinguibles de la misma.
- Capa de moco que con frecuencia cubre la lesión.

En muchas ocasiones la interrupción en la vascularización en la mucosa es el único dato que permite sospechar su existencia.

Estos rasgos quedan ejemplificados en la figura 7:

FIGURA 7. APARIENCIA ENDOSCÓPICA TÍPICA DE LA LSS.



4.2 Diagnóstico óptico de las LS.

En los últimos años se ha hecho un esfuerzo por avanzar hacia sistemas que ayuden a clasificar adecuadamente las LS mediante la imagen que ofrecen en la endoscopia. Hazewinkel *et al.*⁵³ estudiaron cuatro características endoscópicas específicas que permitían distinguir una LSS de un PH, los conocidos como “criterios Hazewinkel”:

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HAZEWINKEL.

Rasgos típicos de LSS en la endoscopia:
Bordes indefinidos.
Superficie de nube.
Forma irregular.
Puntos negros dentro de las criptas.

Este grupo comprobó que tanto los bordes indefinidos, como la superficie de nube en la exploración endoscópica con luz blanca se asociaban con LSS en la histología. En cambio, empleando *narrow band imaging* (NBI), además de estas dos características, eran también predictores de LSS la forma irregular y la presencia de puntos negros en las criptas (los cuatro criterios). La sensibilidad, especificidad y precisión del NBI para diferenciar aquella lesión que no mostraba ninguna de las características endoscópicas comentadas o bien las 4 fueron de 89%, 96% y 93% respectivamente.

Empleando estos criterios, posteriormente se desarrolló la clasificación WASP (Workgroup serrAted polypS and Polyposis)⁵⁴ para diferenciar mediante diagnóstico óptico con NBI entre adenoma, PH y LSS (figura 8).

Recientemente, nuestro grupo ha publicado un trabajo⁵⁵ que se evalúa en detalle la aplicabilidad en la práctica real de los criterios Hazewinkel y las características propuestas en la clasificación WASP, con intención de determinar qué combinaciones concretas de estas podrían predecir con mayor probabilidad el diagnóstico correcto de LSS. En este escenario, los resultados arrojan una precisión insuficiente de los criterios Hazewinkel a la hora de proporcionar un diagnóstico certero de LSS, considerando la presencia de dos o más de estos criterios como diagnóstico. Este hecho es especialmente llamativo en lesiones diminutas, con cifras de sensibilidad y valor predictivo positivo mucho menores [14,7% (IC95% 11.9–17.6) y 14.3%, (IC95% 11.5–17.1)]. De nuevo, la LSS ofrece dificultades y controversia para su diagnóstico en la práctica clínica.

La LSS-D también muestra unas características endoscópicas específicas, fundamentales a la hora de reconocer y resear esta lesión. La aparición sobre una LSS de un área en la que se aprecia una transición del patrón de criptas o cambio brusco del

mismo (normalmente a patrón III o IV de Kudo), o la presencia de un área nodular sobre una lesión de morfología plana o levemente elevada sugiere la presencia de displasia en esa zona (figura 9)^{52,56}. El conocimiento de este comportamiento por parte del endoscopista es esencial. Dado que la zona displásica puede presentar un crecimiento mayor que la LSS de la cual se origina, o aparecer más oscura con NBI por su mayor vascularización, el endoscopista poco experto puede pasar por alto la lesión menos visible sobre la que asienta el nódulo displásico, que macroscópicamente puede parecer un adenoma convencional. Esto afectará a la resección de la lesión aumentando mucho la probabilidad de una resección incompleta.

FIGURA 8. MÉTODO DE CLASIFICACIÓN WASP PARA EL DIAGNÓSTICO ÓPTICO DE LAS LESIONES DEL COLON. ADAPTADO DE *IJSPEERT ET AL.*⁵⁴.

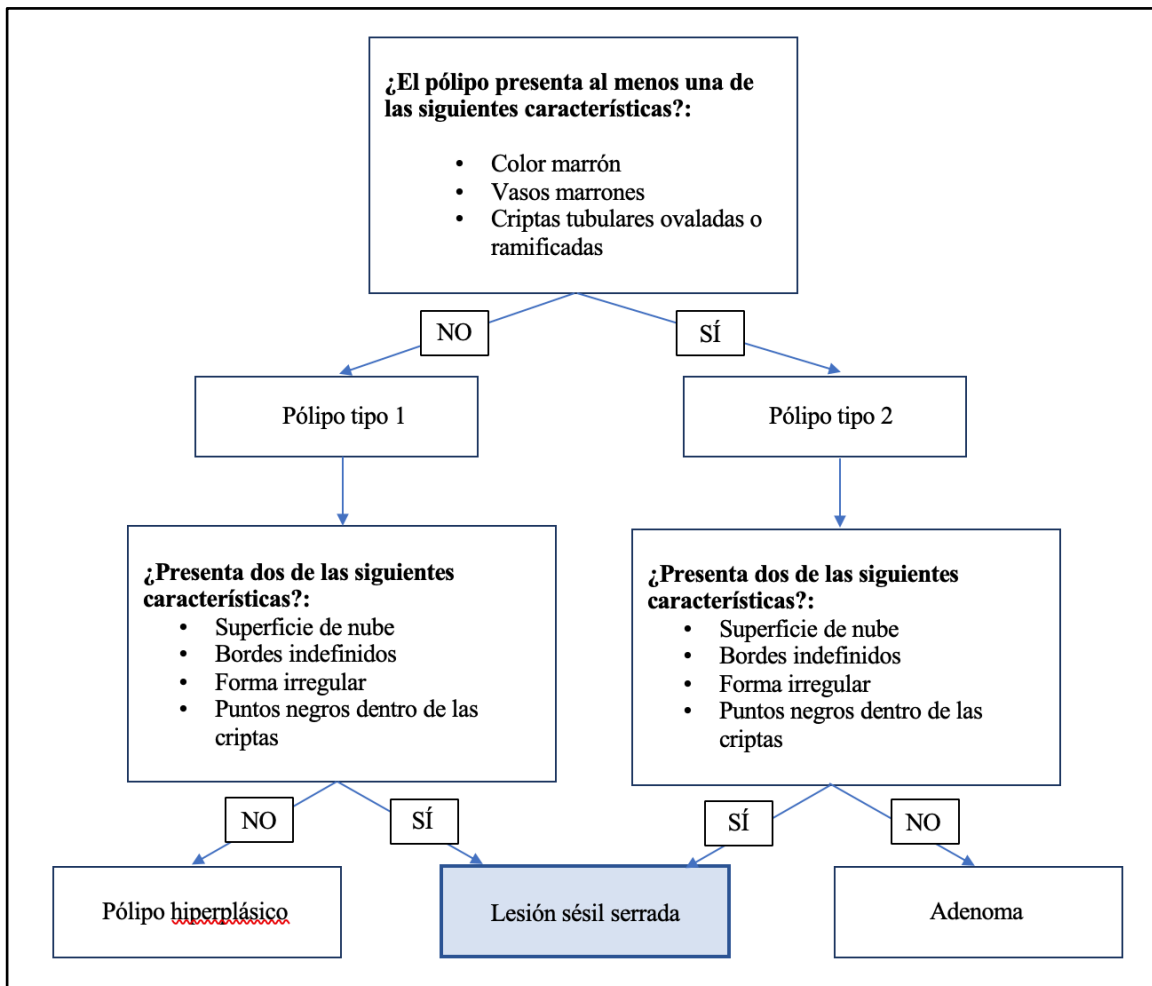


FIGURA 9. APARIENCIA ENDOSCÓPICA DE UNA LSS-D CON LUZ BLANCA DE ALTA DEFINICIÓN Y NBI: NÓDULO CENTRAL PROMINENTE Y LESIÓN SUTIL ALREDEDOR DEL MISMO.



4.3 Variabilidad en la detección de la LSS en la endoscopia.

A pesar de la mejora generalizada en la detección y reconocimiento de estas lesiones, existe aún una amplia variabilidad en este campo. En la última década varios estudios han abordado este asunto, como se refleja de forma resumida en la tabla 4. Existe una gran variación en la detección de estas lesiones, relacionadas de forma significativa con el endoscopista que practica la exploración^{36,48,57,58}. Es más, se han hallado diferencias notables incluso de forma global entre centros⁵⁹. Las cifras de detección van desde un 0%, hasta más de un 20% en otros casos, dependiendo del profesional que practique la exploración. Es decir, la detección de la LSS es endoscopista-dependiente. Hay endoscopistas que no identifican y resecan nunca una LSS; y en cambio, otros colegas con un mismo perfil de paciente (cohortes de cribado la mayoría de ellos) la diagnostican en porcentajes mucho más elevados.

La evidencia disponible parece indicar que una aproximación reglada a la detección y caracterización de las LS mediante entrenamiento de los endoscopistas (junto a la ya comentada para el estudio patológico) podría jugar un papel fundamental en la mejora del diagnóstico de estas lesiones⁵⁹. Este hecho explica también resultados como los del trabajo de Hetzel *et al.*³⁶, donde además de demostrar variabilidad de detección de las LSS por endoscopista, la tasa de detección también se veía influenciada (al alza) con el paso del tiempo. Este resultado es interpretado por los autores justificando que lo que probablemente subyace a este aumento progresivo de la detección es la concienciación de los endoscopistas (y también patólogos) sobre la existencia y mejor conocimiento de estas lesiones. En la misma dirección, el estudio del grupo holandés⁵⁷ encontraba también relación con la detección de las LSS con el tiempo de retirada de la colonoscopia. Es fácil inferir, pues, que mayor tiempo de inspección de la mucosa y minuciosidad del endoscopista en esta valoración, se traduce en una mayor detección.

De igual forma, el empleo de endoscopios de alta definición con cromoendoscopia y magnificación, como son los de última generación, proporciona una imagen de mejor calidad que permite mejorar la detección de adenomas y también de LSS^{60,61}.

TABLA 4. ESTUDIOS MÁS RELEVANTES PUBLICADOS ACERCA DE LA VARIABILIDAD EN LA DETECCIÓN DE LA LSS SEGÚN ENDOSCOPISTA.

Autor/es (año)	Diseño	Participantes	Resultados: variabilidad detección según endoscopista
Chen y Rex (2008) ⁵⁸	Primera publicación sobre diferencias en detección de “pólipos no adenomatosos” según endoscopista. Revisión retrospectiva.	9 endoscopistas.	11,8 - 34,9 % en “pólipos no adenomatosos”.
Hetzel (2010) ³⁶	Revisión retrospectiva. Estratificación tasa detección por endoscopista.	13 endoscopistas (>100/año). 12 patólogos.	0 - 2,2% en LSS. Sin asociación con años experiencia en detección de ningún tipo de pólipo.
Kahi (2011) ⁴⁸	Revisión retrospectiva. Estratificación tasa detección por endoscopista.	2 centros. 15 endoscopistas.	1-18% LS.
De Wijkerslooth (2013) ⁵⁷	Prospectivo.	2 centros. 5 endoscopistas expertos.	6-22% LSS.
Payne (2014) ⁵⁹	Análisis secundario retrospectivo.	32 centros. Patología no centralizada.	0 – 9,8% (entre centros).
Ijspeert (2016) ⁶²	Análisis retrospectivo.	25 endoscopistas expertos.	2,5 -13,6% de LSS.

5. Síndrome poliposis serrada (SPS).

Especial mención merece este síndrome, caracterizado por la presencia de numerosas LS en el colon y que presenta un riesgo aumentado de CCR^{63,64}, lo que motiva que aquellos pacientes que lo padecen requieran un seguimiento endoscópico más estrecho. Durante mucho tiempo, cuando los PH eran los únicos pólipos serrados conocidos en el colon, se denominó Síndrome de poliposis hiperplásica.

Aunque hasta ahora ha sido considerado como una entidad poco prevalente, la evidencia más reciente sugiere que podría tratarse del síndrome polipósico más frecuente, con una prevalencia del 0,9% en cohortes de cribado con test de sangre oculta en heces (TSOH) del tipo test inmunoquímico (FIT)⁶⁵. La distribución por sexos es homogénea, con una edad media al diagnóstico de 44 a 62 años (rango 10-90 años)⁶⁶⁻⁶⁸.

Su diagnóstico se realiza empleando parámetros clínicos, que no dejan de ser datos arbitrarios, ya que hasta el momento no se ha identificado ninguna mutación responsable ni ningún test diagnóstico ha sido validado. Los criterios diagnósticos empleados son los propuestos por la OMS, que fueron definidos en el año 2000. En su cuarta edición, la *“WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours”* abandonó definitivamente el nombre Síndrome de poliposis hiperplásica para adoptar el de SPS⁶⁹. La actualización más reciente de estos criterios, la quinta, ha sido publicada recientemente, en el año 2019, y contempla dos escenarios modificados en los que es posible diagnosticar el SPS⁷⁰ (tabla 5). Si bien, hay que tener en cuenta, por un lado, que los hallazgos en las colonoscopias sucesivas en un mismo individuo son acumulativos⁶⁵. Y por otro que, aunque los pacientes con SPS puedan presentar adenomas sincrónicos, estos no contabilizan en el cómputo total de pólipos para diagnosticar el síndrome, en el que solamente se contemplan las LS.

TABLA 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SPS PROPUESTOS POR LA OMS (2019).

I	≥5 LS proximales al recto, todas ellas ≥5mm de tamaño, con al menos 2 de ellas ≥10mm.
II	≥20 LS de cualquier tamaño distribuidas a lo largo del colon, con ≥5 proximales al recto.

Los criterios actualizados distinguen claramente dos fenotipos de SPS que pueden ser traducción de diferentes sustratos etiopatogénicos: uno predominantemente proximal con varias LS grandes, y otro fenotipo más distal que puede manifestarse preferentemente con PH de menor tamaño localizados en el recto o sigma.

Respecto al tipo de pólipos presentes en el SPS, los datos de que disponemos se fundamentan en estudios que, como es lógico, empleaban los criterios establecidos en el momento del estudio, pero que difieren de los de la última y actual clasificación de 2019. Un estudio internacional, multicéntrico, evaluó el fenotipo y características de los pólipos presentes en el SPS en una cohorte recogida entre 2000 y 2010, con un total de 100 pacientes en la serie. El recuento total de pólipos por paciente oscilaba entre 6 y 150 (mediana 30). La mayoría de los pacientes (89%) presentaba una distribución pancolónica de la poliposis. Los pólipos encontrados fueron un 83% de histología serrada: 47% de ellos PHMV; seguidos en frecuencia por un 33% de LSS (denominada por ellos “sessile serrated adenoma/polyps”)⁷¹.

Los factores de riesgo de CCR en el SPS aún no están claramente establecidos. Parece que el hecho de presentar adenomas convencionales de forma concomitante se asocia con un aumento del riesgo de CCR en estos pacientes, así como la presencia de LS con displasia^{71,72}. Además, el haber sido fumador presenta una relación inversamente proporcional en cuanto al riesgo de CCR (aunque en este estudio, de diseño retrospectivo, no se pudo diferenciar entre ser actualmente fumador o haberlo sido en el pasado)^{72,73}. Este es un dato es interpretado por los autores como una paradoja, sugiriendo que hipotéticamente la patogénesis del SPS sería diferente en fumadores que en no fumadores.

6. Prevalencia de las LS.

A pesar del creciente aumento del conocimiento de las características típicas de las LS tanto en la endoscopia como en la histología, son muy escasos los datos de prevalencia real de estas lesiones. Y, sobre todo, existe muy poca información respecto de su relevancia en poblaciones de riesgo medio.

De forma colectiva, se estima que el 20-25% de todos los pólipos detectados en el colon son LS⁷⁴. De entre ellos, los PH representan el 70-90%^{34,62,75} y la LSS alrededor de un 20%^{76,77}. En el otro extremo, el AST es la LS menos frecuente, con una porcentaje

que se sitúa por debajo del 1% del total de pólipos en la mayoría de las series publicadas^{75,78}.

La mayoría de los datos de prevalencia de las LS (esto es, presencia de al menos una LS respecto del total de individuos sometidos a colonoscopia) se derivan de estudios previos al establecimiento de los tres subtipos histológicos hoy conocidos, por lo que los datos son difícilmente extrapolables al escenario actual. En estudios clásicos realizados en autopsias se describieron cifras de prevalencia de una gran variabilidad^{79,80}, que posteriormente han demostrado ser igualmente variables (aunque con prevalencia global menor) en colonoscopias.

En concreto, en la LSS es donde se halla la mayor disparidad en datos de prevalencia, lo que traduce diferencias principalmente en la práctica endoscópica y el diagnóstico histológico. Esta variabilidad oscila desde 0,6%³⁶ hasta 23,3%⁸¹. En la tabla 6 se resumen los estudios más relevantes publicados en este campo en los últimos años.

Como se puede ver, existe una gran heterogeneidad en los diferentes estudios, en todos los aspectos. Por un lado, cada grupo emplea una forma de recogida de datos diferente, muy pocos lo hacen de manera prospectiva y muchas veces se trata de un análisis secundario que utiliza los datos recogidos para otro estudio no diseñado a este efecto. Por otro lado, los criterios patológicos diagnósticos no quedan establecidos previamente al inicio del estudio, son variables, y muchos de ellos intentan homogeneizar resultados limitando la participación a un único patólogo o haciendo que un único patólogo realice una reinterpretación retrospectiva de los informes ya emitidos. Por último, en la selección de pacientes, la mayoría incluyen indicaciones de colonoscopia extremadamente variables y muy pocos estudios se centran de forma exclusiva en población de riesgo medio, como es la que se somete al cribado. En caso de emplear cohortes de cribado, lo más frecuentemente estudiado es el cribado mediante colonoscopia directa, con menos estudios en TSOH (FIT).

TABLA 6. PRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES QUE EVALÚAN PREVALENCIA DE LA LSS (LS EN SU DEFECTO).

Autor, año y país	N	Prevalencia LSS (%)	Diseño	Indicación colonoscopia	Criterios diagnósticos	Endoscopistas	Patólogos	Técnica endoscopia
Bariol et al. ⁸² (2003). Australia	919	1	Inclusión confusa Prevalencia mal calculada	Colonoscopias no seleccionadas.	Displasia y serración en $\geq 20\%$ de criptas.	N/d	2	N/d
Spring et al. ⁷⁸ (2006) Australia	190	9	Inclusión prospectiva Prevalencia mal calculada	Colonoscopias no seleccionadas.	Torlakovic ⁴⁴	1	1	Cromoendoscopia con índigo carmín y magnificación (CF140Z, PCF 160 AL).
Carr et al. ⁷⁵ (2009) Australia	1479	3,9	Revisión retrospectiva de base de datos patológica.	Colonoscopias no seleccionadas.	Torlakovic ⁴⁴	N/d	3	N/d
Hetzel et al. ³⁶ (2010) EE.UU.	7192	0,6 Reconocen probable infraestimación.	Revisión retrospectiva de cohorte de cribado.	Pacientes de riesgo medio con cribado mediante colonoscopia	N/d	13 (excluyeron aquellos con <100 colonoscopias).	12	Olympus 160 y 180. Luz blanca.
Álvarez et al. ⁷⁶ (2013) España.	5059	6,5 LS proximales. No estudia prevalencia independiente de LSS.	Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado. Análisis secundario. Diseñado para comparar eficacia en reducción mortalidad CCR con cribado TSOH bienal (FIT) o colonoscopia.	Cribado poblacional (50-69 años). Incluyen pacientes brazo de colonoscopia.	Falta de centralización diagnóstica. Se clasificó: "PH" o "pólipo serrado no PH".	N/d. (>200 colonoscopias/año).	N/d.	N/d.

Payne et al. ⁵⁹ (2014) EE.UU/Alemania	7215	4,0 LS 2,8 LS proximales. No estudia prevalencia LSS.	Prospectivo, multicéntrico. Análisis secundario. Diseñado para evaluar metilación septin9 en detección de CCR.	Pacientes de riesgo medio (>50 años) con cribado mediante colonoscopia	Falta de centralización diagnóstica. PH proximales >1cm = LSS	N/d.	N/d.	N/d.
Hazewinkel et al. ⁸³ (2014) Holanda	1426	4,8	Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado. Análisis secundario. Diseñado para comparar colonoTC y colonoscopia en cribado.	Cribado poblacional (50-75 años). Solo pacientes brazo de colonoscopia.	Criterios OMS 2010 ³²	N/d. Expertos (>1000 colonoscopias).	1	Olympus CF- Q160, CFQ180, y PCFQ180.
Rotondano et al. ⁷⁴ (2015) Italia	2468	7 LS No estudia prevalencia LSS.	Prospectivo, observacional. Multicéntrico. Falta de centralización.	Colonoscopias no seleccionadas.	Criterios OMS 2010 ³² (3 criptas). Displasia y serración > 20% de las criptas.	N/d. Expertos.	N/d Expertos.	N/d.
Abdeljawad et al. ⁸⁴ (2015) EE.UU.	1910	8,1	Revisión retrospectiva.	Pacientes riesgo medio (>50 años), cribado mediante colonoscopia	Criterios Asociación Americana Gastroenterología ³¹	1 Experto	1 Experto	Olympus 160 - 180. Luz blanca.
IJspeert et al. ⁶² (2016) Holanda	3364	8,2 9 (≥50 años)	Análisis retrospectivo de base de datos recogida de forma prospectiva.	Colonoscopias no seleccionadas.	Criterios OMS 2010 ³²	25 Expertos	5 Expertos	Olympus.
Sekiguchi et al. ⁸¹ (2020) Japón	5218	23,3 LS (≥40 años)	Análisis retrospectivo de base de datos diseñada para un modelo predictivo de CCR.	Cribado poblacional con colonoscopia (≥40 años).	Diagnóstico óptico y confirmación histológica.	42 Expertos	N/d	Olympus. Luz blanca, cromoendoscopia y magnificación.

7. Potencial de malignización de las LS.

Los PH han sido considerados durante mucho tiempo una lesión benigna de curso indolente. Esto es así en la mayoría de los PH, especialmente aquellos localizados en recto y sigma, que es la situación más frecuente^{78,85}. Por eso es necesario distinguirlos de otras LS como la LSS, que se localiza predominantemente en el colon derecho^{86,87}, y cuya presencia conlleva un riesgo aumentado de padecer una neoplasia sincrónica avanzada en el colon^{83,86,88}.

Una proporción de estas LSS puede desarrollar displasia citológica y adquirir rápidamente la capacidad de progresar en la vía carcinogénica. Las LSS-D, o incluso con carcinoma, son predominantemente de localización proximal y curiosamente pequeñas en tamaño (<10 mm), lo que sugeriría una transición rápida a malignidad al adquirir la displasia tras haber permanecido como LSS durante un periodo de tiempo largo^{21,89}. Por otra parte, las LS mayores de 10 mm han demostrado tener una fuerte asociación con presencia sincrónica de una neoplasia avanzada^{76,88,90}. Tanto es así que en las guías de seguimiento endoscópico de pólipos tanto la Sociedad Europea de Endoscopia (ESGE)⁹¹, como la *US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*⁹² y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)⁹³ coinciden en que la LSS-D y / o aquellas LSS de al menos 10 mm de tamaño deberían ser consideradas y tratadas como lesiones de alto riesgo, comparables a los adenomas avanzados (definidos como tamaño ≥ 10 mm, con displasia de alto grado o presencia de componente veloso⁹⁴).

Esta lesión, la LSS, es la gran candidata a ser responsable de gran parte de los cánceres de intervalo⁹⁵⁻⁹⁷, que son aquellos que aparecen antes del siguiente control endoscópico programado, con una incidencia que oscila en la literatura desde 1,5 hasta 2,5/1000 pacientes/año de observación^{98,99}. Se ha demostrado que la presencia de una LSS proximal (proximal al ángulo esplénico) en una colonoscopia basal se asocia con un riesgo aumentado de padecer un cáncer durante el seguimiento (OR 2,17; IC 95% 1,03-4,59)⁸⁶. También se ha confirmado este hecho en casos particulares descritos en la literatura en los que se describe el desarrollo de CCR de forma rápida (meses) a partir de LSS dejadas *in situ*^{100,101}. Se ha sugerido que más del 85% de los de los cánceres de intervalo se pueden explicar por un el fallo en a detección de las lesiones preneoplásicas o resección incompleta de las mismas^{99,102}, ya sea por una deficiente preparación del colon, deficiencias en la técnica o por las características de las lesiones que las hagan pasar desapercibidas. Precisamente la LSS, como ya se ha visto, presenta una apariencia

que supone un reto en su detección por los endoscopistas. Este hecho ha sido comprobado empíricamente mediante estudios de colonoscopias en tándem, que han puesto de manifiesto esta dificultad de diagnóstico al mostrar una proporción de LS no detectadas de entre el 30 y el 50%¹⁰³.

Se ha visto además que las LS y los cánceres de intervalo comparten características morfológicas y moleculares. En un estudio¹⁰², los cánceres de intervalo demostraron ser más pequeños, más frecuentemente localizados en colon derecho y de morfología plana, todas ellas características de la LSS y que dificultan el diagnóstico endoscópico. A nivel molecular, estos cánceres muestran mayor frecuencia de CIMP e IMS^{104,105}, dos cambios característicos también de la vía serrada.

8. Factores de riesgo relacionados con las LS.

8.1 Factores de riesgo modificables.

○ ***Tabaco:***

Diversos estudios han mostrado que el tabaco es un factor de riesgo importante para presentar CCR y adenomas avanzados¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En un metaanálisis¹⁰⁹ se encontró que los fumadores activos presentaban un riesgo dos veces mayor de adenomas convencionales que aquellos que nunca habían sido fumadores (OR 2,14; IC95 % 1,86–2,46), con una asociación aún más pronunciada con adenomas avanzados.

Otros trabajos han descrito también el consumo de tabaco y la presencia de LS como una relación de riesgo, con predominancia por el colon izquierdo¹¹⁰⁻¹¹³, aunque este último dato de forma no unánime, pues algunos encuentran esta relación con una mayor asociación en colon derecho⁸⁶. De hecho, Lieberman *et al.*¹⁰⁶ observaron que el hábito tabáquico era el único factor de riesgo identificable para presentar PH (si bien era el año 2003 y aún no se diferenciaba entre los diferentes subtipos que hoy conocemos), dato que fue corroborado posteriormente por otro estudio de forma idéntica¹¹⁴. Es más, la asociación directa tiende a ser todavía mayor en relación con la LSS que con PH¹¹¹. El trabajo publicado por Anderson *et al.*¹¹⁵ se centró en la LSS concretamente, evaluando los factores y hábitos de vida que se podrían relacionar específicamente con esta lesión mediante un diseño de casos-controles. Encontraron una fuerte asociación entre el hábito tabáquico, definido por una exposición de al menos 20 paquetes/año, y un riesgo aumentado de presentar LSS de todos los tamaños (OR=7,31; IC95%=3,92-13,63),

incluyendo las clínicamente relevantes de >10mm (OR=10,20; IC95%=3,31-31,41), comparado con los no fumadores.

○ **Alcohol:**

Diversos estudios han descrito en las últimas décadas algún tipo de asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de adenomas, aunque no de forma consistente¹¹⁶⁻¹¹⁹. Sin embargo, a pesar de esta asociación de la bebida con la lesión preneoplásica por excelencia, la relación con el desarrollo de CCR no queda establecida de forma clara. En el estudio llevado a cabo por Lieberman *et al.*¹⁰⁶ encontraron en el análisis multivariante que el consumo de >1 bebida /día se asociaba a un riesgo aumentado de CCR avanzado (OR=2,12; IC 95%=1,44-3,14). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar asociación entre ambos factores¹²⁰.

De igual forma, existe cierta controversia respecto del papel que pueda jugar el alcohol en el desarrollo de las LS. En el estudio de casos-controles publicado por Omata *et al.*¹²⁰ en 2009, el consumo regular de alcohol se asoció con la presencia de PH (OR=1,91; IC95%=1,06-3,47), aunque no con CCR como se ha mencionado previamente. Otro estudio llevado a cabo diez años antes¹²¹ ya describía que los pacientes que consumían >30g/día de alcohol presentaban un riesgo aumentado de PH respecto a aquellos que no (en hombres [RR=1,69; IC95%=1,01-2,80] y mujeres [RR=1,79, CI=1,02-3,15]). Contrariamente, otros estudios no encontraron asociación entre consumo de etanol y la presencia de PH^{106,122,123}.

○ **Índice de masa corporal (IMC) y grasa visceral:**

Respecto de la asociación de la obesidad y adenomas colorrectales, muchos estudios, aunque no todos¹²⁵, sugieren una asociación significativa entre ambos a medida que aumenta el IMC (especialmente si ≥ 30)^{123,124}. El estudio llevado a cabo en 2005 por Wallace *et al.*¹²⁶ mostró de forma prospectiva y aleatorizada, con doble ciego, una ausencia de asociación clara entre un IMC elevado y presencia de cualquier tipo de pólipo en cualquier localización. Recientemente, en el año 2017, se ha encontrado en un metaanálisis¹¹¹ un aumento del riesgo de presentar LS en relación con el IMC (RR=1,40; IC95%=1,22-1,61).

En cambio, sí está establecido de forma consistente el riesgo que supone un IMC elevado para padecer un CCR, relación que es mucho más fuerte en hombres que en mujeres¹²⁷. La revisión realizada por Giovannucci¹²⁸ encuentra que, en concreto en las

mujeres, la asociación entre el perímetro abdominal o la relación cintura-cadera y el riesgo de CCR ha sido generalmente más consistente que la encontrada con el IMC. Esto sugiere que, probablemente, para las mujeres serían de mayor utilidad medidas de distribución adiposa distintas al IMC empleado hasta ahora en la mayoría de estudios. En la misma línea, el mismo año, Jeong *et al.*¹²⁹, encontraron en su estudio que incluía más de 3500 pacientes que, de todos los componentes relacionados con el síndrome metabólico, el único que presentaba relación directa con la aparición de adenomas era el perímetro abdominal.

○ ***Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):***

En el estudio de Lieberman *et al.*¹⁰⁶ la toma de AINE tanto ocasional como diaria, demostró asociación con una disminución del riesgo de presentar una neoplasia avanzada. Al analizar el consumo de AINE como una variable continua, la disminución de la OR -ajustada por edad- de padecer una neoplasia avanzada se correlacionaba de forma estrecha con el aumento de la duración del uso de esta medicación (OR=0,83 para 10 años de uso; IC95%= 0,73-0,95). Precisamente en este mismo estudio también se detectó que el empleo diario de AINE se relacionaba con una disminución de la OR para PH (OR=0,75; IC95%=0,56-0,99). Estos hallazgos están en consonancia con lo publicado años antes por un grupo estadounidense¹³⁰, que ya en 1997 describió una asociación inversa entre el empleo de aspirina y otros AINE en relación con la aparición de PH (OR=0,29; IC95%=0,12–0,67 para consumo una o más veces al día vs. nunca). Y esta relación no parece ser exclusiva con un tipo histológico determinado, como quedó demostrado en otro estudio¹³¹ que describía el consumo de AINE como un factor que se relacionaba de forma inversa con el riesgo de presentar cualquier tipo de pólipo (PH, adenoma, o combinación de ambos).

○ ***Otros:***

En relación con otros factores de riesgo investigados, la evidencia disponible es muy contradictoria y no permite caracterizar de forma consistente la relación de las LS con variables como el patrón de dieta (tales como aumento de consumo de fibra o reducción de grasas), el consumo elevado de ácido fólico, la toma de terapia hormonal sustitutiva o el presentar antecedente familiar de CCR^{106,110,111,121,126,130,131}.

El caso de suplementos de calcio y vitamina D merece especial mención, ya que han demostrado en estudios epidemiológicos una reducción del riesgo de CCR y adenomas

convencionales. La evidencia en el campo de las LS es, en cambio, más controvertida. Los estudios disponibles hasta la fecha eran observacionales y no permitían recomendar el uso de ambos como agentes quimiopreventivos, o de forma contraria intentar evitarlos en ciertos grupos para intentar disminuir la incidencia LS¹³². Sin embargo, recientemente se ha publicado el primer estudio aleatorizado¹³³ en pacientes sanos no seleccionados en el que se suplementaba diariamente con 2000 UI de vitamina D3, o bien con placebo, y no se encontró asociación con el desarrollo ni de adenomas ni de LS.

Finalmente, la actividad física sí se ha asociado de forma inversa con el riesgo de LS en estudios de casos-contrroles^{130,131}.

8.2 Factores de riesgo no modificables.

o *Sexo y edad.*

Así como los adenomas y el CCR (no hereditario) se han asociado claramente al envejecimiento^{79,134,135} y al sexo masculino¹³⁶⁻¹³⁹, no se ha demostrado hasta el momento tal asociación positiva de estos factores con las LS.

La presencia de LS no ha demostrado tener relación significativa con la edad del individuo¹³¹. Este hecho que se ve reforzado por la observación en numerosos estudios de que la prevalencia global de las LS aumenta únicamente de forma muy ligera con el paso del tiempo en la edad adulta^{79,106,114,120,134,135}, por lo que no parece un factor relevante en este contexto.

Por otro lado, los estudios que abordan la relación entre el sexo del individuo y el posible riesgo de presentar LS arrojan datos contradictorios. La mayoría de estudios describen la presencia de LS de forma más común en hombres^{79,108,120,131,134,135}, pero esta evidencia no es unánime^{75,78,114}. El grupo de Anderson¹¹⁵ estudió de forma concreta la LSS y encontraron que al comparar los pacientes que presentaban adenomas con aquellos que presentaban LSS, estos últimos eran más frecuentemente mujeres.

o *Presencia de lesiones sincrónicas/metacrónicas.*

Se ha postulado que, a pesar de presentar dos vías de carcinogénesis independientes, los adenomas y las LS podrían compartir factores genéticos o ambientales predisponentes. En concreto, existe una clara asociación descrita entre la presencia concomitante de LSS y adenomas avanzados y CCR^{76,83,86,88,140}. De igual manera, los individuos que desarrollan LSS tienden a albergar de forma sincrónica PH³⁶ y también

otras LSS¹⁴¹. Y aquellos que presentan LSS y adenomas convencionales concomitantes han demostrado ser de mayor edad y con ambos tipos de pólipos más numerosos, más grandes y con más displasia que aquellos individuos que solamente desarrollan un tipo de pólipo⁹⁵.

A pesar de que no se ha demostrado asociación consistente entre el hallazgo de LS en la colonoscopia y el riesgo posterior de adenomas en individuos asintomáticos, algunos estudios sí han probado que las LS están asociadas con un mayor riesgo de LS metacrónicas, del mismo modo que los adenomas están asociados con un mayor riesgo de adenomas metacrónicos¹⁴²⁻¹⁴⁴. Si bien, los pacientes con LS o adenomas pueden presentar cualquier tipo de lesión durante el seguimiento.

9. Resumen del estado del tema.

Como se ha visto hasta ahora, las LS constituyen un grupo de lesiones heterogéneo, cuyo estudio representa todo un reto en distintos campos. Sabemos que algunas de ellas poseen indudable potencial de malignización y que, al hacerlo, progresan por una vía carcinogénica totalmente diferente a lo conocido hasta ahora, con cambios moleculares característicos. Como lesiones preneoplásicas que son, su correcta identificación y seguimiento endoscópico es esencial. Las pautas de seguimiento recomendadas difieren, por el momento, entre las diferentes sociedades científicas^{31,40,91,92} y se basan en opiniones de expertos o en evidencia de baja calidad. No hay evidencia prospectiva disponible actualmente.

Uno de los retos que plantean las LS es una apariencia endoscópica distinta a los pólipos clásicos, muy sutil y fácilmente pasada por alto, lo que complica su detección ante ojos poco habituados a ello. Y no todos los endoscopistas son iguales a la hora de identificar y resear las LS en la práctica. Por otro lado, la otra gran dificultad que presentan las LS es su clasificación histológica, que requiere de criterios específicos, y que aún hoy siguen siendo distintos según sociedades y fuente de controversia. La variabilidad diagnóstica entre patólogos es, por estos motivos, muy alta.

Estas dificultades en el diagnóstico y caracterización de las LS se traducen en una gran heterogeneidad de resultados en los estudios que intentan abordar su prevalencia, los posibles factores de riesgo o su asociación con otras lesiones. Muchos de estos trabajos son meras revisiones retrospectivas de bases de datos de colonoscopias no

seleccionadas, con indicaciones del procedimiento de lo más variado. Es decir, no existe una selección de la población de estudio, que idealmente debería ser aquella a la que realmente interesa proteger mediante resección de lesiones en estado aún prengmaligno mediante cribado.

Los pocos trabajos prospectivos disponibles no están diseñados específicamente para el estudio de las LS, sino que son en realidad análisis secundarios de grandes estudios multicéntricos, con una heterogeneidad enorme en sus procedimientos. Carecen, por tanto, del rigor que se necesita en el estudio dirigido de las LS, y que es prácticamente una necesidad por las particularidades de estas lesiones ya comentadas.

Buena parte de estos estudios no detallan qué criterios histológicos han empleado para clasificar las LS, o si todos sus participantes emplean los mismos. Es más, la mayoría no tienen en cuenta la diferenciación entre subtipos histológicos de LS. Este último punto supone una debilidad crucial, pues, sabiendo que tienen un comportamiento biológico diferente, cobra especial relevancia clasificarlas adecuadamente y poder estudiarlas por separado.

Por otro lado, existe muy poca información disponible acerca de los profesionales participantes, tanto endoscopistas como patólogos. En ocasiones únicamente se facilita el número de participantes, pero poco más se describe sobre ellos. Es frecuente apelar a su experiencia previa en el campo como único criterio de fiabilidad, pero no existe detalle de cómo se les ha formado o cómo se evalúa la concordancia dentro de un mismo grupo. En concreto en las colonoscopias, es muy infrecuente encontrar datos relativos a la calidad de la endoscopia y del endoscopista, así como del entorno en el que se llevan a cabo las exploraciones.

Para el estudio de los posibles factores de riesgo relacionados con las LS, los estudios disponibles se basan en trabajos con debilidades metodológicas como las expuestas, por lo que sus resultados están sistemáticamente sesgados. Existen grandes metaanálisis o estudios de casos-contróles con un buen diseño metodológico, pero los estudios en los que se apoyan poseen criterios tan dispares para el diagnóstico y clasificación de las LS que obligan a interpretar con cautela los resultados. Muchos de ellos se refieren a LS como concepto general (sin tener en cuenta subtipos histológicos) o incluso toman PH como sinónimo de LS para estudiar los posibles factores de riesgo.

Además, es especialmente llamativa la manera de clasificar de forma grosera el consumo de ciertos alimentos/sustancias que podrían relacionarse con las LS, sobre todo alcohol y tabaco. Se describen consumo medio-moderado-alto de forma arbitraria en gran parte de los trabajos, sin un razonamiento referente a los criterios empleados para tomar estos valores.

Por tanto, se puede afirmar que los trabajos publicados hasta ahora en relación a la prevalencia de las LS y de los factores de riesgo que pueden influir en su aparición no tienen un diseño lo suficientemente refinado como para superar los problemas metodológicos que plantean los problemas de diagnóstico endoscópico e histológico de las LS. Por ello, las conclusiones a las que llegan podrían estar de alguna manera sesgadas y no ser un reflejo exacto de la situación real.

HIPÓTESIS

I. La prevalencia de las LS, y en concreto de la LSS y AST, que ha sido descrita en la literatura hasta la fecha puede estar seriamente afectada por la metodología empleada en los estudios publicados. Su evaluación en un contexto de colonoscopias de alta calidad, junto con el empleo de criterios histológicos precisos y preestablecidos, podría ayudar a describir una cifra de prevalencia real de estas lesiones, dato fundamental para ponderar su relevancia en el contexto clínico.

II. Determinados factores epidemiológicos relacionados con el paciente pueden favorecer una mayor prevalencia de LS. La identificación precisa de estos y las relaciones concretas que presentan con las LS permitirán evaluar si existen unas características específicas de riesgo individual para el desarrollo de estos pólipos.

OBJETIVOS

PRIMARIO

I. Establecer la prevalencia real de las LS, especialmente la de LSS y AST, en una población de riesgo medio con cribado mediante TSOH positivo: la perteneciente al Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal de la Comunidad Valenciana (PCCRCV).

SECUNDARIOS

II. Valorar la relación entre la presencia de LS y variables epidemiológicas del paciente.

III. Evaluar la relación de los diferentes subtipos de LS y la presencia de lesiones sincrónicas y adenomas avanzados en la misma colonoscopia índice.

PACIENTES Y MÉTODOS

10. Descripción y estructura general del estudio.

Estudio de diseño longitudinal en el que se ha recogido de forma prospectiva, y consecutivamente, una cohorte de pacientes participantes en el PCCRCV pertenecientes al Departamento de Salud La Fe (Valencia). El PCCRCV está dirigido a todos aquellos adultos asintomáticos comprendidos en la franja de edad de 50 a 69 años que son invitados a participar de forma voluntaria mediante un TSOH. El test empleado en nuestro medio es el inmunológico y, por consenso, el punto de corte para considerarlo positivo está establecido en 100 ng/ml. En tal caso, el paciente es invitado a realizarse una colonoscopia.

Debido a la dificultad en la detección endoscópica de las LSS y a la gran variabilidad del diagnóstico anatomopatológico y para conseguir la máxima fiabilidad de los resultados, antes del comienzo del estudio propiamente dicho se realizó una fase previa de entrenamiento de endoscopistas y patólogos.

11. Fase previa al inicio del estudio.

Se realizaron varias sesiones de aprendizaje y puesta en común del diagnóstico de estas lesiones, tanto en la Unidad de Endoscopia como en Anatomía Patológica, tal y como se describe a continuación.

11.1 Unidad de Endoscopia. Entrenamiento de los endoscopistas: sesión formativa y herramienta de aprendizaje.

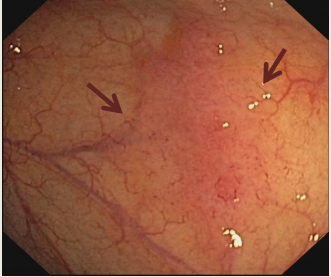
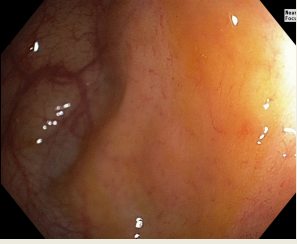
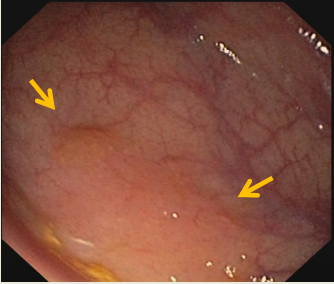
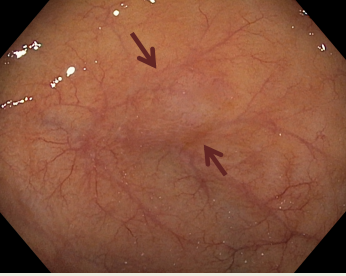

La preparación consistió en el aprendizaje y entrenamiento en la identificación y diagnóstico de LS de colon de los seis endoscopistas participantes, todos ellos expertos en colonoscopia (proporción media de tasa de detección de adenomas y de llegada a ciego = 62,9% y 97% respectivamente).

Para ello se realizó en un primer momento una sesión teórica formativa de unos 40 minutos de duración, impartida por un endoscopista experto (MB) en LS y basada en el aprendizaje de la detección de dichas lesiones y las características endoscópicas que permiten advertir su presencia. Se emplearon diapositivas explicativas y ejemplos prácticos especialmente seleccionados para el objetivo, haciendo especial hincapié en la LSS. El profesor se detuvo en cada una de ellas, realizando una explicación detallada de cada uno de los rasgos morfológicos clásicos de las LS, ejemplificados en las fotografías.

Por otro lado, también se ofrecieron consejos para mejorar su detección e identificación durante la colonoscopia.

A continuación, se muestran algunas de las diapositivas más relevantes de la sesión de formación:

FIGURA 10. DIAPOSITIVAS EMPLEADAS EN SESIÓN DE FORMACIÓN A ENDOSCOPISTAS.

<p style="text-align: center;">Cinco características sospechar presencia de lesión serrada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del patrón vascular normal • Capa de moco • Anillo de restos/burbujas • Disrupción del contorno del <u>haustra</u> • Superficie de aspecto sutilmente nodular <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>	<p>1. Pérdida del patrón vascular normal</p>  <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>
<p>1. Pérdida del patrón vascular normal</p>  <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>	<p>1. Pérdida del patrón vascular normal</p>  <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>
<p>1. Pérdida del patrón vascular normal</p>  <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>	<p>2. Capa de moco</p>  <p style="font-size: small;">I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS</p>

2. Capa de moco

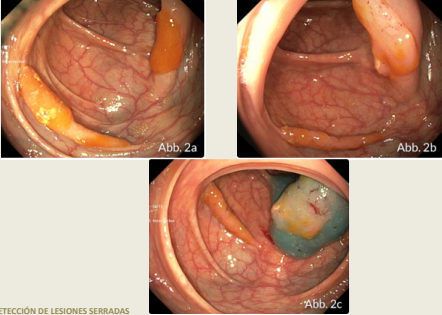



Abb. 2a Abb. 2b

Abb. 2c


I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

2. Capa de moco



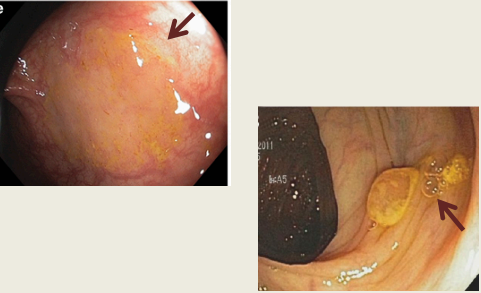
I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

3. Anillo de restos/burbujas



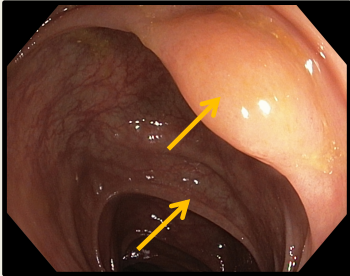
I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

3. Anillo de restos/burbujas



I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

4. Disrupción del contorno del haustra

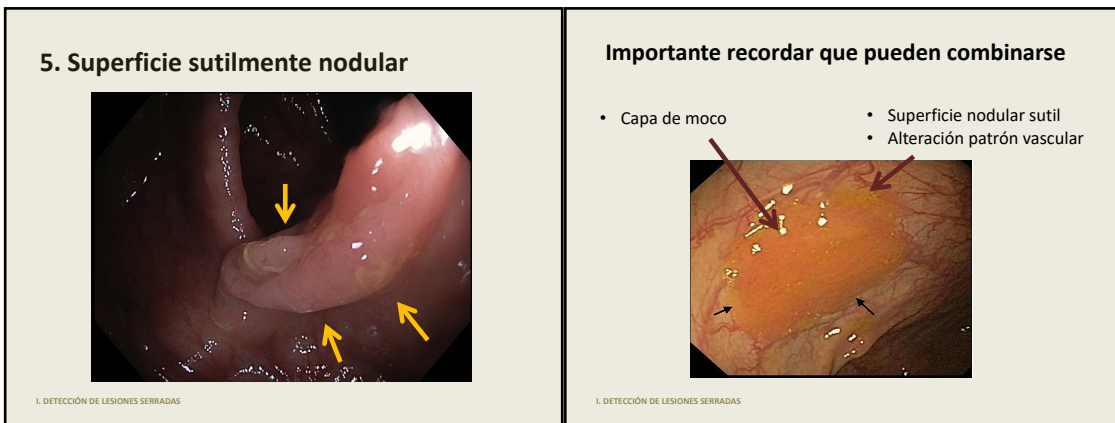
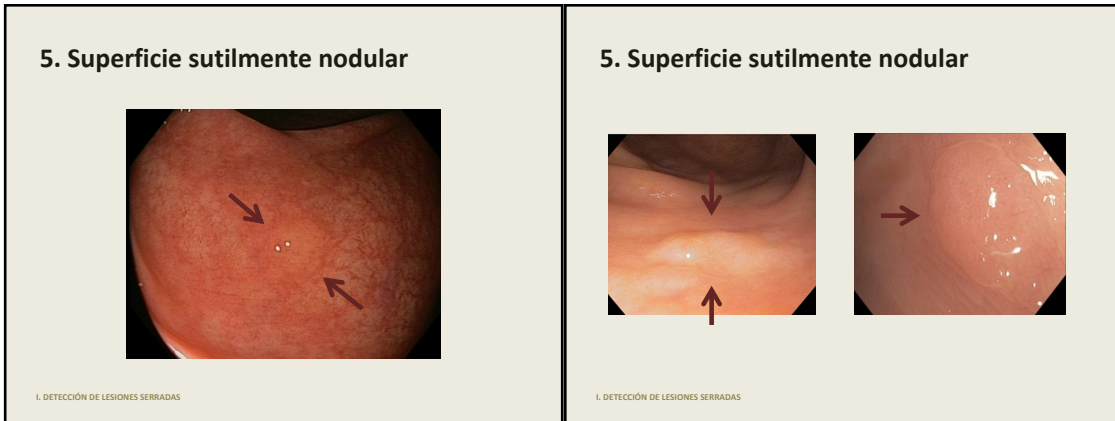


I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

4. Disrupción del contorno del haustra

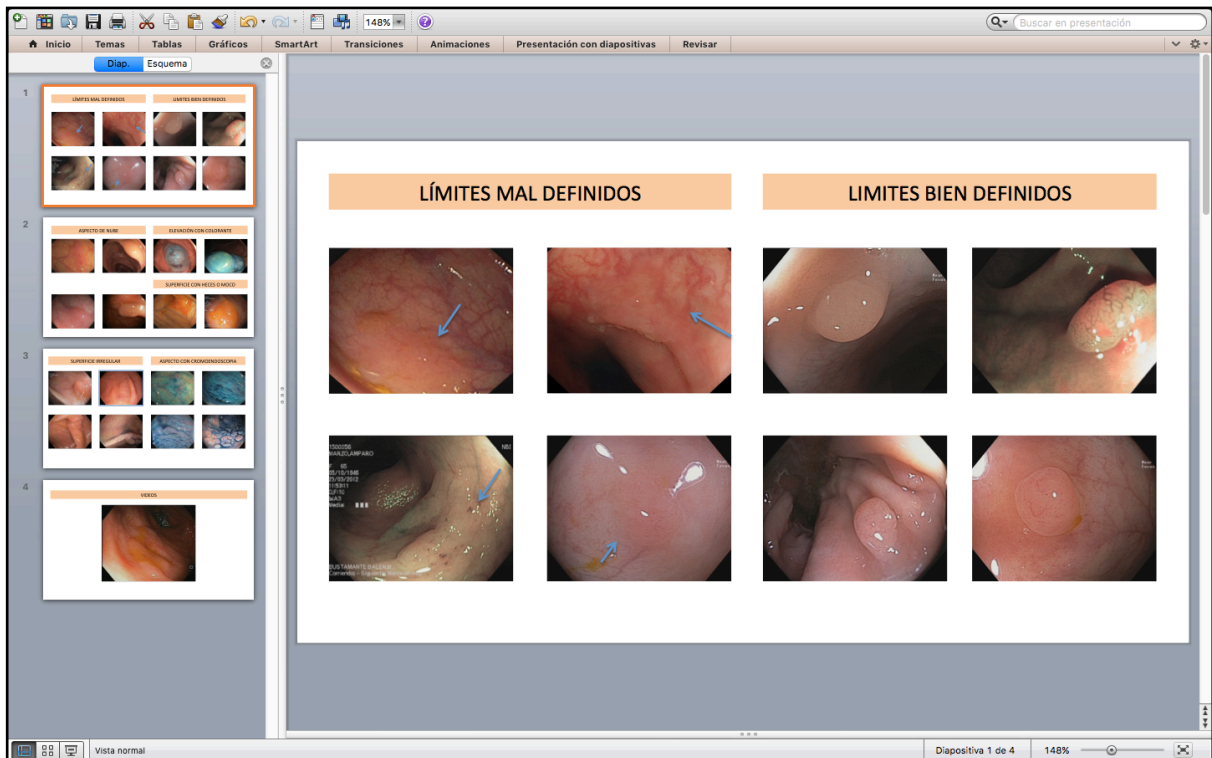


I. DETECCIÓN DE LESIONES SERRADAS



Posteriormente, todos los endoscopistas fueron entrenados en la aplicación de los conocimientos adquiridos en la sesión formativa mediante una herramienta diseñada para este efecto por el director de este estudio., en la que debían identificar en videos cortos la presencia de una lesión, y describir aquellas características que permitían su detección. A continuación, se muestra también un ejemplo de la herramienta de entrenamiento:

FIGURA 11. HERRAMIENTA DE ENTRENAMIENTO DE ENDOSCOPISTAS.



LESIÓN Imagen /vídeo París:

Crterios	
Restos o burbujas alrededor	
Superficie nodular	
Capa mucosa	
Alteración del patrón vascular	
Alteración del contorno del haustra	

11.2 Anatomía Patológica. Consenso entre patólogos.

La otra gran área de trabajo previo fue la dirigida a los tres patólogos participantes. Se realizó una puesta en común con todos ellos acerca del diagnóstico de LS para unificar términos, criterios diagnósticos y tratar de mitigar así el problema que supone la variabilidad interobservador. Los criterios consensuados para aplicar de forma estricta en el diagnóstico de estas lesiones durante el estudio fueron los siguientes:

a) Criterios diagnósticos de LS^{32,70}:

- **Pólipo hiperplásico:**

- Criptas rectas que se extienden desde la superficie del pólipo a la *muscularis mucosae* sin distorsión significativa.

- Criptas más profundas e hiperserración más pronunciada en la superficie que en la base.

- Sin ramificaciones de las criptas.

- Mitosis confinadas a la mitad inferior del pólipo.

- **Lesión serrada sésil:**

- Distribución irregular de las criptas.

- Hiperserración presente en las bases de las criptas.

- Las criptas, particularmente en la porción basal, pueden aparecer dilatadas y/o ramificadas en horizontal, lo que lleva a la formación de criptas en forma de “L” o “T invertida”.

- Maduración invertida.

- Herniación de las criptas a través de la *muscularis mucosae*. Es necesario identificar la *muscularis mucosae* para poder obtener el punto de referencia, ver el fondo de la cripta y confirmar que descansa sobre ella.

- Para realizar el diagnóstico es suficiente visualizar **una única cripta** que muestre de forma inequívoca los criterios compatibles³¹.

- **Adenoma serrado sésil o pólipo serrado sésil con displasia citológica (en el texto, LSS-D):**

- LSS con displasia *adenoma-like (dismaturation)* será considerada LSS con displasia de bajo grado.

- Se debe evitar el término “pólipo mixto” ni “hiperplásico-adenomatoso”.

- **Adenoma serrado tradicional:**

- Eosinofilia en proporción variable.

- Aserramiento.

- Presencia de *budding*.

- Mitosis muy escasas o ausentes en la zona del AST, los núcleos se localizan frecuentemente en la porción central o apical.

- Displasia presente (a veces, sutil).

- Comprende casi siempre una combinación de las características anteriores típicas de AST con otras áreas, bien de crecimiento adenomatoso “clásico” en las que está presente displasia obvia, o también áreas hiperplásicas o incluso de LSS. Sin embargo, solamente con observar una zona que sea compatible con AST ya será posible considerar el diagnóstico.

- **Consideraciones generales:**

- Valorar -a criterio del patólogo- ampliar o profundizar el corte de la pieza si existen dudas diagnósticas; o también en caso de identificación de una sola glándula que cumpla los criterios diagnósticos para así intentar tener un más de una y dar un diagnóstico de mayor peso.

- Tener en cuenta en la realización del informe final de Anatomía Patológica los siguientes detalles:

- Informar la descripción microscópica de la pieza.

- En caso de haber ampliado el corte, indicarlo en la descripción microscópica.

- Indicar también la orientación de la muestra.

- Los términos a emplear en los informes diagnósticos son aquellos validados por la OMS^{32,70}: pólipo hiperplásico, ASS/PSS, ASS/PSS con displasia (ASS/PSS-D) de alto o bajo grado, AST.

- b) Rondas diagnósticas.**

Tras consensuar los criterios histológicos diagnósticos para las LS se pusieron en marcha sesiones de rondas diagnósticas para probar el funcionamiento de lo establecido. En cada ronda se seleccionaron entre 15 y 20 LS pertenecientes a una base de datos previa de pacientes de cribado. Cada patólogo recibía un grupo de lesiones sin identificar y permaneció ciego tanto a la historia del paciente y como al diagnóstico previo. De forma individual, cada patólogo debía emitir un diagnóstico aplicando los criterios consensuados. Posteriormente, se realizaba una puesta en común de los diagnósticos a los que había llegado cada uno de los tres participantes por separado y se comparaban

resultados entre ellos. Se comentaba cada lesión y se razonaba la aplicación de los criterios en cada caso. Se prestó especial atención a aquellas lesiones que planteaban dudas o en las que no existía consenso.

Se estableció como objetivo una concordancia al menos moderada (índice kappa $\geq 0,6$) en el diagnóstico de las LS (LSS-AST) para empezar el estudio. Así como el grado de concordancia entre los tres patólogos para la LSS fue desde el inicio $k \geq 0,6$ y se mantuvo en las todas las rondas, para el AST hizo falta realizar tres rondas diagnósticas hasta alcanzar dicho grado de acuerdo entre los tres.

TABLA 7. COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE ACUERDO GLOBAL E ÍNDICE KAPPA ENTRE PATÓLOGOS EN LAS TRES RONDAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS.

Patólogos	Ronda 1		Ronda 2		Ronda 3	
	Acuerdo (%)	k	Acuerdo (%)	k	Acuerdo (%)	k
1 vs 2	67,5	0,55	73,9	0,6	61,9	0,50
1 vs 3	58,8	0,42	69,6	0,57	75,0	0,64
2 vs 3	64,7	0,48	60,9	0,39	72,2	0,61
Global		0,48		0,51		0,57

TABLA 8. COMPARATIVA ÍNDICE KAPPA GLOBAL EN LAS TRES RONDAS DIAGNÓSTICAS SEGÚN DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

Diagnósticos	k Ronda 1	k Ronda 2	k Ronda 3
PH	0,39	0,37	0,10
LSS	0,60	0,65	0,60
AST	0,44	0,35	0,85
Adenoma	0,56	0,67	0,76

12. Selección de pacientes y variables recogidas.

12.1 Inclusión de pacientes.

Se llevó a cabo una inclusión consecutiva de todos aquellos individuos que fueron remitidos al Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia para realización de una colonoscopia tras un resultado de TSOH positivo dentro del marco del PCCRCV en el periodo comprendido entre abril de 2017 y octubre de 2018.

12.2 Criterios de exclusión.

Se consideraron criterios de exclusión los siguientes escenarios:

- Diagnóstico previo o actual de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Antecedente de cirugía resectiva de colon.
- Síndrome de CCR hereditario conocido.
- Diagnóstico previo de coagulopatía.
- Rechazo a participar en el estudio tras recibir el consentimiento informado.

12.3 Variables del paciente.

Los datos referentes a los pacientes fueron recogidos de forma individual mediante cuestionario que rellenaron el mismo día del procedimiento. Estos datos eran posteriormente confirmados y contrastados por el endoscopista que realizaba la intervención. Como forma de realizar un doble control y evitar posibles errores, se realizó una revisión *a posteriori* de los datos registrados en la historia clínica del paciente y se contrastó con lo referido en el cuestionario por el propio paciente.

A continuación, en la figura 12, se muestra el formulario empleado en la recogida de datos. Las variables de individuo se seleccionaron tras revisión de la literatura y fueron las siguientes:

- Variables demográficas: edad, sexo, nivel de estudios (básico, medio, avanzado).
- Variables epidemiológicas: talla (cm), peso (Kg), perímetro abdominal (cm), diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes y dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia).

FIGURA 12. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE.

CUESTIONARIO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO SERRACOLON <i>Si tiene cualquier duda o no entiende algo, pregunte al personal que le atenderá</i>		CÓDIGO IDENTIFICATIVO														
Marque con una X su nivel de estudios:																
Básico (EGB/ Primaria)																
Medio (BUP/COU)																
Avanzado (FP/ universitarios)																
¿Hay alguien en su familia que haya tenido pólipos en el colon?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="font-size: 8px;">FAMILIAR</th> <th style="font-size: 8px;">¿A QUÉ EDAD?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="font-size: 8px;"><i>Ejemplo: hermano</i></td> <td style="font-size: 8px;"><i>52 años</i></td> </tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	FAMILIAR	¿A QUÉ EDAD?	<i>Ejemplo: hermano</i>	<i>52 años</i>						
NO	SÍ															
FAMILIAR	¿A QUÉ EDAD?															
<i>Ejemplo: hermano</i>	<i>52 años</i>															
¿Hay alguien en su familia que haya tenido cáncer de colon?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="font-size: 8px;">FAMILIAR</th> <th style="font-size: 8px;">¿A QUÉ EDAD?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="font-size: 8px;"><i>Ejemplo: padre</i></td> <td style="font-size: 8px;"><i>70 años</i></td> </tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	FAMILIAR	¿A QUÉ EDAD?	<i>Ejemplo: padre</i>	<i>70 años</i>						
NO	SÍ															
FAMILIAR	¿A QUÉ EDAD?															
<i>Ejemplo: padre</i>	<i>70 años</i>															
¿Le han diagnosticado alguna vez de pólipos en el colon?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															
¿Ha tenido que tomar alguna vez de forma continuada durante 1 año al menos 3 pastillas de antiinflamatorios a la semana? <i>Se incluye: ibuprofeno, naproxeno, enantyum, etc. NO PARACETAMOL</i>	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															
¿Ha sido en el último año?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															
¿Toma o ha tomado Aspirina, Adiro o AAS (ácido acetilsalicílico) diariamente como tratamiento o prevención de alguna enfermedad?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															
Si ha contestado que SÍ en la última pregunta, marque con una X la dosis diaria	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><td style="font-size: 8px;">300mg</td><td style="width: 20px;"></td></tr> <tr><td style="font-size: 8px;">100mg</td><td></td></tr> </table>	300mg		100mg												
300mg																
100mg																
Anote al lado de cada bebida la cantidad total (número) que consume durante una semana:																
Cerveza (tercio o lata)																
Vino (vaso o copa)																
Combinados (gintonic, cubalibre)																
Carajillo o chupito																
Marque con una cruz esta casilla si no consume alcohol de ningún tipo																
¿Es usted fumador o lo ha sido en algún momento de su vida?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															
Edad a la que empezó a fumar																
Cantidad máxima de cigarrillos que ha consumido o consume al día																
En caso de haberlo abandonado, edad en el momento de dejarlo																
Si es mujer, ¿ha tomado terapia hormonal en la menopausia?	<table border="1" style="width: 50px;"> <tr><th style="font-size: 8px;">NO</th><th style="font-size: 8px;">SÍ</th></tr> <tr><td style="text-align: center;"> </td><td style="text-align: center;"> </td></tr> </table>	NO	SÍ													
NO	SÍ															

- Se calculó el IMC calculado según la siguiente fórmula (OMS):

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

Atendiendo al IMC se clasificó, según lo establecido por la OMS:

TABLA 9. CLASIFICACIÓN OMS ATENDIENDO AL IMC.

IMC	Clasificación OMS
< 18,5	Bajo peso
18,5 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidad grado I
35 – 39,9	Obesidad grado II
> 40	Obesidad grado III

- Antecedentes personales de pólipos. Antecedentes familiares de pólipos o CCR.

En este punto se categorizaron diferentes grupos, según el nivel de riesgo⁹³:

- Riesgo elevado: un familiar de primer grado menor de 60 años, o dos o más familiares de primer grado independientemente de la edad.
 - Riesgo intermedio: un familiar de primer grado mayor de 60 años de edad.
 - Sin riesgo aumentado: el resto.
- Hábitos tóxicos y consumo de diferentes fármacos:
 - Tabaco: consumo de tabaco de forma continuada en algún momento de su vida. Edad de inicio. Consumo actual. Cantidad de cigarrillos que fuma diariamente.
 - Alcohol: expresado en gramos de alcohol a la semana y clasificado acorde a esto en ningún consumo (0 g/semana); consumo moderado (≤ 70 g/semana) y consumo intenso (> 70 g/semana)¹⁰⁶.
 - AAS o AINE: consumo de forma continuada durante un año al menos tres pastillas de antiinflamatorios a la semana. Consumo durante el último año. Consumo de AAS actual en cualquier cantidad de 100 a 300mg.

- Empleo de terapia hormonal sustitutiva en la menopausia: únicamente en mujeres.

13. Procedimiento en la Unidad de Endoscopia. Variables de la exploración.

A todos los pacientes incluidos se les realizó una colonoscopia siguiendo el procedimiento habitual en la Unidad de Endoscopia de este centro. De todas las lesiones encontradas se tomó mínimo una fotografía, y si fue posible, dos (luz blanca y NBI). Las lesiones se resecaron siguiendo los protocolos establecidos en las guías clínicas, según su morfología y tamaño con pinza fría, asa fría, asa caliente o mucosectomía¹⁴⁵. Las lesiones que por su tamaño lo aconsejaban fueron orientadas en un corcho para facilitar su inclusión en parafina y sección sagital en Anatomía Patológica.

Las variables referentes al endoscopista y la colonoscopia fueron recogidas también en un cuestionario a rellenar en el momento de la exploración por el profesional responsable como se muestra en la figura 13:

FIGURA 13. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE Y LA COLONOSCOPIA.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">ID Paciente</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Nº Colonoscopia</td></tr> </table>	ID Paciente	Nº Colonoscopia	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Endoscopista</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Enfermero/a responsable</td></tr> </table>	Endoscopista	Enfermero/a responsable	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="padding: 2px;">Fecha</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">Endoscopia</td></tr> </table>	Fecha	Endoscopia
ID Paciente								
Nº Colonoscopia								
Endoscopista								
Enfermero/a responsable								
Fecha								
Endoscopia								

Lesiones

Tamaño	París	Localización	NICE	Apariencia de nube	Bordes indefinidos	Forma Irregular	Puntos negros	Extirpación	Nº fragmentos	Tatuaje	Corcho	Frasco	AP
12mm	II-a	Asc. distal	2	SÍ	NO	SÍ	NO	Mucosectomía	1	No	SÍ	1	-

Edad	años
Peso	Kg
Altura	m
Sexo	Hombre /mujer
Diabetes	
Hipertensión	
Colesterol o triglicéridos	
Perímetro abdominal	cm

- ¿Es la primera vez que le hacen una colonoscopia? Sí No
- Sedación: No Superficial Profunda
- Tipo de preparación: Citrafleet Moviprep Bisacodilo Otro
- Calidad de la preparación (Boston): CD CT CI = TOTAL
- Tiempo de retirada (descontando polipectomías): min

¿Es la primera vez que le hacen una colonoscopia?

Hallazgos en colonoscopias previas:

Edad	años
Peso	Kg
Altura	m
Sexo	Hombre /mujer
Diabetes	
Hipertensión	
Colesterol o triglicéridos	
Perímetro abdominal	cm

Las variables contempladas en este apartado fueron:

13.1 Variables de la colonoscopia.

- Modelo de endoscopio.
- Tipo de preparación empleada para la colonoscopia.
- Tipo de sedación: ninguna, superficial o profunda.
- Puntuación en escala Boston de limpieza del colon (por segmentos y total).
- Intubación cecal: sí/no.
- Tiempo de retirada (segundos), descontando el tiempo empleado en realizar polipeptomías u otras intervenciones que no sean estrictamente inspección de la mucosa.
- Diagnóstico final de la exploración: pólipos, divertículos, neoplasia, hemorroides, colonoscopia normal y otros.

13.2 Variables del endoscopista.

- Identificación del endoscopista, numerados consecutivamente del 1 al 6.
- Tasa de detección de adenomas (TDA) de cada endoscopista.

13.3 Variables de las lesiones encontradas.

- Segmento del colon donde se localiza.
- Morfología (clasificación de París¹⁴⁶).
- Tamaño (milímetros).

- Características sugestivas de pólipo serrado (color blanquecino, apariencia de nube, irregularidad de superficie, límites indefinidos).
- Predicción óptica de la histología.
- Forma de resección: pinza, asa fría, polipectomía simple o mucosectomía.

14. Procedimiento y variables recogidas en Anatomía Patológica.

Las muestras de resección de las lesiones epiteliales del colon se procesaron siguiendo el procedimiento habitual en este centro: i) fijación en formalina tamponada al 10% durante un tiempo máximo de 24-48 horas; ii) inclusión en parafina tras un proceso de deshidratación en alcohol absoluto y xilol; iii) cortes histológicos de 3 micras de espesor, rehidratación de la muestra y tinción convencional con HE; iv) colocación de un cubreobjetos y posterior lectura y diagnóstico por parte del patólogo.

14.1 Variables histológicas.

- Diagnóstico definitivo de la lesión emitido por el patólogo según los criterios previamente establecidos, esto es: mucosa normal, PH, LSS, LSS-D, LS no clasificable, AST, adenoma tubular, adenoma túbulo-veloso, adenoma veloso, todos ellos con presencia de displasia de alto o bajo grado, empleando la clasificación de Viena modificada¹⁴⁷. También, carcinoma in situ y carcinoma invasivo.

- Para el análisis, se consideró, atendiendo a las definiciones establecidas, adenoma avanzado como aquella lesión que presenta componente veloso, tamaño mayor o igual a 1cm o presencia de displasia de alto grado.

- Se consideraron LS proximales aquellas situadas en: ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso y ángulo esplénico.

15. Cálculo a priori del tamaño muestral.

El tamaño muestral se calculó para el objetivo principal. Para encontrar una prevalencia aproximada del 10% de LSS con una precisión del 4%, un poder del 85% y un nivel de significación de 0,05, se calculó que deberían incluirse 701 individuos. En previsión de posibles pérdidas en la inclusión y como margen de seguridad, se decidió

ampliar un 5% la muestra requerida. Tras redondear al alza, el tamaño muestral objetivo a priori fueron 750 participantes.

16. Construcción de la base de datos.

Todas las variables fueron incluidas en una base de datos construida al efecto (MS Access 2010). Para la recogida de datos se definieron máscaras de entrada y pruebas lógicas de consistencia con intención de minimizar los errores en la introducción de los datos. Además, en tres puntos temporales de la fase de inclusión (3, 6 y 9 meses) se realizó una comparación entre la información de una muestra de cuestionarios de recogida escogida al azar y la introducida en la base de datos. Se consideró tolerable un máximo de un 5% de inconsistencias, porcentaje que no se alcanzó en ninguna de las tres fases. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA (StataCorp. College Station, TX, v.14.1).

17. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas continuas se han presentado como media (DE) o mediana (rango) según la normalidad de la distribución. Las variables discretas se han expresado en número y porcentaje.

La prevalencia se ha definido como la proporción de individuos de cribado en los que se encuentra al menos una lesión, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Prevalencia = \frac{\text{número pacientes con al menos una lesión}}{\text{número total de individuos}} \times 100$$

Se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante para identificar asociaciones entre la presencia de LS (excluyendo PH), LS proximales, adenomas y adenomas avanzados, y las características de los pacientes. Las variables a incluir en el modelo se escogieron por criterios clínicos y basados en los resultados de estudios previos. Los resultados se presentan en forma de OR (IC95%). Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Para los cálculos de prevalencia y factores de riesgo hemos tenido en cuenta que un mismo paciente puede tener más de una colonoscopia en los casos en que, por ejemplo, la preparación de la colonoscopia índice fuera incorrecta. Mientras la colonoscopia de

repetición se hiciera dentro del primer año, las lesiones encontradas se agruparon con las que se detectaron en la endoscopia índice, considerándose como una única exploración (ver punto 22, página 91). Para ambos cálculos también hemos considerado conjuntamente las LSS y los AST, dado que ambas progresan por la vía serrada de la carcinogénesis.

18. Aspectos éticos.

El presente estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las directrices recogidas en la declaración de Derechos Humanos y conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Se han seguido también las indicaciones establecidas en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica (Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999). Antes de su comienzo, se contó con la aprobación del protocolo por el Comité de Ética e Investigación Biomédica (CEIB) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitari i Politècnic La Fe (número de registro 2016/0477).

Todos los pacientes fueron debidamente informados de las implicaciones de su participación en el estudio, tanto por escrito como verbalmente antes del procedimiento. Se recogió por escrito su consentimiento de participación de forma voluntaria y altruista en el estudio en el documento de consentimiento informado.

La base de datos del estudio fue diseñada de manera que no contiene datos identificativos de los pacientes, sino un código individual. La tabla de relación entre ese código y el número de historia clínica del paciente se encuentra almacenada aparte y sólo ha sido accesible por la investigadora principal.

RESULTADOS

19. Descripción la cohorte de pacientes.

En el periodo de inclusión comprendido entre abril de 2017 y octubre de 2018 se reclutaron para el estudio un total de 750 individuos, cuyas características quedan detalladas en los siguientes apartados.

19.1 Características demográficas.

La población presentaba una distribución similar entre sexos con una ligera predominancia de hombres (52,3%) y una media de edad de 61,6 años. Más de la mitad declaraba tener un nivel básico de estudios.

TABLA 10. DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA MUESTRA.

Demografía	N = 750
Sexo (N, %)	
Hombre	392 (52,3%)
Mujer	358 (47,7%)
Edad en años (media, rango)	
	61,6 (50,7–72,1)
Edad categorizada (N, %)	
Grupo 50-60 años	355 (47,3%)
Grupo >60 años	395 (52,7%)
Nivel de estudios (N, %) *	
Básico	411 (54,8%)
Medio	140 (18,7%)
Avanzado	167 (22,3%)
No consta	32 (4,2 %)

*Nivel estudios básico: EGB/ primaria; medio: BUP/COU; avanzado: FP/universitario.

19.2 Características físicas.

El IMC medio de esta población fue 27,7 (tabla 11), que corresponde al grupo de sobrepeso en la clasificación de la OMS. Atendiendo a su IMC, más del 70% de los pacientes serían clasificados en el grupo de sobrepeso u obesidad.

Aunque el límite de perímetro abdominal para considerarlo elevado y factor de riesgo cardiovascular es diferente según el sexo, dado que nuestra población de individuos estaba homogéneamente distribuida entre hombres-mujeres, consideramos el perímetro abdominal medio (95 cm) como límite para clasificar a los sujetos entre aquellos con normopeso y aquellos con exceso de grasa abdominal. En la muestra estudiada, el perímetro abdominal medio (99,7 cm) se encontraba por encima de este valor y más del 60% de pacientes superaban también el límite de los 95 cm, entrando en la zona en la que aumentaría su riesgo cardiovascular.

TABLA 11. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN LA MUESTRA.

Característica física	N = 750
IMC calculado (media, DE)	27,7 (4,7)
IMC categorizado según OMS (N, %)	
Normopeso (<25)	216 (28,8%)
Sobrepeso (25 – 29,9)	335 (44,7%)
Obesidad (>30)	199 (26,5%)
Perímetro abdominal en cm (media, DE)	99,7 (13,5)
Perímetro abdominal categorizado*	
Normal \leq 95cm	253 (33,7%)
Elevado > 95cm	467 (62,3%)

* Se consideró el perímetro abdominal medio (95 cm) como punto de corte para considerarlo elevado en ambos sexos.

19.3 Antecedentes personales.

Más de un tercio presentaban hipertensión arterial, dislipemia o ambas.

TABLA 12. ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA.

Antecedente	N (%)
Factor de riesgo cardiovascular:	
Diabetes	125 (16,7)
Hipertensión arterial	274 (36,5)
Dislipemia	314 (41,9)
Antecedente personal de pólipos de colon	39 (5,2)
Uso de terapia hormonal sustitutiva (mujer)	29 (3,9)

19.4 Antecedentes familiares.

El 12,9% y 16,3% de pacientes refería tener antecedentes familiares de pólipos de colon o de CCR respectivamente, distribuidos como se muestra en las tablas 13 y 14.

TABLA 13. DISTRIBUCIÓN DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE PÓLIPOS.

Antecedentes familiares de pólipos*	N = 750 (%)	Categorización según aumento del riesgo ⁹³
Sin antecedentes	638 (85,1)	Sin aumento del riesgo
1 familiar 1er grado < 60 años	32 (4,3)	Riesgo elevado
≥ 2 familiares de 1er grado	6 (0,8)	38 (5,1%)
1 familiar 1er grado > 60 años	46 (6,1)	Riesgo intermedio
Familiar/es de 2º grado	7 (0,9)	59 (7,8%)
Familiar/es de 3er grado	6 (0,8)	
No consta	15 (2,0)	

* Familiar 1^{er} grado: padres, hermanos, hijos; familiar 2º grado; abuelos, tíos, sobrinos; familiar 3^{er} grado: bisabuelos, primos.

TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE CCR.

Antecedentes familiares de CCR*	N = 750 (%)	Categorización según aumento del riesgo ⁹³
Sin antecedentes	617 (82,3)	Sin aumento del riesgo
1 familiar 1er grado < 60 años	22 (2,9)	Riesgo elevado
≥ 2 familiares de 1er grado	3 (0,4)	25 (3,3%)
1 familiar 1er grado > 60 años	67 (8,9)	Riesgo intermedio
Familiar/es de 2º grado	22 (2,9)	98 (13,0%)
Familiar/es de 3er grado	9 (1,2)	
No consta	10 (1,3)	

* Familiar 1^{er} grado: padres, hermanos, hijos; familiar 2º grado; abuelos, tíos, sobrinos; familiar 3^{er} grado: bisabuelos, primos.

19.5 Toma de fármacos.

Un 17,1% de los pacientes declaraba haber consumido AINE durante el período de un año de forma continuada, de los cuales un 10,7% fue en el último año. Un 16,3% consumía AAS en la actualidad.

TABLA 15. DESCRIPCIÓN CONSUMO DE AINE/AAS EN LA MUESTRA.

Fármaco	N = 750 (%)
AINE en algún momento de forma continuada (3/semana) durante 1 año.	128 (17,1)
AINE de forma continuada (3/semana) en el último año.	80 (10,7)
AAS actual (cualquier dosis 100-300mg).	122 (16,3)

Un 62,1% de los pacientes la muestra consumía alcohol de forma habitual (en cualquier cantidad). De entre ellos, existía una distribución similar entre consumo considerado moderado e intenso.

TABLA 16. DESCRIPCIÓN CONSUMO DE ALCOHOL EN LA MUESTRA.

Alcohol	N = 750 (%)
No consumo de alcohol	284 (37,9)
Consumo de alcohol en cualquier cantidad	466 (62,1)
Consumo moderado (≤ 70 g/semana)	245 (32,7)
Consumo intenso (> 70 g/semana)	221 (29,5)

Alrededor de dos tercios de pacientes de la muestra declaraba haber consumido tabaco de forma regular en algún momento de su vida, de los cuales el 28,4% fumaban en la actualidad.

TABLA 17. DESCRIPCIÓN HÁBITO TABÁQUICO EN LA MUESTRA.

Tabaco	N = 750 (%)
Consumo de tabaco en algún momento	503 (67,1)
Exfumador/a	290 (38,7)
Fumador/a actual	213 (28,4)

20. Descripción de las colonoscopias realizadas.

A los 750 individuos reclutados se les realizaron un total de 832 colonoscopias, cuyas características quedan detalladas a continuación. Por lo tanto, 82 fueron colonoscopias recitadas por diferentes razones (ver apartado 22: análisis de colonoscopias recitadas).

El número de colonoscopias realizadas por cada endoscopista fue similar, a excepción del endoscopista número 6 (tabla 18). La TDA de todos ellos estaba por encima del 60%, superando los objetivos recomendados por la literatura para el cribado basado en colonoscopia tras positividad de TSOH (FIT).^{148,149}

TABLA 18. ENDOSCOPISTAS PARTICIPANTES Y TASAS DE DETECCIÓN INDIVIDUALES.

Endoscopista	Colonoscopias N (%)	TDA	TDAA	TDS	TDS-P
Endoscopista 1	153 (18,4)	68,0	26,8	13,7	7,2
Endoscopista 2	144 (17,3)	61,1	24,3	9,7	4,2
Endoscopista 3	156 (18,8)	64,1	25,6	5,8	1,9
Endoscopista 4	147 (17,7)	64,0	26,5	13,6	8,8
Endoscopista 5	168 (20,2)	74,4	35,1	10,7	6,6
Endoscopista 6	63 (7,6)	66,7	33,3	12,7	6,4
No consta	1 (0,1)				

TDA – tasa detección de adenomas; TDAA – tasa detección adenomas avanzados;

TDS – tasa detección serrados; TDS-P – tasa detección serrados colon proximal.

La preparación empleada mayoritariamente para la limpieza del colon fue picosulfito sódico (Citrafleet®).

TABLA 19. TIPOS DE PREPARACIÓN USADOS PARA LA LIMPIEZA DEL COLON.

Preparación para colonoscopia	N = 832 (%)
Picosulfito sódico (Citrafleet®)	778 (93,5)
Polietilenglicol (Moviprep)®	18 (2,2)
Otros	32 (3,8)
No consta	4 (0,5)

En cuanto a la calidad de las colonoscopias realizadas, el porcentaje de pacientes que presentaba una preparación igual o superior a 6 en la escala de Boston superó el 80% y se alcanzó el ciego en 94,4% de ellos. El tiempo de retirada medio, 9,9 minutos, superó con creces los 6 minutos recomendados como criterio de calidad en la literatura¹⁴⁹.

TABLA 20. CRITERIOS DE CALIDAD EN LAS COLONOSCOPIAS DE LA MUESTRA.

Criterio de calidad	N = 832
Empleo de sedación profunda (N, %)	826 (99,3)
Endoscopio alta definición Olympus series 180 o 190 (N, %)	672 (82,0)
Intubación cecal*(N, %)	785 (94,4)
Tiempos exploración*	
Tiempo de entrada en minutos (media, rango)	6,01 (1,1–27,0)
Tiempo de retirada en minutos (media, rango)	9,9 (1,7–29,9)

Tiempo de retirada categorizado (N, %)	
< 6 min	52 (6,25)
≥6 min	631(75,8)
No consta	149 (17,9)
Escala de limpieza Boston total (media, rango)	
	7,0 (0–9)
Escala de limpieza Boston categorizada (N, %)	
Deficiente (≤ 5)	131 (15,7)
Buena (6-8)	451 (54,2)
Excelente (9)	220 (26,4)

*Se incluyen colonoscopias no completadas por distintos motivos (ver tabla 32).

21. Descripción de las lesiones encontradas.

En las 832 colonoscopias se detectaron un total de 2.331 lesiones, cuyas características quedan detalladas a continuación.

Las lesiones se distribuyeron de forma relativamente homogénea a lo largo de todo el colon. De forma global, se observó predominancia de lesiones localizadas en colon proximal (54,9%) respecto a las distales (44,9%). Sin embargo, el segmento donde más lesiones se detectaron fue el colon sigmoide (21,2%).

TABLA 21. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DETECTADAS ATENDIENDO A SU LOCALIZACIÓN.

Localización de la lesión	Tramo	N (%)
Proximal 1279 (54,9%)	Ciego	218 (9,4)
	Colon ascendente	438 (18,8)
	Ángulo hepático	131 (5,6)
	Colon transverso	454 (19,5)
	Ángulo esplénico	38 (1,6)
Distal 1047 (44,9%)	Colon descendente	292 (12,6)
	Sigma	494 (21,2)
	Recto	261 (11,2)
No consta		5 (0,2)
Total		2331 (100)

Un total de 19 pacientes (2,5%) presentaban exclusivamente LSS+AST; y 431 (57,5%) solamente adenomas.

TABLA 22. PROPORCIÓN DE PACIENTES SEGÚN LAS LESIONES ENCONTRADAS.

Tipo de lesión única en la colonoscopia	N (%)
Colonoscopia normal o con PH	236 (31,5)
Solamente LSS + AST	19 (2,5)
Solamente LS proximal	10 (1,3)
Solamente adenomas	431(57,5)
Adenomas y LSS+AST	64 (8,5)

Un 63,7% de las lesiones se clasificaron como diminutas (1-5 mm). El porcentaje de lesiones que superó los 20 mm fue 2,8%.

TABLA 23. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DETECTADAS ATENDIENDO A SU TAMAÑO.

Tamaño de la lesión (mm)	N (%)
1-5	1485 (63,7)
6-10	644 (27,6)
11-20	120 (5,1)
>20	65 (2,8)
No consta	17 (0,7)
Total	2331 (100)

La morfología sésil (0-Is) fue la más frecuente, presente en un 73,2% de los casos, seguida de la plana-sobreelevada (0-IIa), que representaba un 14,6% de todos los pólipos (tabla 24).

TABLA 24. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DETECTADAS ATENDIENDO A SU MORFOLOGÍA.

Morfología. Clasificación de París	N (%)
0-Ip	193 (8,3)
0-Is	1706 (73,2)
0-IIa	341 (14,6)
0-IIb	20 (0,9)
0-IIc	0
0-IIa + IIc	5 (0,2)
0-IIa + Is	6 (0,3)
0-III	0
LST-Gh *	21 (0,9)
LST-Gm *	3 (0,1)
LST-NG *	11 (0,5)
No consta	25 (1,1)
Total	2331 (100)

* LST-Gh: granular homogenous lateral spreading tumor; LST-Gm: granular mixed lateral spreading tumor; LST-NG: nongranular lateral spreading tumor.

En la extirpación de estos pólipos, la técnica resectiva más frecuente fue el asa fría (43,6%), seguida de la pinza de biopsia (28,7%). El porcentaje de recuperación de lesiones para su estudio por AP fue del 97%. Y el total de lesiones marcadas con tatuaje fue del 4,5%.

TABLA 25. TÉCNICAS DE RESECCIÓN EMPLEADAS.

Técnica resección de la lesión	N (%)
Pinza de biopsia	670 (28,7)
Asa fría	1015 (43,6)
Polipectomía simple	316 (13,6)
Mucosectomía	287 (12,3)
No resecada	8 (0,3)
No consta	35 (1,5)
Total	2331 (100)

*Polipectomía simple: extirpación pólipo pediculado mediante diatermia o bien pólipo sésil sin inyección submucosa; mucosectomía: resección mucosa endoscópica (con inyección submucosa).

En la tabla 26 se muestra la clasificación histológica de las lesiones detectadas. La histología más frecuente fue la de adenoma (67,3%). Dentro de las LS, los PH representaron un 15,1% de la muestra, las LSS un 5%, los AST un 0,8% y las LS no clasificables, un 0,2%.

TABLA 26. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DETECTADAS ATENDIENDO A LA HISTOLOGÍA.

Histología de la lesión	N(%)	
Mucosa normal	56 (2,4)	
PH	351 (15,1)	
LSS	92 (4,0)	LSS total: 116 (5%)
LSS-DBG	24 (1,0)	
AST	13 (0,6)	AST total: 18 (0,8%)
AST-DAG	5 (0,2)	
LS no clasificable	5 (0,2)	
Adenoma tubular-DBG	1301 (55,8)	
Adenoma tubular -DAG	16 (0,7)	
Adenoma túbulovelloso -DBG	195 (8,4)	Adenomas totales: 1568 (67,3%)
Adenoma túbulovelloso -DAG	38 (1,6)	
Adenoma velloso -DBG	14 (0,6)	
Adenoma velloso -DAG	4 (0,2)	
Carcinoma in situ	3 (0,1)	
Carcinoma invasor (CCR)	35 (1,5)	
Muestra insuficiente	12 (0,5)	
Otros diagnósticos	81 (3,5)	
No consta	86 (3,7)	
Total	2331 (100)	

* DBG: displasia de bajo grado; DAG: displasia de alto grado.

Las LST+AST fueron mayoritariamente de 1-10mm de tamaño (tabla 27), repartidas a partes iguales en categorización de 1-5 y 6-10mm. Más de la mitad de las 135 lesiones LST+AST presentaron morfología Is (tabla 28). Su localización más frecuente (tabla 29) fue el colon ascendente y el sigma a en la misma proporción, 22,3% para ambos tramos.

TABLA 27. COMPARATIVA LESIONES PRINCIPALES SEGÚN SU TAMAÑO.

Lesión	Tamaño (mm)			
	1-5	6-10	11-20	>20
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	54 (38,9)	55 (39,6)	19 (13,7%)	11 (7,9)
Adenoma	935 (59,6)	511 (32,6)	83 (5,3)	41 (2,6)
PH	306 (87,4)	42 (12)	2 (0,6)	0

TABLA 28. COMPARATIVA LESIONES PRINCIPALES SEGÚN SU MORFOLOGÍA.

Lesión	Morfología (Clasificación París)								
	0-Ip	0-Is	0-IIa	0-IIb	0-IIa+IIc	IIa+Is	LST-Gh	LST-NG	LST-F
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	8 (5,8)	78 (56,6)	37 (26,8)	8 (5,8)	0	2 (1,5)	3 (2,2)	1 (0,7)	1 (0,7)
Adenoma	168 (10,7)	1200 (76,6)	165 (10,6)	5 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,3)	17 (1,1)	1 (0,1)	7 (0,5)
PH	2 (0,6)	246 (70,3)	96 (27,4)	6 (1,7)	0	0	0	0	0

* LST-Gh: granular homogenous lateral spreading tumor; LST-NG: nongranular lateral spreading tumor; LST-F: flat lateral spreading tumor.

TABLA 29. COMPARATIVA LESIONES PRINCIPALES SEGÚN SU LOCALIZACIÓN.

Lesión	Localización							
	Ciego	Ascendente	Á.Hepático	Transverso	Á.Esplénico	Descendente	Sigma	Recto
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	18 (13,0)	31 (22,3)	12 (8,6)	12 (8,6)	1 (0,7)	10 (7,2)	31 (22,3)	24 (17,3)
Adenoma	141 (9,0)	317 (20,2)	97 (6,2)	333 (21,3)	28 (1,8)	209 (13,3)	330 (21,1)	112 (7,2)
PH	23 (6,6)	39 (11,1)	8 (2,3)	72 (20,6)	3 (0,1)	46 (13,1)	75 (21,4)	85 (24,2)

21.1 Estudio de prevalencia (objetivo primario).

La prevalencia observada de LSS fue de 10,3% y la de AST 2,3% (tabla 30).

TABLA 30. PREVALENCIA DE LAS LESIONES DETECTADAS POR PACIENTE.

Lesión	N	% (IC 95%)
PH	192	25,6 (22,5 – 28,7)
LSS	77	10,3 (8,1 – 12,5)
LS proximal	47	6,3 (4,6 – 8,0)
AST	17	2,3 (1,2 – 3,4)
Adenoma	519	69,2 (65,9 – 72,5)
Adenoma avanzado	225	30,0 (26,7 – 33,3)

21.2 Estudio lesiones sincrónicas y avanzadas.

La proporción de pacientes con adenomas, PH y adenomas avanzados fue mayor en aquellos pacientes que tenían LST+AST. Esta diferencia fue más significativa en el caso de los adenomas avanzados, en el que casi la mitad de pacientes con LSS+AST presentaban lesiones sincrónicas de este tipo.

TABLA 31. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LSS+AST EN LA COLONOSCOPIA Y OTRAS LESIONES SINCRÓNICAS.

Lesión	LST+AST		p
	Sí (N=83) N (%)	No (N=667) N (%)	
Pacientes con adenomas	64 (77,1)	431 (64,6)	0,023
Pacientes con PH	30 (36,1)	162 (24,3)	0,011
Pacientes con adenomas avanzados	38 (45,8)	169 (25,3)	0,0001

22. Análisis de colonoscopias incompletas o recitadas.

De las 832 colonoscopias realizadas, 97 de ellas originaron una recitación para una segunda exploración por diferentes causas que se detallan a continuación.

TABLA 32. DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS QUE MOTIVARON RECITACIÓN DE COLONOSCOPIAS.

Causa de la recitación	N (%)
Preparación deficiente del colon	55 (56,7)
Necesidad gabinete resecciones complejas	18 (18,6)
Anticoagulación no retirada	4 (4,1)
Completar polipeptomías en otro tiempo	18 (18,6)
Mala tolerancia	2 (2,1)
Total	97 (100)

De esas 97 recitaciones programadas, durante el tiempo del estudio se llevó a cabo la repetición de 82 colonoscopias. Se realizó un análisis de esas colonoscopias recitadas con el fin de comprobar si sus resultados se asemejaban al resto de exploraciones. En este grupo de colonoscopias repetidas se observó que la detección de adenomas y LSS incrementaba en torno a un 8% respecto de las colonoscopias iniciales, dato estadísticamente significativo únicamente en el caso de las LSS ($p=0,03$). Destacó el hecho de que la prevalencia de LS proximales fue el doble prácticamente que en las colonoscopias iniciales ($p=0,06$).

TABLA 33. DESCRIPCIÓN COMPARATIVA DE LESIONES ENCONTRADAS EN COLONOSCOPIAS INICIALES VS RECITADAS.

Lesión	Colonoscopias iniciales	Colonoscopias recitadas	p
	N = 750 (%)	N= 82 (%)	
Algún tipo de pólipo	589 (78,5%)	70 (85,4%)	0,19
Adenoma	493 (65,7%)	60 (73,2%)	0,17
LSS+AST	75 (10%)	15 (18,3%)	0,03
LS proximal	39 (5,2%)	9 (11%)	0,06

23. Estudio bivariante. Relación de cada variable con prevalencia de lesiones.

23.1 Prevalencia lesiones – Características demográficas (tabla 34).

No se observó relación significativa entre aumento de edad y presencia de LS, pero sí con la aparición de adenomas ($p=0,03$).

Los hombres presentaban de forma más frecuente tanto adenomas ($p=0,0001$), como PH ($p=0,001$). Esta relación no se encontró en las LS.

No se observó relación estadísticamente significativa entre el nivel de estudios del paciente y la presencia de ningún tipo de pólipo.

23.2 Prevalencia lesiones – Características físicas y antecedentes personales (tabla 35).

Existía relación estadísticamente significativa entre el IMC en valores de sobrepeso y obesidad con una mayor presencia de PH ($p=0,03$), no así con otros tipos de pólipos. El perímetro abdominal elevado, en cambio, se relacionó también con PH ($p=0,007$) y además con una mayor presencia adenomas ($p=0,007$).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, que el paciente tuviera DM o DL no se relacionó con la presencia de LSS+AST, pero sí con la de PH ($p=0,03$ y $p=0,01$ respectivamente). No hubo relación entre ningún tipo de pólipo y la HTA.

El uso de terapia hormonal sustitutiva en mujeres no presentó relación con la presencia de ningún tipo de lesiones.

23.3 Prevalencia lesiones – Antecedentes familiares (tabla 36).

El hecho de tener antecedentes familiares considerados de riesgo intermedio o elevado de pólipos presentó relación con la presencia de LS proximales en la colonoscopia ($p=0,02$).

23.4 Prevalencia lesiones – Toma de fármacos y hábitos tóxicos (tabla 37).

No existía relación entre ningún tipo de pólipo y el consumo de AINE. De igual forma, no se observó relación entre ningún tipo de pólipo y el consumo de AAS en el momento actual (cualquier dosis 100-300mg).

Respecto al hábito tabáquico, el hecho de haber sido fumador o serlo actualmente se relacionaba de forma fuerte con la presencia de adenomas ($p=0,002$) y PH ($p=0,0001$), pero no con la existencia de LSS+AST.

En cuanto al consumo de alcohol, se observó relación significativa entre la presencia de adenomas y PH y el consumo de cualquier cantidad de alcohol frente al no consumo ($p=0,002$ y $p=0,0001$ respectivamente). No se llegó a alcanzar la significación estadística en esta relación con las LSS+AST ($p=0,07$). Sin embargo, estratificando el consumo de alcohol por cantidad consumida (moderado-intenso), se apreciaba una relación constante entre el consumo elevado de alcohol y la presencia de todas las clases de pólipos, incluyendo las LSS+AST ($p=0,03$). Aun así, la relación entre consumo de alcohol y presencia de pólipos fue más potente con adenomas y PH.

En resumen, en el estudio bivariante la única variable asociada con una mayor la presencia de LST+AST fue el consumo intenso ($>70g/semana$) de alcohol, con $p=0,03$; y para las LS proximales fueron exclusivamente los antecedentes de pólipos en familiares considerados de riesgo intermedio o elevado los que se relacionaron con la presencia de estas, con $p=0,02$.

TABLA 34. ANÁLISIS BIVARIANTE: PREVALENCIA LESIONES – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Lesión	Edad		Sexo		Nivel estudios		
	50-60 años	>60 años	Hombre	Mujer	Básico	Medio	Avanzado
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	37 (10,4)	46 (11,7)	45 (11,5)	38 (10,6)	47 (11,4)	12 (8,6)	21 (12,6)
LS proximal	16 (4,5)	31 (7,9)	25 (6,4)	22 (6,2)	25 (6,1)	7 (5,0)	13 (7,8)
Adenoma	220 (62,0)	274 (69,4)	283 (72,2)	211 (58,9)	273 (66,4)	92 (65,7)	107 (64,1)
PH	93 (26,2)	99 (25,1)	121 (30,9)	71 (19,5)	98 (23,8)	44 (31,4)	43 (25,8)

TABLA 35. ANÁLISIS BIVARIANTE: PREVALENCIA LESIONES – CARÁCTERÍSTICAS FÍSICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES.

Lesión	IMC categorizado		Perímetro abdominal categorizado		DM	HTA	DL	Terapia hormonal
	Normopeso (<25)	Sobrepeso / obesidad (≥ 25)	Normal ≤ 95cm	Elevado >95cm				
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	18 (8,4)	65 (12,2)	23 (9,1)	56 (12,0)	15 (12,0)	27 (9,9)	39 (12,4)	4 (15,4)
LS proximal	11 (5,1)	36 (6,7)	15 (5,9)	29 (6,2)	8 (6,4)	13 (4,7)	22 (7,0)	2 (7,7)
Adenoma	137 (63,7)	356 (66,7)	150 (59,3)	328 (70,2)	86 (68,8)	181 (66,1)	219 (69,8)	15 (57,7)
PH	44 (20,5)	147 (27,5)	48 (19,0)	133 (28,5)	42 (33,6)	71 (25,9)	95 (30,3)	4 (15,4)

TABLA 36. ANÁLISIS BIVARIANTE: PREVALENCIA LESIONES – ANTECEDENTES FAMILIARES.

Lesión	Antecedentes familiares de pólipos			Antecedentes familiares de CCR		
	Sin riesgo añadido	Riesgo intermedio	Riesgo elevado	Sin riesgo añadido	Riesgo intermedio	Riesgo elevado
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	68 (10,5)	6 (13,0)	8 (21,0)	61 (9,4)	9 (13,4)	3 (12,0)
LS proximal	36 (5,5)	6 (13,0)	5 (13,2)	32 (4,9)	4 (6,0)	2 (8,0)
Adenoma	435 (66,8)	28 (60,9)	25 (65,8)	423 (65,3)	43 (64,2)	21 (84,0)
PH	164 (25,2)	13 (28,3)	10 (26,3)	165 (25,5)	16 (23,9)	6 (24,0)

TABLA 37. ANÁLISIS BIVARIANTE: PREVALENCIA LESIONES – TOMA DE FÁRMACOS Y HÁBITOS TÓXICOS.

Lesión	Consumo AINE	Consumo AAS	Fumador algún momento	Consumo alcohol		Consumo alcohol estratificado		
				Ninguno	Algún consumo	Ninguno	Moderado	Intenso
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LSS+AST	15 (11,7)	16 (13,1)	57 (11,3)	24 (8,5)	59 (12,7)	24 (8,5)	33 (13,5)	26 (11,8)
LS proximal	9 (7,0)	9 (7,4)	27 (5,4)	13 (4,6)	34 (7,3)	13 (4,6)	19 (7,8)	15 (6,8)
Adenoma	81 (63,3)	75 (61,5)	351 (69,8)	168 (59,2)	326 (70,0)	168 (59,2)	151 (61,6)	175 (79,2)
PH	30 (23,4)	41 (33,6)	149 (29,6)	52 (18,3)	140 (30,0)	52 (18,3)	66 (26,9)	74 (33,5)

24. Estudio multivariante.

En el estudio multivariante no se observó confirmación de las múltiples relaciones encontradas en el análisis bivariante. El único factor que demostró ser predictivo de presencia de LSS+AST fue el hecho de ser fumador en la actualidad ($p=0,04$; $OR=1,99$; $IC95\%$ 1,03-3,86). En cambio, el ser exfumador resultó factor protector para el desarrollo de LS proximales ($OR=0,41$; $IC95\%=0,17-0,99$).

TABLA 38. MODELO PREDICTIVO DE PRESENCIA DE LESIONES.

Lesión	Variable predictiva	p	OR (IC95%)
LST+AST	Fumador actual	0,040	1,99 (1,03-3,86)
LS proximal	Exfumador	0,047	0,41 (0,17-0,99)
	Edad	0,0001	1,0005 (1,0002-1,0007)
	Fumador actual	0,002	2,21 (1,36-3,60)
Adenoma	Alcohol	0,002	1,004 (1,001-1,007)
	Riesgo alto CCR por antecedentes familiares	0,031	4,103 (1,141-14,752)

DISCUSIÓN

25. Estudio de prevalencia.

En el presente trabajo se ha estudiado de forma dirigida la prevalencia de las LS en una población de riesgo medio participante en cribado el poblacional (PCCRCV) mediante TSOH y colonoscopia en caso de positividad del mismo. El valor de prevalencia encontrado para la LSS fue 10,3% y para el AST, 2,3%.

Además, por un lado, se ha observado que en las colonoscopias que precisaban ser repetidas por distintos motivos, el porcentaje de detección de LSS+AST en estos procedimientos incrementaba respecto a las colonoscopias iniciales de forma estadísticamente significativa. Y, por otro lado, se ha constatado que la proporción de pacientes con adenomas, PH y adenomas avanzados fue mayor en aquellos que tenían LST + AST.

A pesar de la falta de estudios metodológicamente bien diseñados, guiándonos por la información disponible de mejor calidad y más reciente, la prevalencia de la LSS parecería situarse entre el 8-10% (ver tabla 6). El resultado de nuestro estudio, en efecto, la sitúa ligeramente por encima del límite superior de esta horquilla y confirma con una evidencia más sólida que se trata de una lesión a tener en cuenta como entidad independiente y que aparece con más frecuencia de la que inicialmente se había podido sospechar.

25.1 LS y su prevalencia en la literatura.

Como ya se ha comentado, ha existido en la literatura científica una evidente falta de estudios en este campo que ofrezcan información fiable.

En la descripción de la prevalencia, los trabajos inicialmente publicados no contemplaban la existencia de las LS como lesiones independientes y con distintos subgrupos dentro de ellas, que han sido descritos con posterioridad. En algunas ocasiones estudiaban la prevalencia de los PH en su conjunto o, en otras, la de las LS proximales^{36,48,59,76,83} (dado que progresivamente se había ido observando ciertas características distintivas en ellas). Otro problema de los primeros estudios es que probablemente la tasa de detección de estas lesiones sería menor a la actual debido al empleo de endoscopios de menor resolución, a la no disponibilidad de técnicas de cromoendoscopia, a una calidad de preparación del colon a la que no se le otorgaba demasiada relevancia o un entrenamiento menor del endoscopista y el patólogo. No es de extrañar, por tanto, que los estudios iniciales ofreciesen las cifras de menor

prevalencia⁸⁷. Son los estudios disponibles en los últimos 20 años, aproximadamente, los que aportan cifras probablemente más cercanas a la prevalencia real de las LS y, en concreto, de la LSS.

Ya en 2003, Bariol *et al.*⁸² estudiaron la prevalencia de la LSS (llamada ASS por ellos) empleando los criterios descritos hasta ese momento en la literatura. Su intención fue crear un modelo diagnóstico histológico preciso, en el que la combinación de displasia y serración en $\geq 20\%$ de criptas resultó la más adecuada para diagnosticar estas lesiones. Metodológicamente, este trabajo describe la inclusión inicial durante el tiempo del estudio de un total de 919 pacientes con colonoscopias no seleccionadas, de los cuales solamente en 140 de ellos se detectaron 255 pólipos (a lo que ellos denominaron “prospective polyp data set”). Sin embargo, posteriormente realizaron una recogida de datos retrospectiva de las colonoscopias practicadas a estos 140 pacientes en los seis años previos, para poder ampliar así la cantidad de pólipos a analizar hasta 380 (a lo que llamaron “extended polyp data set”). Esto se termina traduciendo en una falta de información acerca de la gestión de estos datos, la sistemática de trabajo, o clara ausencia de descripción de las características de los endoscopistas o de la calidad de las colonoscopias realizadas. Dado que finalmente únicamente encontraron 9 LSS, la prevalencia comunicada fue un 1% (9/919), probablemente porque hubo lesiones que debieron ser incluidas como LSS y finalmente no lo fueron debido al diseño. Es importante reseñar que este cálculo de la prevalencia se realizó empleando lesiones encontradas en varias colonoscopias y lesiones de un mismo paciente en diferentes momentos temporales (revisión retrospectiva de seis años), lo que suponía incurrir en graves problemas metodológicos.

En 2006, Spring *et al.*⁷⁸ publicaron un trabajo que pretendía describir de forma prospectiva la prevalencia real de la LSS (y también de sus mutaciones genéticas), que resultó ser del 9% en colonoscopias no seleccionadas. Analizando el artículo, se observa una recogida de datos rigurosa, tanto en la anatomía patológica, en la que se subclasificaron todos los tipos de LS; como en la colonoscopia, en la que se describieron indicación, datos técnicos como el tipo de endoscopios, el uso de pancromoendoscopia, y datos de calidad como la intubación cecal (100%) o el tiempo de retirada medio (13,7 minutos). Sin embargo, los participantes fueron un único endoscopista y patólogo, y la muestra únicamente 190 pacientes recogidos en un centro durante un periodo de 5 meses. Por otro lado, en el cálculo de prevalencia, nuevamente se realizaba un empleo erróneo

de la fórmula: calcularon 36 LSS en un total de 414 pólipos detectados (9%), no en el total de individuos estudiados.

Uno de los primeros datos que hacía referencia a la prevalencia de la LSS focalizada en pacientes de riesgo medio con cribado directo mediante colonoscopia fue el proporcionado por Hetzel *et al.*³⁶, un 0,6%. Se trataba de una cifra inesperadamente baja, como reconocieron los propios autores. Su trabajo presentaba déficits metodológicos insalvables al tratarse de una revisión retrospectiva de una cohorte recogida en su centro en los años previos (2006-2008) en la que los patólogos no fueron “cegados” a los datos previos disponibles. No se recopilaron datos, además, acerca de la calidad de la colonoscopia, descripción detallada de los pólipos (se empleó el tamaño dado en el informe patológico), y no se especificó qué criterios anatomopatológicos para las LS se siguieron en aquel momento. Sin embargo, un dato interesante que presentaron en sus resultados fue un aumento de detección de LSS de localización proximal, tanto en endoscopistas como en patólogos, con el paso del tiempo.

En este escenario, se publicaron más tarde algunos estudios multicéntricos realizados en pacientes de riesgo medio sometidos a cribado de CCR, que ya fueron realizados por endoscopistas y centros expertos empleando endoscopios de alta definición. Probablemente gracias a estos factores son los que comunican unas tasas más altas de prevalencia.

El estudio de Payne *et al.*⁵⁹, multicéntrico EE.UU-Alemania con más de 7000 pacientes, en el que se incluyeron 32 centros participantes, en lugar de convertir este hecho en una fortaleza, tuvo ahí su punto más débil por ser fuente de heterogeneidad en la práctica. La inclusión de pacientes no fue homogénea entre los centros, la participación de los endoscopistas fue igualmente asimétrica, así como su tasa de detección de LS. Además, existía una ausencia manifiesta de centralización en los criterios para el diagnóstico patológico. Dado que no estudiaba ni siquiera la prevalencia independiente de LSS, el resultado más cercano que ofrecían era una prevalencia de 2,8% de LS proximales.

Otro gran trabajo multicéntrico, el del grupo español⁷⁶ realizó un análisis secundario de un estudio (ColonPrev) diseñado para comparar la eficacia en la reducción de mortalidad del CCR en pacientes de riesgo medio a los que se les realizaba cribado poblacional mediante TSOH (FIT) bienal o colonoscopia. En este análisis secundario,

con los más de 5000 pacientes del brazo de colonoscopia, comunicaron que de forma global el 20,8% de los pacientes presentó LS y el 6,5%, LS proximales (que se podría asumir eran LSS, pues no se estudió la LSS de forma individual, sino todas las LS (LSS, AST y PH). Una de sus fortalezas, el ser un estudio multicéntrico, fue también una de sus debilidades, por la falta de centralización de datos en diagnóstico y la ausencia de recogida de datos de endoscopistas y patólogos participantes, ya que no estaba diseñado a este efecto.

En la misma época, el grupo holandés⁸³ llevó a cabo un estudio que compartía la debilidad de tratarse de un análisis secundario de un estudio diseñado con otros objetivos. Sin embargo, se trataba de un trabajo más completo, que aportaba datos de calidad de la colonoscopia, criterios diagnósticos, sistemática en el trabajo del endoscopista y recogida de datos. De hecho, es de los pocos estudios en los que se detallaba adecuadamente el cálculo de la prevalencia comunicada, un 4,8% de LSS. Con esta cifra, los autores reconocieron una probable infraestimación de la prevalencia al tratarse de un estudio no centrado en este objetivo. Otra debilidad, no citada por ellos, pero a tener en cuenta, es el hecho de que únicamente fue un patólogo el responsable de clasificar las lesiones y no se explicitó cuántos endoscopistas (descritos como expertos) fueron los participantes en este estudio multicéntrico. Poco después, el mismo grupo comunicó en otro trabajo⁶² una prevalencia de LSS, 8,2% en global y 9% en pacientes de ≥ 50 años (276 LSS en 3364 pacientes). Si bien, hay que puntualizar que, a pesar de tratarse de un centro con amplia experiencia en detección y diagnóstico de LSS, su trabajo se trataba de una revisión retrospectiva de una base de datos de colonoscopias no seleccionadas recogidas en su práctica clínica habitual. La cohorte empleada no era una población seleccionada de cribado y las indicaciones de la colonoscopia eran tan dispares como “antecedentes familiares de CCR” o “síntomas abdominales”. Participaron 25 endoscopistas y 5 patólogos expertos. Se incluyeron un total de 3364 pacientes tras excluir las colonoscopias duplicadas, las realizadas por endoscopistas no expertos o aquellas incompletas. Este es uno de los escasos estudios en los que se detallaba el manejo metodológico de estas colonoscopias.

La cifra de prevalencia comunicada por el grupo de Indianápolis resultó prácticamente idéntica a la de los holandeses, un 8,1% (154 LSS en 1910 pacientes incluidos en el estudio)⁸⁴. En su trabajo pretendían determinar la prevalencia real de la LSS en pacientes de 50 años o más a los que se realizaba cribado directo mediante

colonoscopia. Realizaron una revisión retrospectiva mediante revisión de resultados recuperados de una base de datos de las colonoscopias realizadas por un único endoscopista experto durante los 7 años previos (2005-2012), en la que un patólogo también experto diagnosticó de nuevo las muestras de dichas exploraciones de forma ciega. A pesar de su diseño retrospectivo y unipersonal, es interesante cómo ellos también describieron un aumento de prevalencia de la LSS durante el periodo del estudio, lo que podría sugerir que el endoscopista fue mejorando progresivamente su capacidad de detección.

Por último, el trabajo más recientemente publicado, el del grupo japonés⁸¹, pretendía estudiar la prevalencia de las LS en general, sin diferenciar entre subtipos, los factores de riesgo implicados y su relación con el CRC sincrónico. Para ello, analizaron una base de datos de más de 5000 individuos de más de 40 años de edad que se sometieron a cribado directo con colonoscopia desde el año 2004 hasta el 2013. Es decir, nuevamente un estudio retrospectivo. A pesar de haber transcurrido más de una década entre la realización de dichas colonoscopias y el momento del estudio, argumentaron que se trataban de procedimientos de alta calidad técnica y justamente ponían el enfoque en este punto como la fortaleza de su trabajo. Es llamativa la total ausencia de referencias al área de la patología, criterios empleados, revisión de diagnósticos o patólogos participantes. La cifra de prevalencia de LS en general que comunicaron fue 23,3%.

En cuanto al AST en concreto, los escasos trabajos que han estudiado su prevalencia de forma individual la han situado por debajo del 2%^{46,83}. Nuestro dato de prevalencia es algo superior, probablemente debido a la unificación de criterios patológicos previos al inicio del estudio.

25.2 Prevalencia real.

Como se ha detallado, ya se ha tratado de describir la prevalencia real de las LS, pero el número de estudios que realizan endoscopia de alta calidad y recogida de datos rigurosa y dirigida a este efecto es muy limitado. Este estudio ha pretendido paliar esas deficiencias con el fin de poder obtener resultados y cifras más fiables que las disponibles, por lo que el mayor esfuerzo se ha depositado precisamente en diseñar una metodología robusta de trabajo, extendida a todos los ámbitos participantes de forma homogénea:

- ***Formación de los endoscopistas.***

La detección de las lesiones del colon es, como ya se ha comentado, dependiente del centro y endoscopista que practica la exploración. No en vano, la TDA es un criterio de calidad establecido de la colonoscopia que permite comparar entre endoscopistas, asumiendo que no todos ellos son iguales. En caso de las LS, sorprende, por ejemplo, que haya centros donde nunca se detecta una sola LSS⁵⁹. Con estas lesiones, mucho más recientemente descritas y dadas sus características endoscópicas, se hace especialmente evidente que el empleo de endoscopios de alta calidad de imagen, el tiempo necesario de exploración y profesionales entrenados en este campo, aumentarán su detección. Este argumento viene reforzado por el hecho de que, de forma independiente al diseño de los estudios publicados, invariablemente se constata una tendencia al aumento con el paso tiempo tanto del número de lesiones totales resecaadas por paciente, como en concreto de la prevalencia de las LS. Es poco probable que este hecho obedezca a un cambio real de la prevalencia de las mismas en periodos cortos de tiempo como son los acotados por un estudio, sino que se explique por cambios en los factores técnicos y profesionales mencionados.

Es, por tanto, una evidencia que la formación y entrenamiento de los especialistas que tratan con estos pacientes y lesiones es primordial para lograr una detección óptima. Sin embargo, este es un punto que la completa mayoría de los estudios han dejado de lado. En la gran parte de ellos no se menciona nada a este respecto y, si se hace, es para describir someramente a sus endoscopistas o patólogos como “expertos”, sin especificar cómo se formaron para ello.

Esta es una diferencia esencial marcada por nuestro trabajo, pues una fortaleza metodológica de este ha sido precisamente el entrenamiento previo de endoscopistas, todos ellos ya considerados expertos y dedicados en exclusiva a este campo, y a pesar de ello con margen de mejora en su práctica habitual. Probablemente a causa de esta formación previa la tasa media de detección de LSS fue de 11,03, superior al de otras series publicadas¹⁵⁰.

- ***Recogida de datos de la endoscopia y del paciente.***

Al tratarse de un estudio diseñado concretamente para los objetivos planteados y realizado con diseño prospectivo, se ha prestado especial atención a la recogida de datos durante la endoscopia, más exhaustiva y completa que en la práctica clínica habitual.

Se ha garantizado que la distribución del número de endoscopias por endoscopistas fuese similar para minimizar sesgos, a diferencia de otros estudios, donde todas las colonoscopias son realizadas por único experto⁸⁴. En el presente trabajo, la evaluación dirigida a los criterios de calidad de la colonoscopia (tablas 18 y 20 de resultados) arroja datos excelentes, tanto por endoscopista, como en el global (media) de datos del grupo. Destaca una cifra de intubación cecal (94,4%) *a priori* menor al 95% exigido en colonoscopias de cribado¹⁴⁹, pero se debe tener en cuenta que es un dato calculado sobre el total de las colonoscopias realizadas, incluyendo aquellas no finalizadas y recitadas por distintos motivos. Por tanto, considerando este hecho, se trata de un resultado óptimo en calidad.

- **Patología.**

Otro gran pilar metodológico de este trabajo ha sido el abordaje diagnóstico en Anatomía Patológica. Es típico observar cómo los estudios disponibles se persigue la corrección metodológica de un único campo en concreto, bien la endoscopia si los autores son endoscopistas, bien la patología si en cambio pertenecen a este ámbito. Sin embargo, si se pretende llegar a una adecuada estimación de la prevalencia de cualquier lesión y a partir de ella construir relaciones o hipótesis, es innegable que se hace necesario trabajar correctamente desde todos aquellos ámbitos implicados. De lo contrario, de nada serviría disponer del mejor endoscopista, si el patólogo responsable de caracterizar la lesión no supiese interpretar correctamente la muestra con que está tratando. Y a la inversa, un patólogo experto precisa también para hacer su trabajo de un endoscopista entrenado que sepa identificar y resear correctamente las lesiones del colon.

En cuanto al diagnóstico de la LSS en concreto, tras puesta en común con los patólogos de nuestro centro y participantes en el estudio, se consensuó que para etiquetar esta lesión sería suficiente una única cripta con características inequívocas. Esta decisión sigue la línea de la tendencia actual, marcada inicialmente por un panel de expertos³¹ y posteriormente validada⁴¹, que aconseja relajar los criterios diagnósticos de la LSS con objetivo de no infradiagnosticarla. Dado que se trata de una lesión relativamente recién descrita, es de esperar que sus criterios diagnósticos vayan evolucionando y refinándose a medida que se hace luz sobre sus características clínicas, patológicas y moleculares. En este estudio se han empleado las últimas recomendaciones basadas en la evidencia disponible.

Nuevamente, de la misma forma a lo expuesto con el grupo de endoscopistas, muchos estudios citan el hecho de tener un único patólogo participante o revisor de las muestras como criterio de calidad metodológica. Sin embargo, contra esta forma de proceder cabe argumentar que es posible que aumenten los sesgos. En nuestro caso, se optó por contar con tres patólogos a los que se formó idénticamente, que trabajaron en las mismas condiciones y que tuvieron que poner en común y debatir los criterios diagnósticos de las LS hasta alcanzar una concordancia mínima antes de iniciar el estudio.

- *Cálculo de la prevalencia: manejo de las colonoscopias recitadas.*

Como se detalla en la sección Pacientes y Métodos, se ha intentado aplicar de forma rigurosa la fórmula de cálculo de prevalencia y evitar duplicidades en la recogida de datos. Un número no despreciable de trabajos publicados equiparan pacientes a colonoscopias, sin tener en cuenta que se puede dar el caso de tener que realizar más de una colonoscopia en un mismo paciente o caer en el error contabilizar una misma lesión varias veces. Además, en ninguno de los estudios publicados parece hacerse referencia a la distinción entre pacientes y colonoscopias concretamente para el cálculo la prevalencia. De forma inevitable, en todos los escenarios, un número determinado de pacientes que se someten a una colonoscopia se perderá en el seguimiento, o bien repetirá el procedimiento o no podrá completarlo por distintos motivos. Teniendo en cuenta la descripción estricta de la prevalencia de una lesión, para su cálculo debería emplearse el número total de individuos que han sido incluidos. Sin embargo, las publicaciones no aclaran cómo se procede en el análisis con las recitaciones, colonoscopias incompletas o mal preparadas, por lo que hay mucha confusión en este ámbito y se corre el riesgo -al incluir el número total de colonoscopias reclutadas- de duplicar datos de un mismo paciente al buscar correlaciones con factores de riesgo para estas lesiones. De todos los trabajos arriba expuestos, únicamente los japoneses⁸¹ hacen una breve mención a este apartado, indicando que aquellos individuos cuyos datos no se hubiesen podido recoger adecuadamente, o la colonoscopia no hubiese sido completada (bien por fracaso de intubación cecal o por mala preparación del colon), quedaron excluidos del análisis.

Para evitar este error, en nuestro trabajo se depositó especial atención en el manejo de las colonoscopias recitadas por distintas causas y se contemplaron las lesiones detectadas en cada paciente de forma individual. Es decir, se incluyeron las colonoscopias recitadas (realizadas antes del primer año de la inicial) y se contemplaron

todas las lesiones detectadas en estas para el cálculo de prevalencia por cada individuo. Bajo nuestro punto de vista, se trata de un manejo que ayuda a evaluar de forma más fidedigna la verdadera prevalencia de estas lesiones, probablemente más que excluir de forma directa aquellas colonoscopias que precisaron repetición. Un dato que refuerza esta teoría es el hecho de haber encontrado en el análisis concreto de estas recitaciones una mayor proporción de LSS+AST respecto de las colonoscopias iniciales, más aún cuando la gran mayoría fue debido a una mala preparación, lo que hubiera impedido su detección. En caso de no haber contado estas lesiones en el cómputo de final de un paciente concreto, se hubieran perdido en el cálculo de prevalencia, conduciendo finalmente a una infraestimación de su valor. A partir de este dato, también se podría deducir que, en lo que a detección de LSS y AST se refiere, es útil plantear la repetición de exploraciones.

Con todo ello, se puede afirmar que la cifra de prevalencia de la LSS que ofrece el presente trabajo es la más cercana a la realidad que conocemos hasta el momento y permitirá conocer mejor esta lesión y su papel en la práctica clínica para tomar mejores decisiones respecto a su relevancia y manejo que merece.

26. Factores de riesgo.

Por otro lado, en este trabajo se estudiaron distintos factores de riesgo relacionados con el paciente que podrían predecir la presencia de diferentes tipos de lesiones del colon, en concreto centrado en la LSS+AST conjuntamente.

En el análisis bivariante alcanzaron la significación estadística las siguientes relaciones:

- Para las LSS+AST: únicamente el consumo intenso de alcohol (>70g/semana) se correlacionó positivamente con una mayor presencia de estas lesiones.
- LS proximales: los antecedentes familiares de pólipos en familiares considerados de riesgo intermedio o elevado mostraron un aumento de riesgo para la presencia de LS proximales.
- Adenomas: se observó correlación positiva entre la edad del paciente, el sexo masculino y el tabaquismo (previo o actual) con la aparición de adenomas, tal y como se ha descrito ya previamente en la literatura. También el perímetro

abdominal elevado (>95cm) y el consumo de alcohol presentaron relación de riesgo respecto a la aparición de adenomas.

- PH: para estas lesiones, mostraron una relación de riesgo el sexo masculino, el tabaquismo (previo o actual), un IMC por encima del normopeso, el perímetro abdominal elevado (>95cm), el diagnóstico de DM o DL y el consumo de alcohol.

Sin embargo, en el análisis multivariante las únicas relaciones que se confirmaron como predictores de presencia de adenomas fueron: el tabaquismo actual, el consumo de alcohol frente al no consumo y el hecho de pertenecer al grupo de riesgo intermedio de desarrollo de CCR por antecedentes familiares. Este último ítem no había alcanzado la significación estadística en el análisis previo.

Para las LSS+AST, se observó que el único factor que permitía predecir de forma estadísticamente significativa su presencia en la colonoscopia era el hecho de ser fumador activo en el momento actual ($p=0,04$; $OR=1,99$; $IC95\% 1,03-3,86$). Y, en cambio, el ser exfumador resultó factor protector para el desarrollo de LS proximales ($p=0,047$; $OR=0,41$; $IC95\%=0,17-0,99$). De nuevo, estas dos relaciones tampoco habían alcanzado previamente la significación estadística en el análisis bivariante.

26.1 Consumo de tabaco y vía serrada de la carcinogénesis.

Es un hecho conocido que el consumo de tabaco se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollo de adenomas y CCR por la vía clásica de la carcinogénesis^{106-108,151}. En cambio, en la vía serrada la evidencia debe consolidar esta afirmación todavía y, sobre todo, la evidencia debe ser de mejor calidad a la publicada hasta la fecha.

Se había observado que el hábito tabáquico estaba relacionado de forma directa con el inicio de esta cascada carcinogénica desde sus fases más tempranas. Por ejemplo, Anderson *et al.*¹¹³ describieron ya en 2010 que el hecho de haber estado expuesto a un consumo de tabaco de 20 paquetes/año se asociaba con una probabilidad aumentada de presentar mayor número que la media de focos de criptas aberrantes en sigma y recto ($OR=3,45$; $IC95\%=1,93-6,18$). También, en 2003 Lieberman *et al.*¹⁰⁶ observaron que el tabaco era el único factor de riesgo identificable para presentar PH, como más tarde corroboró otro estudio de forma idéntica¹¹⁴.

Para las LS se ha estudiado también su relación con el consumo de tabaco en estudios muy dispares entre sí en cuanto al diseño. Se podría afirmar que, en general, todos ellos iban en la misma línea a lo confirmado en nuestro trabajo. Es decir, comunicaban una

asociación positiva entre el tabaquismo y las LS, especialmente en LSS; y esta asociación sería mayor en los fumadores actuales que en los exfumadores. A pesar de esto, cabe mencionar que muy pocos estudios se centraron en la LSS específicamente y la evidencia en el AST es nula.

Bowens *et al.*¹⁵² señalaban el consumo actual de tabaco como factor de riesgo independiente para tener LS en una revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes no seleccionados que se sometían a colonoscopia.

Un estudio más reciente y de gran prestigio en este terreno¹⁵³ comunicaba que los fumadores actuales con un consumo acumulado >30 paquetes/año tenían un riesgo aumentado en 2,5 veces de presentar LS en general comparados con aquellos pacientes no fumadores (OR=2,52; IC95%=2,29–2,78). Sin embargo, merece la pena analizar la metodología de este estudio, pues resta fuerza a su resultado. Se trataba de un análisis *post-hoc* de tres estudios de gran tamaño de diseño prospectivo, iniciados en los años 1976, 1986 y 1989 con una muestra muy heterogénea de pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 75 años. Así, acumularon un total de 141.143 participantes, de los cuales calcularon que, tras un seguimiento de 18-20 años, más de 7.900 desarrollaron LS. Obviamente, dada la temporalidad del estudio, en el término LS incluyeron todo tipo de lesiones a lo largo del tiempo y la calidad de las endoscopias no fue posible tenerla en cuenta. En un intento de filtrar las lesiones con bajo potencial de malignización, retiraron de su análisis los pólipos pequeños de sigma y recto, sin tener en cuenta que también podrían tratarse de AST o LSS. Aunque las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son muy limitadas, sí parece que la relación tabaco-pólipo era mayor en LS que en adenomas.

Uno de los grupos que más ha trabajado en este ámbito es el liderado por J.C. Anderson, que ha centrado su trabajo en el estudio de las LS. En su artículo estudio de casos-controles del año 2011 evaluaron factores y hábitos de vida que se podrían relacionar también específicamente con la LSS¹¹⁵. Se trataba de una revisión retrospectiva de una base de datos de Anatomía Patológica de su centro. En su análisis encontraron una fuerte asociación entre el hábito tabáquico, definido por una exposición de al menos 20 paquetes/año, y un riesgo aumentado de presentar LSS de todos los tamaños (OR=7,31; IC95%=3,92-13,63), incluyendo las clínicamente relevantes de >10mm (OR=10,20; IC95%=3,31-31,41), comparado con los no fumadores. En otro trabajo posterior¹⁵⁴, el mismo grupo realizó un análisis multivariante, que pretendía ser

predictivo de factores de riesgo de forma similar al del presente estudio. Nuevamente, la muestra de la que partieron en este análisis era de más de 20.000 colonoscopias en pacientes de riesgo medio o elevado que se recopilaron entre 2004 y 2015 en 27 centros distintos. En su trabajo incluyeron los PH dentro del grupo de LS y es también digna de mención la ausencia de datos sobre los patólogos o endoscopistas y su técnica. De este análisis concluyeron que los fumadores actuales podrían tener mayor riesgo de presentar de forma sincrónica adenomas de alto riesgo y LS de significancia clínica (esto es: LSS, AST o cualquier PH \geq 1 cm en cualquier localización o $>$ 5 mm de localización proximal).

De entre los escasos estudios que también se centraron en la LSS concreto, destaca el conducido en 2017 por Bailie *et al.*¹¹¹, uno de los meta-análisis más recientes y completos. En él se describió que la exposición al tabaco al aparecía relacionada con un RR de presentar LSS de 3,40 (IC95%= 1,90–6,07). También, en una reciente revisión retrospectiva de una gran cohorte de pacientes¹⁵⁵ se describía un aumento del riesgo asociado al consumo de tabaco para todo tipo de pólipos, pero más fuerte para la LSS (OR=1,74; IC95%=1,16–2,62; p=0,008 en fumadores actuales vs. nunca fumadores).

Varios estudios a lo largo de los últimos años han ido más allá y han descrito que la localización distal de las LS es la que se relaciona con el consumo tabáquico, más que la proximal^{110,156}. El más reciente un estudio casos-contrroles¹⁵⁷, además de describir que la asociación del consumo de tabaco fue mayor para pólipos distales y LS que para adenomas, encontraba también que la duración del consumo del tabaco se relacionó con la presencia de pólipos en el colon, independientemente de la intensidad o el cese. No obstante, todos estos trabajos son análisis de grandes cohortes de varios estudios diseñados a otros efectos, analizadas simultáneamente para intentar identificar algún factor de riesgo que muestre relación con la presencia de LS.

Como se puede ver, las publicaciones disponibles indican que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de LS y LSS. Nuestros datos parecen confirmar este hecho con evidencia de calidad. Es más, en la misma línea, el hecho de no fumar aparece como factor protector de aparición de LS proximales. En este sentido es interesante el artículo publicado por el grupo coreano en 2019¹⁵⁸, en el que observaron que en pacientes asintomáticos el consumo de tabaco se relacionaba con cualquier tipo de LSS y también con múltiples LSS o de tamaño \geq 10 mm, tanto en pacientes jóvenes 30-49 años (OR, 1.53; 95% CI, 1.00–2.32) como en los de mayor edad \geq 50 años (OR,

3.98; 95% CI, 2.38–6.65). Además, con el cese del consumo a partir del quinto año descendía el riesgo de LSS en un 50%–60% comparado con los fumadores actuales. Las limitaciones del estudio no son menores, pues también se trataba de un análisis retrospectivo de dos bases de datos de gran tamaño (13.000 y 18.000 sujetos) con pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 75 años que se sometían a cribado de CCR mediante colonoscopia de forma voluntaria, aun sin ser la indicación recomendada en su entorno. Por otro lado, la prevalencia de LSS comunicada fue del 2%, que podría estar justificada por falta de detección suficiente (debida a los factores detallados anteriormente en la discusión al ser un estudio retrospectivo), pero también por incluir a pacientes jóvenes.

Por otro lado, en todos los trabajos citados que han estudiado factores de riesgo asociados a la presencia de LS presentan un enfoque que podría denominarse patogénico. Es decir, no persiguieron predecir qué paciente podría presentar una LS, sino que intentaron observar qué factores etiológicos podían conducir a la aparición de LS. Para ello, suelen dividir la muestra entre aquellos pacientes que presentan una colonoscopia normal, o colonoscopia solamente con LS o solamente con adenomas, para luego comparar cada uno de estos grupos respecto al normal en cuanto a factores de riesgo. En el caso del presente trabajo, el enfoque es, al contrario, un intento muy inicial de aproximación a un modelo predictivo de factores que puedan indicar que un paciente concreto desarrollará una LS (única o no). Estadísticamente, por tanto, se han comparado pacientes con LS y sin ellas.

La principal limitación de nuestro análisis de factores de riesgo es que el tamaño muestral fue calculado para el objetivo primario (prevalencia de LS) y no para este análisis. Sin embargo, los resultados fueron estables en los diferentes modelos analizados y creemos que puede ser un buen punto de partida para futuros estudios de predicción de riesgos.

27. Aplicabilidad práctica de los resultados.

Los programas de cribado poblacional tienen como objetivo la detección y resección de lesiones preneoplásicas en una fase temprana con el fin de evitar su evolución a CCR. Los empleados en la actualidad fueron diseñados en base a las lesiones conocidas hasta la fecha como principales responsables de la aparición de CCR, esto es, los adenomas.

Dado que las LS son entidades ya demostradas como diferentes, y teniendo en cuenta la prevalencia real descrita aquí, cabe preguntarse si merecería la pena adaptar las vigentes pautas de cribado y seguimiento endoscópico preventivo.

Es interesante ver cómo la prevalencia real que hemos demostrado no se distancia mucho de la esperada. A diferencia de lo publicado hasta ahora, nuestro estudio ofrece estandarización en la forma de trabajo tanto de los endoscopistas, como de los patólogos. Y, de forma interesante, la cifra de prevalencia real obtenida se asemeja a la de aquellos trabajos previos en los que no parece haber tenido especial relevancia el número de patólogos participantes o los criterios histológicos empleados, sino más bien el hecho de que se tratase de centros endoscopistas expertos que realizaban procedimientos de alta calidad. Esto podría llevarnos a interpretar que, una vez alcanzado un cierto techo en la capacidad de detección gracias a la mejora técnica en el campo de la endoscopia, podría asumirse que el diagnóstico patológico ortodoxo de estas lesiones probablemente no influya excesivamente en el valor de prevalencia. Es decir, no parece haber grandes cambios entre aquellos que emplearon una u otra clasificación de entre las existentes o si fueron uno o varios patólogos los que revisaron las muestras. Nuestros resultados ensalzan aún más el importante papel que representa la técnica endoscópica para las LSS+AST, su realización en condiciones adecuadas y una correcta ejecución de la misma, pues ha quedado demostrado que aumentaba el número de LSS+AST detectadas en las colonoscopias que se repetían (la mayoría de ellas, por mala preparación de la inicial). Con todo ello, se podría deducir que más que ahondar en el perfeccionamiento de los criterios patológicos diagnósticos -recordemos que existen distintas corrientes aún hoy en día-, cobra mayor importancia la expansión de forma generalizada a todas las unidades de endoscopia la implementación de las actuales pautas de calidad en colonoscopia y la auditoría constante del trabajo. Y, en caso de repetición del procedimiento, la dedicación de especial atención a la detección de LS, pues el endoscopista tiene en esa colonoscopia mayor probabilidad de encontrarlas.

En la misma línea, el endoscopista debería prestar especial atención en la detección sospechosas de ser LSS o AST en aquellos pacientes que presenten o hayan presentado lesiones sincrónicas como PH, adenomas o adenomas avanzados. Es más, especialmente en el caso de estos últimos, pues nuestro estudio muestra que casi la mitad de pacientes con LSS+AST presentaban lesiones sincrónicas de este tipo, que son las de mayor potencial de malignización.

Por otro lado, nuestros resultados ayudan también a ilustrar la heterogeneidad de esta cascada carcinogénica menos conocida y sobre la que progresivamente se va haciendo luz. En los resultados presentados aquí el único factor de riesgo independiente identificado para la presencia de LSS+AST es el consumo tabáquico actual. El mecanismo biológico por el que este tóxico podría iniciar la vía serrada y asociarse a sus lesiones preneoplásicas es un campo todavía por explorar enteramente. La teoría más plausible serían modificaciones epigenéticas inducidas por el tabaco. Existe evidencia que ha relacionado el consumo de tabaco con CCR que expresa estas características moleculares típicas de la vía serrada¹⁵⁹, incluyendo la mutación de BRAF¹⁶⁰⁻¹⁶², el fenotipo CIMP^{162,163} y la IMS^{160,164,165}. Sin embargo, a pesar de haberse propuesto este y otros mecanismos posibles^{161,165}, lo cierto es que todavía se desconoce cuál es el motivo por el cual el tabaco aumenta el riesgo de padecer CCR originado por la vía serrada. Lo que sí es cierto respecto a este factor de riesgo es la ventaja que presenta con respecto a muchos otros factores estudiados, pues se trata de un hábito modificable y, por ende, sobre el que se pueden plantear medidas concretas de actuación de forma preventiva.

Considerando el hecho de que los fumadores tienen un riesgo mayor de desarrollar LSS+AST, y por tanto CCR, la siguiente pregunta debería ser si este grupo concreto merecería una estratificación de riesgo diferente y un cribado también distinto al resto de la población. Una estrategia potencial a adoptar e a investigar podría ser el inicio del cribado a una edad más temprana en estos pacientes o el aumento en exigencia de estándares de calidad de colonoscopia para la detección de LS, como se ha propuesto recientemente¹⁶⁶.

En cuanto al tipo de cribado, es interesante la reflexión que aporta Anderson¹⁶⁷ cuando apunta que, probablemente, la colonoscopia directa sea la mejor exploración, más sensible, y la que debería ser de elección para el cribado de LS en pacientes fumadores. Dado que el TSOH FIT no es tan sensible para la detección de lesiones planas, como son las LS¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, y tampoco lo es la colonoTAC¹⁷¹, estas dos quedarían como opción menos invasiva de cribado para los no fumadores. Y, en caso de emplear una prueba no invasiva como primera opción en no fumadores, sería probablemente una mejor recomendación la detección de DNA fecal, que podría ser más sensible que un TSOH FIT en estos pacientes¹⁷².

En cualquier caso, la recomendación en cambios del estilo de vida del paciente sería una medida de prevención primaria a adoptar para la aparición de LSS+AST. Y,

en otro plano, una intervención que, sin duda, debería implementarse en cualquier paciente con LSS+AST ya detectadas es la recomendación de abandonar el consumo tabáquico¹⁷³. Se trata de una medida basada en la medicina preventiva y de gran coste-eficacia, que además se ha asociado con otros beneficios independientemente de la presencia o no de lesiones en el colon.

CONCLUSIONES FINALES

- I. En la población estudiada, de riesgo medio para CCR, sometida a cribado poblacional mediante TSOH+ (FIT), en un contexto de colonoscopias de alta calidad y criterios patológicos unificados, la prevalencia real encontrada para la LSS fue el 10,3% y para el AST, el 2,3%.
- II. La prevalencia encontrada está en el límite superior de la descrita en la literatura, a pesar de la elevada calidad de las colonoscopias y del entrenamiento de los endoscopistas en su detección.
- III. Las LS en conjunto representaron un 21% del total de las 2331 lesiones detectadas, distribuidas de la siguiente manera: 15,1% de PH; 5% de LSS; 0,8% de AST; y 0,2% LS no clasificable.
- IV. El 2,5% de los pacientes presentaron LSS+AST exclusivamente.
- V. En aquellos pacientes que tenían LST+AST identificamos una proporción mayor de adenomas, PH y adenomas avanzados. Esta diferencia fue especialmente significativa en el caso de los adenomas avanzados (45,8% vs 25,3%).
- VI. En el estudio multivariante el único factor de riesgo identificado para presentar LSS+AST fue el consumo de tabaco en el momento actual. En cambio, el hecho de ser exfumador resultó factor protector para el desarrollo de LS proximales.
- VII. En el estudio multivariante ninguna de las otras características de los pacientes permitió predecir qué paciente podría albergar una LSS+AST. Sin embargo, la edad, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y el riesgo alto de CCR por antecedentes familiares fueron factores de riesgo para la presencia de un adenoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
2. Vogelstein, B. *et al.* Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *N. Engl. J. Med.* **319**, 525–532 (1988).
3. Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759–767 (1990).
4. Mäkinen, M. J. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* **50**, 131–150 (2007).
5. Jass JR, S. M. Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer--a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology* **24(4)**, 233–42 (1992).
6. Kambara, T. *et al.* BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* **53**, 1137–1144 (2004).
7. O'Brien, M. J. *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.* **30**, 1491–501 (2006).
8. Satorres, C., García-Campos, M. & Bustamante-Balén, M. Molecular Features of the Serrated Pathway to Colorectal Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *Gut Liver* **15**, 31–43 (2021).
9. Sebolt-Leopold, J. S. & Herrera, R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nature Reviews Cancer* **4**, 937–947 (2004).
10. Rajagopalan, H. *et al.* RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* **418**, 934–934 (2002).
11. Sakai, E. *et al.* Genetic and epigenetic aberrations occurring in colorectal tumors associated with serrated pathway. *Int. J. Cancer* **138**, 1634–1644 (2016).
12. Pai, R. K. *et al.* Serrated lesions of the appendix frequently harbor KRAS mutations and not BRAF mutations indicating a distinctly different serrated

- neoplastic pathway in the appendix ☆. *Hum. Pathol.* **45**, 227–235 (2014).
13. Kim, K.-M. *et al.* Molecular Features of Colorectal Hyperplastic Polyps and Sessile Serrated Adenoma/Polyps From Korea. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 1274–1286 (2011).
 14. Beach, R. *et al.* BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. *Am. J. Pathol.* **166**, 1069–1075 (2005).
 15. Fang, M., Ou, J., Hutchinson, L. & Green, M. R. The BRAF Oncoprotein Functions Through the Transcriptional Repressor MAFK to Mediate the CpG Island Methylator Phenotype. *Mol Cell* **55**, 904–915 (2014).
 16. Samowitz, W. S. *et al.* Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: A population-based study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **9**, 1193–1197 (2000).
 17. Stefanius, K. *et al.* Frequent mutations of KRAS in addition to BRAF in colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* **58**, 679–692 (2011).
 18. Toyota, M. & Issa, J. P. J. CpG island methylator phenotypes in aging and cancer. *Semin. Cancer Biol.* **9**, 349–357 (1999).
 19. Bird, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes and Development* **16**, 6–21 (2002).
 20. Herman, J. G. & Baylin, S. B. Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *New England Journal of Medicine* **349**, 2042–2054 (2003).
 21. Bettington, M. *et al.* Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* **66**, 97–106 (2017).
 22. Weisenberger, D. J. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat. Genet.* **38**, 787–793 (2006).
 23. Ogino, S. *et al.* Evaluation of Markers for CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) in Colorectal Cancer by a Large Population-Based Sample. *J. Mol. Diagnostics* **9**, 305–314 (2007).

24. Lengauer, C., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* **396**, 643–649 (1998).
25. Tuppurainen, K. *et al.* Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer. *J. Pathol.* **207**, 285–294 (2005).
26. Boland, R. C. & Goel, A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **138**, 2073–2087 (2010).
27. Hashimoto, T. *et al.* WNT Pathway Gene Mutations Are Associated With the Presence of Dysplasia in Colorectal Sessile Serrated Adenoma/Polyps. *Am. J. Surg. Pathol.* **41**, 1188–1197 (2017).
28. Umar, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 261–268 (2004).
29. Longacre, T. A. & Fenoglio-Preiser, C. M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* **14**, 524–37 (1990).
30. Torlakovic, E. & Snover, D. C. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* **110**, 748–755 (1996).
31. Rex, D. K. *et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1315–29; quiz 1314, 1330 (2012).
32. Bosman, F., Carneiro, F., Hruban, R. & Theise, N. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. Volume 3. International Agency for Research on Cancer.* (2010).
33. Ensari, A. *et al.* Serrated polyps of the colon: How reproducible is their classification? *Virchows Arch.* **461**, 495–504 (2012).
34. Sandmeier, D., Seelentag, W. & Bouzourene, H. Serrated polyps of the colorectum: Is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice? *Virchows Arch.* **450**, 613–618 (2007).
35. Glatz, K. *et al.* A multinational, internet-based assessment of observer variability in the diagnosis of serrated colorectal polyps. *Am. J. Clin. Pathol.* **127**, 938–945 (2007).

36. Hetzel, J. T. *et al.* Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 2656–2664 (2010).
37. M Bustamante-Balén, 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.* **101**, 258–64 (2009).
38. Vennelaganti, S. *et al.* Inter-Observer Agreement Among Pathologists in the Diagnosis of Sessile Serrated Polyps: A Multi-Center International Study. *Gastroenterology* **152**, S538 (2017).
39. Vennelaganti, S. *et al.* Interobserver Agreement Among Pathologists in the Differentiation of Sessile Serrated From Hyperplastic Polyps. *Gastroenterology* **160**, 452-454.e1 (2020).
40. East, J. E. *et al.* British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* **66**, 1181–1196 (2017).
41. Bettington, M. *et al.* Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **38**, 158–166 (2014).
42. Bateman, A. C. & Shepherd, N. A. UK guidance for the pathological reporting of serrated lesions of the colorectum. *Journal of Clinical Pathology* **68**, 585–591 (2015).
43. -de-Tejada, H. A., González-Lois, C. & Santiago, J. Lesiones serradas y síndrome de poliposis serrada. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* **109**, 516–526 (2017).
44. Torlakovic, E., Skovlund, E., Snover, D. C., Torlakovic, G. & Nesland, J. M. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am. J. Surg. Pathol.* **27**, 65–81 (2003).
45. Torlakovic, E. E. *et al.* Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am. J. Surg. Pathol.* **32**, 21–29 (2008).
46. Bettington, M. L. & Chetty, R. Traditional serrated adenoma: An update. *Hum. Pathol.* **46**, 933–938 (2015).
47. Watanabe, H. & Suda, T. Precancerous lesions of the colon and rectum. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy* **11**, 1–9 (1984).

48. Kahi, C. J., Hewett, D. G., Norton, D. L., Eckert, G. J. & Rex, D. K. Prevalence and Variable Detection of Proximal Colon Serrated Polyps During Screening Colonoscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 42–46 (2011).
49. De Wijkerslooth, T. R. *et al.* Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced Neoplasia. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1570–1578 (2012).
50. Tadepalli, U. S. *et al.* A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with. *Gastrointest. Endosc.* **74**, 1360–1368 (2011).
51. Obuch, J. C., Pigott, C. M. & Ahnen, D. J. Sessile Serrated Polyps: Detection, Eradication, and Prevention of the Evil Twin. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* **13**, 156–170 (2015).
52. Murakami, T., Sakamoto, N. & Nagahara, A. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* **24**, 3250–3259 (2018).
53. Hazewinkel, Y. *et al.* Endoscopic features of sessile serrated adenomas: Validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest. Endosc.* **77**, 916–924 (2013).
54. IJspeert, J. E. G. *et al.* Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 1–8 (2015). doi:10.1136/gutjnl-2014-308411
55. Bustamante-Balén, M. *et al.* Evaluation of the optical criteria for sessile serrated lesions of the colon: A prospective study on a colorectal cancer screening population. *Endosc. Int. Open* **09**, E14–E21 (2021).
56. Burgess, N. G. *et al.* Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* **65**, 437–46 (2016).
57. De Wijkerslooth, T. R. *et al.* Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest. Endosc.* **77**, 617–623 (2013).
58. Chen, S. C. & Rex, D. K. Variable detection of nonadenomatous polyps by

- individual endoscopists at colonoscopy and correlation with adenoma detection. *J. Clin. Gastroenterol.* **42**, 704–707 (2008).
59. Payne, S. R. *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.* **12**, 1119–1126 (2014).
60. Kamiński, M. F. *et al.* Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **46**, 435–449 (2014).
61. Ma, M. X. & Bourke, M. J. Sessile Serrated Adenomas: How to Detect, Characterize and Resect. *Gut Liver* **11**, 747–760 (2017).
62. IJspeert, J. *et al.* Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy* **48**, 740–746 (2016).
63. Carballal, S. *et al.* Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: A large multicentre study. *Gut* **65**, 1829–1837 (2016).
64. Buchanan, D. D. *et al.* Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: A genetics clinic study. *Int. J. Colorectal Dis.* **25**, 703–712 (2010).
65. Rivero-Sanchez, L. *et al.* Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy* **49**, 44–53 (2017).
66. Carvajal-Carmona, L. G. *et al.* Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J. Pathol.* **212**, 378–385 (2007).
67. Boparai, K. S. *et al.* Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: A multicentre cohort study. *Gut* **59**, 1094–1100 (2010).
68. Kalady, M. F. *et al.* Defining Phenotypes and Cancer Risk in Hyperplastic Polyposis Syndrome. *Dis. Colon Rectum* **54**, 164–170 (2011).
69. Snover, D. C., Ahnen, D. J., Burt, R. W. & Odze, R. D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. in *WHO classification of tumours of the digestive system* (ed. Bosman, FT.; Carneiro, F.; Hruban, R.) 160–165 (2010).

70. Nagtegaal, I. D. *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **76**, 182–188 (2020).
71. Rosty, C. *et al.* Phenotype and Polyp Landscape in Serrated Polyposis Syndrome: A Series of 100 Patients from Genetics Clinics. *Am J Surg Pathol* **36**, 876–882 (2012).
72. Ijspeert, J. E. G. *et al.* Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: A multicentre cohort analysis. *Gut* **66**, 278–284 (2017).
73. Buchanan, D. D. *et al.* Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: A cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One* **5**, (2010).
74. Rotondano, G. *et al.* Prevalence and characteristics of serrated lesions of the colorectum in Italy: A multicentre prospective cohort study. *Dig. Liver Dis.* **47**, 512–517 (2015).
75. Carr, N. J., Mahajan, H., Tan, K. L., Hawkins, N. J. & Ward, R. L. 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.* **62**, 516–518 (2009).
76. Álvarez, C. *et al.* Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest. Endosc.* **78**, 333-341.e1 (2013).
77. Goldstein, MD, N. S., Bhanot, MD, P., Odish, HTL(ASCP), E. & Hunter, SI(ASCP), S. Hyperplastic-like Colon Polyps That Preceded Microsatellite-Unstable Adenocarcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* **119**, 778–796 (2003).
78. Spring, K. J. *et al.* High Prevalence of Sessile Serrated Adenomas With BRAF Mutations: A Prospective Study of Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastroenterology* **131**, 1400–1407 (2006).
79. Clark, J. C. *et al.* Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int. J. Cancer* **36**, 179–186 (1985).
80. Vatn, M. H. & Stalsberg, H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo:

- an autopsy study. *Cancer* **49**, 819–825 (1982).
81. Sekiguchi, M. *et al.* Prevalence of serrated lesions, risk factors, and their association with synchronous advanced colorectal neoplasia in asymptomatic screened individuals. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **35**, 1938–1944 (2020).
 82. Bariol, C. *et al.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod. Pathol.* **16**, 417–423 (2003).
 83. Hazewinkel, Y. *et al.* Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* **46**, 219–224 (2014).
 84. Abdeljawad, K. *et al.* Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest. Endosc.* **81**, 517–524 (2015).
 85. Buda, A. *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.* **3**, 6 (2012).
 86. Schreiner, M. A., Weiss, D. G. & Lieberman, D. A. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* **139**, 1497–1502 (2010).
 87. Higuchi, T., Sugihara, K. & Jass, J. R. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* **47**, 32–40 (2005).
 88. Gao, Q. *et al.* Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* **110**, 501–509 (2015).
 89. Snover, D. C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum. Pathol.* **42**, 1–10 (2011).
 90. Li, D. *et al.* Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 695–702 (2009).
 91. Hassan, C. *et al.* Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **45**, 842–851 (2013).
 92. Lieberman, D. A. *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after screening

- and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **143**, 844–857 (2012).
93. Cubiella, J. *et al.* Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol. Hepatol.* **41**, 585–596 (2018).
 94. Winawer, S. J. & Zauber, A. G. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* **12**, 1–9 (2002).
 95. Vu, H. T., Lopez, R., Bennett, A. & Burke, C. A. Individuals with sessile serrated polyps express an aggressive colorectal phenotype. *Dis. Colon Rectum* **54**, 1216–1223 (2011).
 96. Erichsen, R. *et al.* Increased Risk of Colorectal Cancer Development among Patients with Serrated Polyps. *Gastroenterology* **150**, 895-902.e5 (2016).
 97. Holme, Ø. *et al.* Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* **64**, 929–936 (2015).
 98. Pabby, A. *et al.* Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest. Endosc.* **61**, 385–391 (2005).
 99. Robertson, D. J. *et al.* Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. *Gut* **63**, 949–956 (2014).
 100. Yamauchi, T. *et al.* Serrated adenoma developing into advanced colon cancer in 2 years. *J. Gastroenterol.* **37**, 467–470 (2002).
 101. Oono, Y. *et al.* Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 906–909 (2009).
 102. Le Clercq, C. M. C. *et al.* Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: A population-based study. *Gut* **63**, 957–963 (2014).
 103. Heresbach, D. *et al.* Miss rate for colorectal neoplastic polyps: A prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* **40**, 284–290 (2008).
 104. Arain, M. A. *et al.* CIMP status of interval colon cancers: Another piece to the puzzle. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 1189–1195 (2010).

105. Nishihara, R. *et al.* Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1095–1105 (2013).
106. Lieberman, D. A., Prindiville, S., Weiss, D. G. & Willett, W. Risk Factors for Advanced Colonic Neoplasia and Hyperplastic Polyps in Asymptomatic Individuals. *J. Am. Med. Assoc.* **290**, 2959–2967 (2003).
107. Anderson, J. C. *et al.* Prevalence of Colorectal Neoplasia in Smokers. *Am. J. Gastroenterol.* **98**, 2777–2783 (2003).
108. Hoffmeister, M. *et al.* Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **8**, 870–876 (2010).
109. Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P. & Lowenfels, A. B. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. *Gastroenterology* **134**, 388–95 (2008).
110. Wallace, K. *et al.* The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 2310–2317 (2009).
111. Bailie, L., Loughrey, M. B. & Coleman, H. G. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* **152**, 92–104 (2017).
112. Figueiredo, J. C. *et al.* Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum. *Cancer Causes Control* **26**, 377–386 (2015).
113. Anderson, J. C. *et al.* Increased frequency of serrated aberrant crypt foci among smokers. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 1648–1654 (2010).
114. Hassan, C., Pickhardt, P. J., Marmo, R. & Choi, J. R. Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Dis. Colon Rectum* **53**, 1328–1333 (2010).
115. Anderson, J. C. *et al.* Risk factors for sessile serrated adenomas. *J. Clin. Gastroenterol.* **45**, 694–699 (2011).
116. Cope, G. F. *et al.* Alcohol consumption in patients with colorectal adenomatous polyps. *Gut* **32**, 70–72 (1991).

117. Nagata, C. *et al.* Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. *Dis. Colon Rectum* **42**, 337–342 (1999).
118. Sandler, R. S., Lyles, C. M., McAuliffe, C., Woosley, J. T. & Kupper, L. L. Cigarette smoking, alcohol, and the risk of colorectal adenomas. *Gastroenterology* **104**, 1445–1451 (1993).
119. Breuer-Katschinski, B. *et al.* Alcohol and cigarette smoking and the risk of colorectal adenomas. *Dig. Dis. Sci.* **45**, 487–493 (2000).
120. Omata, F. *et al.* Modifiable risk factors for colorectal neoplasms and hyperplastic polyps. *Intern. Med.* **48**, 123–128 (2009).
121. Kearney, J. *et al.* Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). *Cancer Causes Control* **6**, 45–56 (1995).
122. Shrubsole, M. J. *et al.* Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am. J. Epidemiol.* **167**, 1050–8 (2008).
123. Erhardt, J. G., Kreichgauer, H. P., Meisner, C., Bode, J. C. & Bode, C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps - A case control study. *Eur. J. Nutr.* **41**, 35–43 (2002).
124. Neugut, A. I. *et al.* Obesity and colorectal adenomatous polyps. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 359–361 (1991).
125. Little, J., Logan, R. F. A., Hawtin, P. G., Turner, I. D. & Hardcastle, J. D. Colorectal adenomas and diet: A case-control study of subjects participating in the nottingham faecal occult blood screening programme. *Br. J. Cancer* **67**, 177–184 (1993).
126. Wallace, K. *et al.* The association of physical activity and body mass index with the risk of large bowel polyps. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 2082–2086 (2005).
127. Giovannucci, E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J. Nutr.* **131**, 3109S-3120S (2001).
128. Giovannucci, E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: A review. in *American Journal of Clinical Nutrition* **86**, (2007).

129. Jeong, H. K. *et al.* Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **16**, 1543–1546 (2007).
130. Martinez, M. E., McPherson, R. S., Levin, B. & Guber, G. A. A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* **113**, 423–429 (1997).
131. Morimoto, L. M. *et al.* Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: Evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**, 1012–1018 (2002).
132. García-Morales, N., Satorres, C. & Bustamante-Balén, M. Calcium and vitamin D in the serrated neoplastic pathway: Friends or foes? *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* **9**, 59–62 (2018).
133. Song, M. *et al.* No Association Between Vitamin D Supplementation and Risk of Colorectal Adenomas or Serrated Polyps in a Randomized Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **19**, 128-135.e6 (2021).
134. Jass, J. R., Young, P. J. & Robinson, E. M. Predictors of presence, multiplicity, size and dysplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand. *Gut* **33**, 1508–1514 (1992).
135. Williams, A. R., Balasooriya, B. A. W. & Day, D. W. Polyps and cancer of the large bowel: A necropsy study in Liverpool. *Gut* **23**, 835–842 (1982).
136. Ferlay, J. *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.* **18**, 581–592 (2007).
137. Nguyen, S. P., Bent, S., Chen, Y. H. & Terdiman, J. P. Gender as a Risk Factor for Advanced Neoplasia and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, (2009).
138. Ferlitsch, M. *et al.* Sex is a stronger predictor of colorectal adenoma and advanced adenoma than fecal occult blood test. *Med. Oncol.* **31**, 1–7 (2014).
139. Ferlitsch, M. *et al.* Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **306**, 1352–1358 (2011).
140. Zorzi, M. *et al.* Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in

- an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQUiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* **66**, 1233–1240 (2017).
141. Pai, R. K., Hart, J. & Noffsinger, A. E. Sessile serrated adenomas strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients. *Histopathology* **56**, 581–588 (2010).
 142. Bensen, S. P. *et al.* Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. *Lancet* **354**, 1873–1874 (1999).
 143. Lazarus, R., Junttila, O. E., Karttunen, T. J. & Mäkinen, M. J. The Risk of Metachronous Neoplasia in Patients With Serrated Adenoma. *Am. J. Clin. Pathol.* **123**, 349–359 (2005).
 144. Teriaky, A., Driman, D. K. & Chande, N. Outcomes of a 5-year follow-up of patients with sessile serrated adenomas. *Scand. J. Gastroenterol.* **47**, 178–183 (2012).
 145. Ferlitsch, M. *et al.* Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* **49**, 270–297 (2017).
 146. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon - November 30 to December 1, 2002. in *Gastrointestinal Endoscopy* **58**, (2003).
 147. Schlemper, R. J. *et al.* The vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* **47**, 251–255 (2000).
 148. Binefa, G. *et al.* Valoración de la calidad de la colonoscopia en un programa de cribado masivo poblacional basado en la prueba de sangre oculta en heces. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* **105**, 400–408 (2013).
 149. Jover, R. *et al.* Clinical practice Guidelines: Quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* **44**, 444–451 (2012).
 150. Klair, J. S. *et al.* Serrated polyp detection rate and advanced adenoma detection rate from a US multicenter cohort. *Endoscopy* **52**, 61–67 (2020).
 151. Anderson, J. C. *et al.* Smokers as a High-risk Group: Data From a Screening

- Population. *J. Clin. Gastroenterol.* **43**, 747–752 (2009).
152. Bouwens, M. W. E. *et al.* Simple clinical risk score identifies patients with serrated polyps in routine practice. *Cancer Prev. Res.* **6**, 855–863 (2013).
 153. He, X. *et al.* Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology* **155**, 355-373.e18 (2018).
 154. Anderson, J. C. *et al.* Smoking and Other Risk Factors in Individuals With Synchronous Conventional High-Risk Adenomas and Clinically Significant Serrated Polyps. *Am. J. Gastroenterol.* (2018). doi:10.1038/s41395-018-0393-0
 155. Davenport, J. R. *et al.* Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut* **67**, 456–465 (2018).
 156. Burnett-Hartman, A. N. *et al.* Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am. J. Epidemiol.* **177**, 625–637 (2013).
 157. Fliss-Isakov, N., Zelber-Sagi, S., Webb, M., Halpern, Z. & Kariv, R. Smoking Habits are Strongly Associated With Colorectal Polyps in a Population-based Case-control Study. *J. Clin. Gastroenterol.* **52**, 805–811 (2018).
 158. Lee, J. Y. *et al.* Association Between Cigarette Smoking and Alcohol Consumption and Sessile Serrated Polyps in Subjects 30 to 49 Years Old. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, 1551-1560.e1 (2019).
 159. Amitay, E. L. *et al.* Smoking, alcohol consumption and colorectal cancer risk by molecular pathological subtypes and pathways. *Br. J. Cancer* **122**, 1604–1610 (2020).
 160. Poynter, J. N. *et al.* Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 2745–2750 (2009).
 161. Limsui, D. *et al.* Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 1012–1022 (2010).
 162. Samowitz, W. S. *et al.* Association of smoking, CpG island methylator phenotype,

- and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 1731–1738 (2006).
163. Nishihara, R. *et al.* A prospective study of duration of smoking cessation and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am. J. Epidemiol.* **178**, 84–100 (2013).
 164. Slattery, M. L. *et al.* Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 1831–1836 (2000).
 165. Yang, P. *et al.* Higher risk of mismatch repair-deficient colorectal cancer in α 1-antitrypsin deficiency carriers and cigarette smokers. *Mol. Genet. Metab.* **71**, 639–645 (2000).
 166. Shaikat, A. *et al.* ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am. J. Gastroenterol.* **116**, 458–479 (2021).
 167. Anderson, J. C. & Alpern, Z. A. Smoking and the increased risk for serrated polyps: Implications for screening and surveillance. *Journal of Clinical Gastroenterology* **53**, 319–321 (2019).
 168. Van Doorn, S. C. *et al.* Fecal immunochemical testing results and characteristics of colonic lesions. *Endoscopy* **47**, 1011–1017 (2015).
 169. Anderson, J. C. & Robertson, D. J. Serrated Polyp Detection by the Fecal Immunochemical Test: An Imperfect FIT. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **15**, (2017).
 170. Chang, L. C. *et al.* Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 872–879.e1 (2017).
 171. Ijspeert, J. E. G. *et al.* CT-Colonography vs. colonoscopy for detection of high-risk sessile serrated polyps. *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 516–522 (2016).
 172. Imperiale, T. F. *et al.* Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1287–1297 (2014).
 173. Crockett, S. D. Don't Smoke 'em if You Got 'em: Tobacco Exposure Increases Risk of Serrated Polyps. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **17**, 1441–

1443 (2019).