



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESIS DOCTORAL

Título: OPTIMIZACIÓN DE LA DETECCIÓN DE NEOPLASIAS DE COLON EN UN PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL.

Autor: CRISTINA ALVAREZ URTURI

Doctorado en Medicina. RD 1393/2007

Directores: XAVIER BESSA CASERRAS

MONTSERRAT ANDREU GARCÍA

Tutor: RICARD SOLÀ LAMOGLIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA. FACULTAT DE MEDICINA.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.

A mis padres

ÍNDICE

1. Agradecimientos.....	7
2. Presentación.....	9
3. Publicaciones derivadas de la tesis doctoral.....	11
4. Abreviaturas.....	13
5. Introducción.....	15
6.1 Introducción general.....	15
6.1.1 Datos epidemiológicos.....	15
6.1.2 Etiología y lesiones premalignas.....	17
6.2 Cribado del CCR.....	25
6.2.1 Evidencia disponible.....	25
6.2.2 Test de sangre oculta en heces.....	30
6.2.3 Técnicas endoscópicas.....	37
6.2.4 El estudio ColonPrev.....	41
6. Objetivos.....	45
8. Publicaciones originales.....	47
9. Discusión.....	69
10. Conclusiones.....	77
11. Bibliografía.....	79

1. AGRADECIMIENTOS

A Montse Andreu, gracias por tu esfuerzo constante, por llevar todo esto adelante, y por haber contado conmigo.

A Xavi Bessa, gracias por ser para mí el referente, y por hacer que las cosas parezcan más sencillas.

A Begoña, gracias por tu apoyo desde que era residente, por tu generosidad, y por haberme dedicado tiempo cuando apenas disponías de él.

Al Dr Bory, y a todos mis compañeros del Hospital del Mar, por ayudarme y enseñarme cada día. Lo especial y a la vez duro de nuestro trabajo hace que me sienta muy unida a vosotros.

A Lucas y a Lucía, porque para mí es un lujo compartir con vosotros el día a día, y también los desayunos y cenas terapéuticas.

A Anna Abulí, gracias por todo lo enseñado en la consulta de Consejo Genético y en nuestro viaje a Bolonia.

A todos mis compañeros del Hospital de Sant Pau, en especial a Germán, al Dr. Farré, a Cándid, Esther y Adolfo, con el que hice mi primera guardia. Gracias por la paciencia, el cariño y la dedicación, y por ayudarme a encontrar mi camino. A mis compañeros de residencia David, Charly, Jordi, Ingrid y Virginia. Para mí la residencia fue una época preciosa que no olvidaré.

A mi familia, mis padres, y mis hermanos, Miguel, María y Nico, por haberme dado todo y más y haber sido siempre el mejor ejemplo para mí.

A Jordi, mi amor, mi compañero de viaje, mi amigo. También a todos los Gordillos por su apoyo y cariño.

A mis hijos, Martí y Eunate, que me hacen feliz cada día, me ayudan a tener los pies en la tierra y a intentar dar lo mejor de mí misma.

A Irene, Amaia, Ana y Ane. Tengo tanto que agradecer que no sabría por dónde empezar. Soy muy afortunada de teneros y os considero mi familia.

2. PRESENTACIÓN

Esta tesis está estructurada siguiendo las directrices de la normativa vigente para la presentación de tesis doctorales como un compendio de publicaciones, aprobada por el Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Los estudios que conforman esta tesis doctoral pertenecen a una misma línea de investigación, dirigida a optimizar el cribado del CCR. Los resultados de estos estudios han aportado información relevante y novedosa en este campo, y han sido recogidos en dos artículos originales publicados en revistas de difusión internacional, con un factor de impacto global de 8.332.

3. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL

- 1) Cristina Alvarez-Urturi, Montserrat Andreu, Cristina Hernandez, Francisco Perez-Riquelme, Fernando Carballo, Akiko Ono, Jose Cruzado, Joaquín Cubiella, Vicent Hernandez, Carmen Gonzalez Mao, Elena Perez, Dolores Salas, Mercedes Andrés, Luis Bujanda, Isabel Portillo, Cristina Sarasqueta, Enrique Quintero, Juan Diego Morillas, Angel Lanas, Carlos Sostres, Josep Maria Augé, Antoni Castells, Xavier Bessa,*, on behalf of COLONPREV study investigators. Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. Dig Liver Dis. 2016 May;48(5):542-51.

- 2) Cristina Álvarez, MD, Montserrat Andreu, MD, Antoni Castells, MD, Enrique Quintero, MD, Luis Bujanda, MD, Joaquín Cubiella, MD, Dolores Salas, MD, Ángel Lanas, MD, Fernando Carballo, MD, Juan Diego Morillas, MD, Cristina Hernández, BS, Rodrigo Jover, MD, Cristina Sarasqueta, MD, José M. Enríquez-Navascués, MD, Vicent Hernández, MD, Pamela Estévez, MD, Ramiro Macenlle, MD, Teresa Sala, MD, Francesc Balaguer, MD, Maria Pellisé, MD, Leticia Moreira, MD, Inés Gil, MD, Antonio Peris, MD, Francisca González-Rubio, MD, Ángel Ferrández, MD, Carmen Poves, MD, Marta Ponce, MD, Jaume Grau, MD, Anna Serradesanferm, RN, Akiko Ono, MD, José Cruzado, MD, Francisco Pérez-Riquelme, MD, Inmaculada Alonso-Abreu, MD, Marta Carrillo-Palau, MD, Cecilio Santander, MD, José Díaz Tasende, MD, Alberto Herreros, MD, Guillermo Cacho, MD, Luis Eugenio Barranco, MD, Xavier Bessa, MD*, on behalf of the ColonPrev study investigators Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplàsia in average-risk individuals. Gastrointestinal Endoscopy 2013 Aug; 78(2): 333-341.

4. ABREVIATURAS

CCR: cáncer colorrectal

AA: adenoma avanzado

NA: neoplasia avanzada

CIMP: fenotipo metilador de islas CpG

MSI: inestabilidad de microsátélites

PH: pólipo hiperplásico

SSA/P: pólipo/adenoma sésil serrado

TSA: pólipo/adenoma serrado tradicional

MVHP: pólipo hiperplásico microvesicular

GCHP: pólipo hiperplásico con células de Globet

MPHP: pólipo hiperplásico pobre en mucina

PSG: pólipos serrados grandes (≥ 10 mm)

TSOHg: test de sangre oculta en heces basado en guaiaco

TSOHi: test de sangre oculta en heces inmunológico

NNS: número necesario a cribar

NTS: número necesario a endoscopiar

5. INTRODUCCIÓN

6.1 INTRODUCCION GENERAL

6.1.1 Datos epidemiológicos

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en la mayoría de países desarrollados considerando ambos sexos. Es el tercer cáncer más frecuente en hombres, y el segundo en mujeres, con 1,4 millones de casos estimados y 693.000 muertes anuales a nivel mundial (1). Las tasas son más altas en hombres que en mujeres en la mayor parte de los países.

El riesgo de CCR ha cambiado en los últimos 20 años, de manera que las tasas han aumentado progresivamente en Finlandia y Noruega, se han mantenido estables en Francia y Australia, y han disminuido en Estados Unidos. En Estados Unidos se ha observado un descenso en la incidencia global de CCR de casi el 40% desde 1975, y lo que es más importante, la mortalidad por CCR ha disminuido a la mitad. Estos datos están confinados a individuos a partir de los 50 años, y reflejan por un lado el aumento en el cribado, básicamente mediante colonoscopia, y la extirpación de lesiones precursoras del cáncer, pero también a otros factores implicados, como los cambios en estilos de vida, la mejoría en los tratamientos del CCR y también un el diagnóstico precoz en pacientes con CCR sintomáticos (2). El aumento de la incidencia de CCR en algunos países podría reflejar un aumento en los factores de riesgo de CCR, como el tabaquismo y la obesidad (1).

Por otro lado, se ha observado una tendencia generalizada a la disminución de la tasa de mortalidad por CCR, atribuida a la implementación de programas de cribado del CCR, una menor prevalencia de factores de riesgo y la progresiva mejoría en los tratamientos. Sin embargo, en algunos países con recursos más limitados todavía están aumentando las tasas de mortalidad por CCR, como Brasil, Chile, Rumanía y Rusia (1).

Según datos obtenidos por la Sociedad Española de Oncología Médica, el CCR fue el más frecuente en España en el año 2012, con 32.240 casos nuevos, seguido del cáncer de próstata, pulmón, mama y vejiga. Si separamos la incidencia por sexos, en los hombres fue el tercer tumor más frecuente, después del cáncer de próstata y pulmón, y en las mujeres el segundo en frecuencia, precedido por el cáncer de mama. Asimismo fue el tercer tumor más prevalente en la población general española, después del cáncer de próstata y mama. Respecto a la mortalidad, en el año 2012 fue

la segunda causa de muerte por cáncer tanto en los hombres, con 8.742 muertes, (seguido del cáncer de pulmón), como en las mujeres, con 5.985 fallecimientos (seguido del cáncer de mama). En Cataluña, el CCR supone el tercero en frecuencia en los hombres, y el segundo en las mujeres, con 2.292 fallecimientos debidos a CCR en el año 2009 según datos del Instituto Nacional de Estadística (3). En comparación con datos europeos, en Cataluña la incidencia de CCR es elevada, sobre todo en hombres, aunque la mortalidad ha tenido una tendencia estable o a disminuir en los últimos años, en ambos sexos (3). La diferencia entre ambos sexos no tiene una explicación clara pero ya ha sido observada en otros países, y es un factor que puede contribuir a explicar el impacto de las terapias hormonales o de la anticoncepción hormonal que podrían tener un papel protector en el desarrollo de CCR.

La incidencia del CCR varía en función de la edad y se incrementa a partir de los 50 años. La edad media de presentación del CCR en España es alrededor de los 70 años, con un predominio del sexo masculino en proporción de 1,5:1. En Cataluña este ratio es de 1.7:1. Se localiza más frecuentemente en colon distal, y aproximadamente el 27% de los tumores tiene una localización proximal al ángulo hepático (4).

La supervivencia media del CCR en España es similar a la del resto de países europeos, con una estimación a los 5 años del 54,7% para el cáncer de colon y del 50,2% para el de recto (1). El pronóstico de la enfermedad depende del estadiaje en el momento del diagnóstico, de manera que cuando el tumor está localizado la supervivencia puede ser del 95-100% y disminuir hasta el 5-15% cuando se trata de una enfermedad metastática (5). La tendencia a la estabilidad en cuanto a la supervivencia puede deberse no tan solo a la mejora terapéutica, sino en parte también al avance en el diagnóstico precoz. Las mejoras en el tratamiento del CCR incluyen la extensión del acceso a unidades de endoscopia, así como cambios en el tratamiento, como la escisión completa del mesorrecto, la quimioterapia adyuvante o la radioterapia y quimioterapia preoperatorias en el cáncer de recto, que han contribuido a mejorar el pronóstico de estos pacientes (3).

6.1.2 Etiología y lesiones premalignas

La etiología del CCR implica un conjunto de factores genéticos y ambientales. La mayoría de tumores son esporádicos (70-80%), y una pequeña proporción de casos son debidos a formas hereditarias, como el Síndrome de Lynch o poliposis hereditarias en un 3-5% de casos (6). Hasta en un 20-25% de casos existe uno o más antecedentes familiares de CCR, sospechándose cierto componente hereditario, lo que se conoce como CCR familiar. El grupo de CCR familiar constituye un grupo heterogéneo de individuos en los que el mecanismo molecular subyacente no está bien establecido, pero se postula que la predisposición al CCR pueda deberse a alteraciones genéticas comunes de baja penetrancia (7).

El CCR es el paradigma del valor de la historia natural en el proceso de carcinogénesis. Se sabe que la mayoría de CCR esporádicos deriva de una lesión precursora. Se estima que en el 95% de los casos se originan a partir de adenomas preexistentes, que progresan a adenomas avanzados, que es la lesión objetivo básico de los programas de cribado del CCR, antes de que se desarrolle el cáncer. Se estima que la progresión de estas lesiones premalignas hasta alcanzar el estado de CCR es de más de 10-15 años, lo que abre un amplio abanico de tiempo para su detección y tratamiento que generalmente es la resección por vía endoscópica. En este sentido, ya los estudios iniciales del National Polyp Study confirmaron la utilidad de la colonoscopia con polipectomía en la disminución de la incidencia de CCR (8). Posteriormente, se corroboró su beneficio en la reducción de la mortalidad por CCR de hasta un 53% (OR 0.47 IC 95% 0.26-0.80) (9).

El CCR esporádico es la consecuencia de una cadena de eventos genéticos a partir de una célula madre colónica normal, que debido a la sobreactivación de la señalización de Wnt forma un foco de cripta aberrante (FCA) displásico y a través de la quiescencia con una mutación APC estará preparado para avanzar hacia un adenoma y posteriormente carcinoma. Inicialmente las lesiones son benignas y pueden transcurrir muchos años hasta que se produzca la progresión dependiendo de la vía genética que los pólipos adenomatosos sigan.

Los pólipos adenomatosos derivan del epitelio glandular del intestino. Los adenomas comienzan a partir de una mutación somática del gen supresor APC. En un proceso de crecimiento gradual que se produce durante años, se producen alteraciones genéticas adicionales de oncogenes y genes supresores tumorales involucrados. La acumulación de mutaciones genéticas en conformidad con inestabilidad cromosómica, desplaza el revestimiento intestinal normal hacia la formación de un pólipo

adenomatoso, pasando posteriormente a adenoma de alto grado y finalmente a un carcinoma.

En relación a las vías moleculares de carcinogénesis del CCR, además de la clásica o vía de inestabilidad cromosómica, en los últimos años se han identificado otras vías moleculares de carcinogénesis, la vía de inestabilidad de microsatélites, cuyo paradigma es el síndrome de Lynch, y la vía de fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) o vía serrada, que se caracteriza por la hipermetilación de regiones específicas del ADN cercano a genes promotores (10). Por otra parte, se han descrito características genéticas que han permitido demostrar cuatro tipos de alteraciones moleculares: mutaciones en el gen *BRAF*, mutaciones en el gen *KRAS*, inestabilidad de microsatélites (MSI) e hipermetilación de islas CpG o fenotipo metilador (CIMP) (11).

Se han definido tres grupos de riesgo de presentar CCR, en base a la edad y los antecedentes familiares y/o personales de neoplasias colorrectales (adenomas y/o cáncer). Los individuos sin antecedentes familiares de neoplasias colorrectales y de edad inferior a 50 años son considerados de bajo riesgo. Los individuos mayores de 50 años sin otros antecedentes familiares de adenomas y/o CCR o patologías que incrementan el riesgo de CCR, se consideran de riesgo medio. Este grupo corresponde a la población diana de los programas de cribado poblacional de CCR ya que es en este grupo de la población en el que el CCR es más frecuente llegando al 75% de los casos. Finalmente, los individuos con antecedentes familiares y/o personales de adenomas y/o CCR se consideran de alto riesgo. La historia familiar de CCR que no es atribuible a ningún síndrome hereditario conocido es un factor de riesgo bien establecido, con un aumento promedio de 2 a 4 veces en el riesgo de CCR en comparación con los que no tienen antecedentes familiares. Dentro del grupo de alto riesgo también estarían los individuos con síndromes hereditarios bien establecidos como el síndrome de Lynch o la poliposis adenomatosa familiar (6).

En un reciente metaanálisis se ha observado una prevalencia de adenomas y adenomas avanzados (AA) en población de riesgo medio del 22 al 58.2% y del 2.5 al 9.7% respectivamente (12). La prevalencia de CCR y AA, o ambas lesiones de forma conjunta (NA), se asocia con el género masculino y con la edad avanzada (13,14). La prevalencia de AA y CCR es mayor en los hombres que en las mujeres (8,0% vs 4,3% para AA, 1,4% vs 0,6% para CCR, respectivamente). Un estudio reciente llevado a cabo en Austria y que incluyó a 44.350 individuos que participaron en cribado, demostró que la prevalencia de AA, así como el número necesario de endoscopiar

para detectar un caso de AA, era similar entre hombres de edades entre 45-49 años y mujeres entre 55-59 años (14). A pesar de esta diferencia en base a la edad y el sexo, en la actualidad no hay recomendación de adaptar el cribado de CCR según edad o sexo (13).

En los últimos años se ha descrito la llamada vía serrada de carcinogénesis del CCR, donde la lesión precursora es el pólipo serrado. Esta vía se considera responsable de alrededor de un 15% de los CCR esporádicos particularmente del colon derecho y puede ser un elemento clave de los CCR de intervalo (15,16). Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de lesiones que se caracterizan por el aspecto en diente de sierra de las criptas de su epitelio. Se clasifican según su histología en pólipos hiperplásicos (PH), pólipos sésiles serrados (SSA/Ps) y adenomas serrados tradicionales (TSAs) (17,18). A su vez, los PH se dividen en microvesiculares (MVHP), PH con células de Globet (GCHP), y PH pobres en mucina (MPHP).

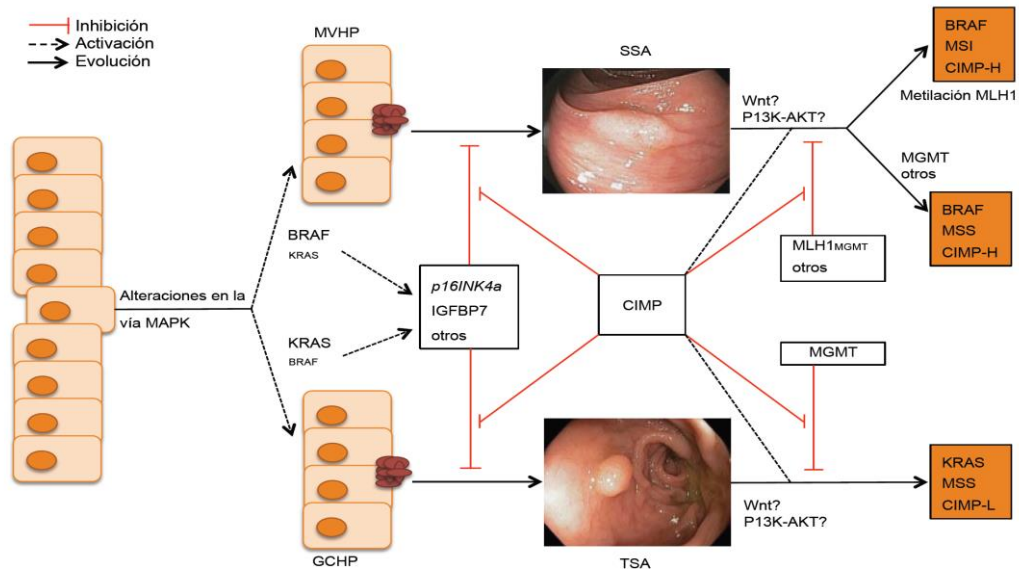
La mayoría de pólipos serrados son hiperplásicos (70-95%), y se trata de lesiones milimétricas localizadas en el recto-sigma, donde son considerados inofensivos o sin potencial de malignización (50,51). Las lesiones sésiles serradas son difíciles de detectar endoscópicamente, puesto que su superficie suele ser parecida a la de la mucosa circundante, y a menudo están cubiertos por moco o burbujas. Los SSA/P suponen un 5-25% de los pólipos serrados y se encuentran mayoritariamente en el colon proximal (19,20). Sin embargo, estos pólipos pueden ser planos o sésiles y no suelen ser mayores de 5 mm. Finalmente, los TSA son mucho menos frecuentes, alrededor de 1% de todos los pólipos, y aunque a menudo se describen como pediculados, también pueden ser lesiones planas del colon.

Como se ha comentado anteriormente, los pólipos serrados son considerados uno de los elementos claves implicados en el cáncer de intervalo (aquel que se diagnostica tras una prueba de cribado negativa y antes de la siguiente recomendada). Esta afirmación se basa en el hecho de que diversos estudios han demostrado que lesiones benignas serradas y CCR con fenotipo CIMP-H comparten características moleculares (19). Recientemente, se ha revisado la patogénesis molecular de la vía serrada y se han sugerido diferentes vías principales de carcinogénesis (figura 1). Se ha sugerido que los pólipos hiperplásicos (PH) de tipo microvesicular (MVHP) evoluciona a SSA/P sin displasia y posteriormente con displasia y cáncer. Además se considera que una vez se adquiere la displasia, la progresión a cáncer se acelera en comparación a la vía clásica adenoma-carcinoma. El CCR derivado de la progresión de los pólipos serrados se considera que provienen de la progresión de los SSA/P, y se caracterizan por tener

mutación en *BRAF* y un alto grado de metilación de islas CpG (CIMP-H). Por el contrario, los tumores que derivan de los TSA y a su vez del subtipo de pólipos hiperplásicos de células de Globet (GCHP) se caracterizan por tener mutación en el oncogen *KRAS*. Hasta el 30% de cánceres de intervalo se han atribuido a la vía serrada, enfatizando la importancia de la detección de estas lesiones.

Un estudio reciente mostró que los SSA/P a menudo son menores de 6 mm y pueden tener un alto grado de displasia. El tamaño pequeño junto con su morfología plana puede llevar a una mayor dificultad en la identificación y resección de estas lesiones (21).

Figura 1. Vía serrada de carcinogénesis de CCR. Adaptado de Murcia O et al (11).



Las tasas de detección de los pólipos serrados puede variar entre los distintos endoscopistas, y esto indica que estas lesiones podrían estar infradiagnosticadas y que su detección es operador-dependiente. Se han identificado distintos factores que pueden afectar a la tasa de detección de pólipos serrados, como la tasa de intubación cecal, el tiempo de retirada, la limpieza del colon, el ángulo de visión, la definición del colonoscopia, el horario de la colonoscopia, o el uso de agentes antiespasmódicos (22-25). El desarrollo de técnicas auxiliares endoscópicas como los endoscopios de alta definición, la cromoendoscopia pancolónica, el narrow band imaging, los sistemas

de ultramagnificación y la endomicroscopia confocal permiten por un lado, una mejor detección de estas lesiones serradas y además elegir la técnica adecuada para una resección completa. Por otro lado, si con estas técnicas somos capaces de identificar el tipo histológico de pequeños PH podría permitir no resecar las lesiones hiperplásicas de pequeño tamaño, o resecar y no enviar a anatomía patológica, lo que reduciría costes y trabajo sin un aumento del riesgo de malignización. En este sentido, la endoscopia de alta resolución, la cromoendoscopia y el narrow band imaging pueden ayudar a identificar el patrón de criptas, ayudando a diferenciar los PH de otros tipos de pólipos. A pesar de que algunos estudios han demostrado un aumento significativo en la tasa de detección global de lesiones polipoides y adenomas planos así como de lesiones serradas al comparar cromoendoscopia con colonoscopia convencional, en un estudio retrospectivo de Kahi y cols. no se observaron diferencias en la detección de pólipos serrados proximales al comparar cromoendoscopia y colonoscopia de alta definición. (17.6% vs 21.9%; $p=0.34$) (22). Asimismo, un reciente metaanálisis que evaluaba diferentes técnicas endoscópicas en el diagnóstico de SSA/P y que incluyó 13 estudios (26) observó una mejor sensibilidad para la detección de SSA/P con NBI respecto luz blanca (79% vs 75%), pero no con otras técnicas. Por otro lado, se ha propuesto alguna clasificación que puede ayudar a diferenciar adenomas, HP y SSA/P, como es la clasificación WASP (27).

Existe variación en la prevalencia descrita de los pólipos serrados dependiendo de la metodología del estudio, la inclusión de pacientes con alto riesgo de CCR, la tecnología endoscópica y la definición de pólipos serrados. Un reciente estudio prospectivo multicéntrico europeo ha observado una prevalencia de pólipos serrados en colonoscopias de cribado variable en los diferentes países europeos. De hecho, en siete cohortes de 5 países europeos, la prevalencia de pólipos serrados ha variado entre 14.1%-27.2% (media 19.5%), y de SSA/P entre 2.2-8.2% (media 4.1%). Finalmente, la prevalencia observada de SSA/P con displasia y de TSA fue del 0.2-1.5% (media 0.5%) y 0.1-0.8% (media 0.8%), respectivamente (28). Esta variación se ha considerado consecuencia de las dificultades en su detección endoscópica, y las dificultades de clasificación de los diferentes tipos de pólipos serrados. Sí que se ha demostrado una fuerte correlación entre la tasa de detección de adenomas y la tasa de detección de pólipos serrados proximales, de manera que una tasa de detección de adenomas en los hombres del 25% y en las mujeres del 15% se corresponden con una tasa de detección de pólipos serrados proximales del 4,5%.

Teniendo en cuenta que la mayoría de pólipos serrados detectados corresponden a los PH distales (70-95%), diferentes estudios han evaluado la prevalencia de pólipos

serrados proximales y de pólipos serrados grandes (PSG), definidos como aquellos mayores de 10 mm. En un estudio paneuropeo reciente, la prevalencia de pólipos serrados proximales y de PSG, fue del 1.5-6.9% (media 3.3%) y de 0.5-1.4% (media 1.1%), respectivamente (28). Estudios previos observaron una prevalencia de pólipos serrados proximales y de PSG del 7.9% y del 1.4-2.3% (20,24,30). Como ya se ha comentado anteriormente, la prevalencia de pólipos serrados proximales es operador y centro-dependiente, habiéndose reportado tasas de detección en diferentes áreas de entre 2.8 al 13% (22, 30, 31, 32). Concretamente, un estudio americano observó un amplio rango de detección entre endoscopistas del 1-18% en colonoscopias de cribado, y un estudio holandés, un rango de detección del 6-22% (24,30). Finalmente, en endoscopistas con altas tasas de detección y con patólogos experimentados, las tasas de detección reportadas han sido del 8.1% en colonoscopias de cribado (31).

El riesgo de CCR es variable entre individuos con pólipos serrados, dependiendo del número, tamaño y características histológicas de los pólipos (15). En un extremo de la balanza nos encontramos a pacientes con PH distales que no presentan ningún riesgo de desarrollar CCR (33). En el otro extremo, tenemos a los pacientes con criterios clínicos del Síndrome de Poliposis Serrada (SPS), definida por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: al menos 5 pólipos serrados proximales al colon sigmoide, dos de ellos mayores de 1 cm, la presencia de un pólipo serrado proximal al sigma en un familiar de primer grado afecto de SPS y finalmente, la presencia de un número igual o superior a 20 pólipos serrados distribuidos a lo largo del colon. Clásicamente, a estos pacientes se les recomendaba la práctica de una colonoscopia anual en unidades especializadas, por el incremento del riesgo de CCR durante su vida, estimado en un 20-50%, especialmente aquellos que tienen múltiples PSG (34). Recientemente se ha reportado la incidencia de CCR en dos cohortes de pacientes con SPS, una cohorte española (35) y una holandesa (36). La inclusión en ambas series de pacientes sintomáticos, explica la elevada prevalencia de CCR de 16-29% indicando una demora en el diagnóstico de SPS hasta el momento del diagnóstico de CCR. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas asociadas al riesgo de desarrollar CCR fueron consistentes con los actuales conocimientos moleculares de progresión de los pólipos serrados. De forma global, el riesgo de CCR se asoció con la presencia de displasia, la localización proximal y su multiplicidad. En ambos estudios, un número sustancial de pacientes entró en un programa intensivo de vigilancia endoscópica con resección de todas las lesiones colónicas y necesidad de cirugía en un 30% de los casos de SPS. No obstante, el riesgo de CCR a los 5 años en ambas

cohortes fue del 1.5-1%, inferior al esperado, representando un incremento 4 veces superior a la población general, hecho que indica que los pacientes con SPS seguidos en unidades especializadas tienen un riesgo bajo de desarrollar CCR si el síndrome se diagnostica de forma precoz y se realiza un seguimiento adecuado (37).

Finalmente, entre ambos extremos, nos encontramos con pacientes con diferentes pólipos serrados que no cumplen criterios de SPS. No existen suficientes estudios prospectivos longitudinales para determinar el riesgo de CCR en este grupo de individuos. De hecho, en la actualidad, existen guías de seguimiento de estos pacientes publicadas por diferentes sociedades científicas (38-40, 46,48).

Al igual que en los pacientes con SPS, varios estudios recientes han evaluado la relevancia de pólipos serrados proximales y grandes (≥ 10 mm) (PSG) en pacientes que no cumplen criterios de SPS y la relación que tienen estos pólipos con el CCR (20,29,41). Los estudios han demostrado que presentar un PSG es un predictor independiente de neoplasia avanzada sincrónica (20,29) y CCR (41). Además, un estudio demostró relación entre la detección de pólipos serrados proximales sin displasia y un riesgo mayor de neoplasia de intervalo durante el seguimiento (42). Recientemente se han publicado nuevas evidencias en relación al potencial riesgo de los pacientes con PSG. Un estudio reciente de cohortes noruego (The Norwegian CRC Prevention Trial) ha observado que los pacientes con PSG

en comparación con los pacientes no invitados a cribado y respecto a los pacientes sin pólipos en la sigmoidoscopia presentaban un riesgo incrementado de desarrollar CCR (HR: 2.5, IC 95% 0.8-7.7 y 4,2, IC 95% 1.13-13.3, respectivamente), equivalente a los pacientes con adenoma avanzado (43). Además, un estudio de base poblacional ha observado que la presencia de un SSA/P se asocia a un incremento sustancial de CCR respecto a los pacientes sin estas lesiones. Este riesgo de CCR es particularmente alto en los pacientes con SSA/P con displasia (OR 4.76, IC 95% 2.59-8.73), en mujeres (OR 5.05, IC 95% 3.05-8.73) y para los pacientes con SSA/P de localización proximal, siendo este último criterio el de mayor riesgo (OR 12.42, IC 95% 4.88-31.58) (44).

6.2 CRIBADO DEL CCR

6.2.1 Evidencia disponible sobre el cribado

El CCR se puede prevenir y las características de la enfermedad hacen que se cumplan los requisitos para ser tributaria de cribado.

- 1) Es un problema social frecuente y grave, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.
- 2) Su curso clínico es conocido y su estadio presintomático está definido.
- 3) Su tratamiento en el estadio presintomático disminuye la mortalidad o sus complicaciones respecto a su tratamiento cuando es sintomático.
- 4) Se dispone de pruebas de cribado, seguras, fáciles de realizar, con alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo, bien aceptadas por los profesionales y pacientes y con buena relación coste efectividad.

Existen numerosos factores ambientales y de estilo de vida asociados a un riesgo mayor de CCR, y aunque su relación ha sido demostrada en numerosos estudios observacionales, la causa de esta asociación no queda clara. Entre ellos está la obesidad, la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina, el consumo de carne roja y carne procesada, el consumo de tabaco, el consumo moderado o grave de alcohol, la colecistectomía previa o la terapia antiandrogénica. También existen factores que se han asociado a un efecto protector del CCR, como la práctica de actividad física, factores dietéticos como la fibra, el almidón resistente, el pescado o el ajo, suplementos vitamínicos como el ácido fólico y el folato, el calcio, la vitamina D, y algunos fármacos como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos, las estatinas, antioxidantes o la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas.

La evidencia disponible indica que las intervenciones de prevención primaria en el CCR como son la dieta y los cambios en el estilo de vida pueden incidir en las etapas del desarrollo de las neoplasias de colon.

Las medidas de prevención primaria para el CCR se basan en actuar evitando los factores que incrementan el riesgo del CCR. Como medidas higiénico-dietéticas para evitar el sobrepeso, realizar ejercicio físico, minimizar el consumo de carne roja, procesada y alcohol, y evitar el consumo de tabaco.

La prevención secundaria del CCR consiste en la realización de exploraciones diagnósticas en individuos asintomáticos. El cribado es definido por la Organización Mundial de la Salud como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas,

exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”. El objetivo del cribado es disminuir la incidencia, mediante la detección y resección de lesiones precursoras del cáncer y reducir la mortalidad por CCR gracias a la detección del cáncer en un estadio precoz y por tanto con mayor posibilidad de tratamiento curativo. Puesto que el cribado se dirige a población “sana”, los requisitos éticos que debe cumplir un programa de cribado son más estrictos que los exigibles a las pruebas diagnósticas que se aplican cuando la población reclama atención médica secundaria a un problema de salud; ya que el hecho de que el uso de pruebas diagnósticas no está exento de riesgos y efectos colaterales que en el caso del cribado son completamente prevenibles. A los riesgos derivados del uso de pruebas diagnósticas hay que añadir los secundarios a los tratamientos aplicados cuando el resultado del cribado es un falso positivo.

En la actualidad, tanto las directrices del Consejo de la Unión Europea, como de las Estrategias en Cáncer en España y los Planes de Salud Oncológicos de las Comunidades Autónomas, recomiendan la aplicación de un programa de cribado poblacional de CCR en hombres y mujeres de 50 a 69-74 años y sin otro factor de riesgo, y por tanto, considerados como población de riesgo medio. La técnica de cribado idealmente debería tener alta sensibilidad para la detección de adenomas y CCR, alta especificidad para evitar los falsos positivos, y ser aceptadas por la población en cuanto a seguridad, confort y accesibilidad.

En la actualidad, las técnicas del cribado en población de riesgo medio se dividen en dos grandes grupos, el análisis de las heces y los métodos estructurales. El análisis de las heces o método fecal, tiene como objetivo la detección de CCR a partir de la detección del sangrado tumoral a través de la realización de una prueba que detecta ya sea la sangre oculta en heces, tanto el test químico basado en guaiaco (TSOHg), como el test inmunológico (TSOHi), o bien test basados en la detección de DNA fecal exfoliado. Los métodos estructurales van destinados a detectar no sólo el CCR sino también su lesión precursora, el adenoma o pólipo colorrectal. Los métodos estructurales son la sigmoidoscopia, la colonoscopia, la colonografía-TC o la cápsula de colon (52).

Existe evidencia de que el cribado del CCR es efectivo y coste efectivo en población de riesgo medio (53). Disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que demuestran una disminución en la incidencia y mortalidad por CCR utilizando test de sangre oculta en heces basado en guaiaco (tabla 1) y la sigmoidoscopia (tabla 2).

Tabla 1. Estudios de eficacia del test de sangre oculta en heces método guaiaco en la mortalidad por CCR (54,55,65,66).

Estudio	Cribado n/N	Control n/N	Odds Ratio (IC 95%)
Funen 2004	362/30967	431/30966	0.84 (0.73-0.96)
Goteborg 2005	252/34144	300/34164	0.84 (0.71-0.99)
Minnesota 1999	269/31157	177/15394	0.75 (0.62-0.91)
Nottingham 2002	593/76466	684/76384	0.86 (0.77-0.97)
Total (IC 95%)	172734	156908	0.84 (0.78-0.90)

n: número de casos de CCR. N: total.

Tabla 2. Estudios de eficacia de la sigmoidoscopia en la mortalidad por CCR (56-60).

Características	Shoen 2012	Segnan 2011	Atkin 2010	Hoff 2009	Thiis- Evenien 1999
Cribado	Sigmoidoscopia basal, posterior cribado a los 3-5 años	Unica sigmoidoscopia y polipectomía. Colonoscopia completa según hallazgos	Unica sigmoidoscopia y polipectomía. Colonoscopia completa según hallazgos	Sigmoidoscopia +/- test sangre oculta heces. Colonoscopia completa si pólipos adenomatosos o >10 mm.	Sigmoidoscopia. Colonoscopia si pólipos.
Duración seguimiento	11.9 años	10.5 años para incidencia 11.4 para mortalidad	11.2 años	7 años para incidencia, 6 para mortalidad.	13 años
Efecto en mortalidad por CCR	Reducción 26% (IC 95% 0.63-0.87)	Reducción no significativa 22% (IC 95% 0.56-1.08)	Reducción 31% (IC 95% 0.59-0.82)	Reducción no significativa 27% (IC 95% 0.47-1.13)	Reducción no significativa 33% (IC 95% 0.03-3.19)
Efecto en incidencia CCR	Reducción 21% (IC 95% 0.72-0.85)	Reducción 18% (IC 95% 0.69-0.96)	Reducción 23% (IC 95% 0.70-0.84)	No diferencias	Reducción 80% (IC 95% 0.03-0.95)

No existen ensayos clínicos randomizados aleatorizados que hayan evaluado la efectividad de la colonoscopia en la incidencia y mortalidad por CCR, y en este caso la evidencia para su recomendación proviene de datos indirectos basados en el papel protector de la sigmoidoscopia y de múltiples estudios observacionales, de cohortes y de caso-control (122-127).

No obstante, a día de hoy, no disponemos de datos publicados para determinar cuál es la mejor estrategia y la edad óptima de inicio y fin del cribado, pues las diferentes estrategias de cribado, fundamentalmente el TSOHi y la colonoscopia, no se han comparado directamente en el marco de estudios clínicos poblacionales aleatorizados. En los próximos años, dispondremos de los datos de 4 estudios poblacionales destinados a comparar directamente las dos principales estrategias de cribado mencionadas anteriormente (61, 62, clinicaltrials.gov).

Tabla 3. Estudios en marcha para comparar estrategias.

	Edad	Colonoscopia vs	Tamaño muestral	Seguimiento	Fin
COLONPREV	50-69	FIT 75 ng/ml bianual	55.000 (1:1)	10 años	2019
NORDICC	55-64	Manejo habitual	66.000 (1:2)	15 años	2025
CONFIRM	50-75	FIT 100 ng/ml anual	50.000 (1:1)	10 años	2025
SCREESCO	59-62	FIT 1 y 3 años	20:60:120 (EDB:FIT:control)	15 años	2030

En la actualidad disponemos de los datos de la primera ronda del estudio ColonPrev (ver más adelante).

A la hora de elegir una técnica de cribado, hay que tener en cuenta numerosos factores, en primer lugar su eficacia, las características de la prueba, las dificultades que comporta, las complicaciones derivadas, el seguimiento y la calidad del

tratamiento, y finalmente, y muy importante, el coste de su aplicación en programas de cribado poblacional. Es fundamental una buena adherencia al programa de cribado, ya que se ha visto en los estudios de TSOHg que hay lesiones que se detectan en rondas consecutivas, probablemente debido a que las lesiones pueden sangrar de forma intermitente, y también porque pueden desarrollarse nuevas lesiones de crecimiento rápido.

En la actualidad, la mayoría de programas de cribado poblacional se basan en el test de sangre oculta en heces realizado de forma anual o bienal, la sigmoidoscopia y la colonoscopia cada 5-10 años.

A nivel europeo, se están aplicando diferentes estrategias de cribado, la mayoría de ellas basadas en el TSOHi. En España, el cribado comenzó en el año 2000 con un programa piloto en L'Hospitalet de Llobregat basado en el TSOHg, seguido en 2005 de un estudio piloto en la Comunidad Valenciana y posteriormente en Murcia. Posteriormente, en 2008 y 2009 se fueron aprobando en el País Vasco, Cantabria, Canarias, Castilla y León y La Rioja, así como en Cataluña en dos áreas de Barcelona (63). En España se recomienda el TSOHi, según consenso, y en caso de ser positivo, realizar una colonoscopia. Actualmente se encuentra en proceso de expansión y se está implementando en otras áreas. Disponemos de resultados publicados sobre la primera ronda del cribado en Barcelona, satisfactorios y concordantes con otros programas europeos, en la que hubo 197795 personas tributarias de cribado en el área y se obtuvo una tasa de participación del 43.6%, más elevada en las mujeres y en los mayores de 60 años, y una tasa de positividad del 6,2% (63). En la actualidad, algunas zonas del área de Barcelona se encuentran ya en la cuarta ronda de cribado. A día de hoy, disponemos de los datos definitivos de la segunda ronda de cribado en aquellas áreas que iniciaron el cribado en 2009. En esta segunda ronda, la participación aumentó hasta un 48% y la tasa de positividad del test disminuyó a 5.2% (www.prevenciacolonbcn.org). Globalmente, se ha observado en la segunda ronda de cribado una disminución del CCR (3.3% y 2.0%, en primera y segunda ronda, respectivamente), y de los adenomas de alto riesgo (21.3% y 15.1%, en primera y segunda ronda, respectivamente).

Finalmente, la prevención terciaria va dirigida a minimizar el impacto de las lesiones ya establecidas e implica la vigilancia tras la resección de CCR o adenomas para detectar posibles lesiones metacrónicas en fase precoz.

6.2.2 Test de sangre oculta en heces (TSOH)

Como se ha comentado anteriormente, se ha demostrado que el cribado de CCR mediante la detección de hemoglobina en heces utilizando un test fecal es efectivo y se basan en que una lesión neoplásica en el colon puede producir sangrado digestivo.

Clásicamente, se utilizaba el TSOHg, que se basa en la detección del grupo hemo de la hemoglobina mediante reacción peroxidasa. La efectividad en la reducción de la mortalidad por CCR se recoge en un metaanálisis reciente (64) de cuatro ensayos clínicos randomizados y aleatorizados en los que incluyeron a 313180 individuos y que demuestran una reducción en la mortalidad específica por CCR del 18% (RR 0.82, IC 0.73-0.92) en un seguimiento medio de 18,25 años (66-69). El NNS (número necesario de cribar) para prevenir una muerte por CCR fue de 377 (95% IC 249-887). En el caso de cribado con TSOHg bienal la reducción en la mortalidad de CCR comparada con la del grupo control fue del 13% (RR 0.87; 95% IC, 0.82-0.92). El TSOHg es no invasivo, simple, barato y efectivo en reducir la mortalidad por CCR, pero sin embargo presenta numerosas limitaciones debidas a su baja sensibilidad y aceptación. Es bien conocido que existen diversos factores que pueden interferir en el resultado, como factores dietéticos (mioglobina de la carne roja, peroxidases de plantas, etc) y farmacológicos (como la vitamina C, antiinflamatorios, etc). Además tiene otras limitaciones como su lectura subjetiva y no automatizada que en conjunto hacen que no sea el más idóneo en contexto de un programa poblacional de cribado.

Existen otros tests de guaiaco de alta sensibilidad (la hidratación de la muestra mejora la detección de hemo) que mejoran la capacidad para la detección de CCR que aumenta hasta el doble, pero a costa de una especificidad pobre conllevando altas necesidades de endoscopia.

En la actualidad, la mayoría de programas de cribado de CCR utilizan el test inmunológico (TSOHi). Este test se basa en la detección de globina humana mediante la detección de anticuerpos específicos, monoclonales o policlonales, y es por tanto más específica para la detección de sangrado digestivo procedente del tracto digestivo bajo. Un grupo de expertos mundiales ha consensuado que el nombre más adecuado sea FIT (fecal immunochemical test) para evitar confusión con los test basados en guaiaco (69).

Generalmente es una técnica con capacidad para detectar concentraciones bajas de globina, y no hay factores conocidos que interfieran en el resultado, por lo que no es necesario realizar restricciones dietéticas ni farmacológicas durante los días previos.

La globina es susceptible de degradación, bien sea endógena o microbiana, por lo que el tiempo hasta su degradación es fundamental. El TSOHi depende de una reacción entre la globina y el anticuerpo específico, por lo que son necesarios buffers con el objetivo de estabilizar la hemoglobina y minimizar su degradación en el tiempo que transcurre entre la recogida y el análisis. La temperatura también puede influir en la degradación, y de hecho en algunos estudios se ha observado un descenso en la tasa de positividad en los meses de verano (70). Respecto al tiempo entre la recogida y el análisis existe cierta controversia y no queda bien establecido cuánto tiempo puede pasar sin que la hemoglobina se degrade. Además, se ha demostrado que existen algunas diferencias entre diferentes kits de TSOHi, siendo necesario estandarizar metodología para poder ser comparables. De hecho, un estudio reciente realizado en Taiwan mostró diferencias en cuanto a tasas de positividad y detección utilizando diferentes kits de TSOHi con un mismo punto de corte (71). Otra de las grandes ventajas de los test de SOHi, como se discutirá más adelante, es que su lectura es automatizada y cuantitativa, lo que permite predefinir el nivel de positividad del test. En este sentido, no existe un punto de corte universal para definir la positividad del test, y en la mayoría de las ocasiones el punto de corte viene definido por la disponibilidad de recursos endoscópicos. Es decir, si disminuimos el punto de corte, la tasa de test positivos aumentará y por tanto, serán necesarias un mayor número de colonoscopias a efectuar. Por el contrario, aumentar el punto de corte implica menor cifra de resultados positivos y menor número de endoscopias a efectuar.

Como hemos comentado anteriormente, en la actualidad no hay ningún ensayo controlado que haya demostrado superioridad del TSOHi respecto al TSOHg o respecto a no cribado en términos de mortalidad por CCR pero sí un estudio observacional donde se muestra una reducción en la mortalidad por CCR en regiones donde se introdujo tempranamente el cribado de CCR mediante TSOHi respecto a zonas donde este cribado se implantó tardíamente (72).

Los expertos han definido criterios para validar una prueba de cribado en ausencia de ensayos controlados, que son:

- 1) que sea comparable (sensibilidad y especificidad) para la detección de CCR y adenomas,
- 2) aceptado por los pacientes,
- 3) tasas de complicaciones y costes similares o menores.

El TSOHi cumple estos requisitos, ya que tiene mayor sensibilidad y mayor detección de lesiones precursoras de CCR, mejora la participación y es coste-efectivo, por tanto, es muy probable que tenga un efecto importante en la incidencia y mortalidad por CCR.

A pesar de que se ha demostrado que el cribado mediante TSOHi es más efectivo y coste efectivo en comparación con el cribado mediante TSOHg, habitualmente, este test, por su mayor especificidad, puede requerir mayor número de colonoscopias. En este sentido, los TSOHi cuantitativos permiten ajustar el punto de corte a los recursos endoscópicos de cada población y se ha demostrado que incluso aumentando el punto de corte del TSOHi continúa siendo más coste-efectivo que el TSOHg (73).

Diversos estudios han demostrado que el TSOHi es superior a otros tests, no sólo por una mayor tasa de detección, un diagnóstico más precoz del CCR (104), mayor especificidad, sino también porque tiene unas ventajas (análisis automatizado, facilidad de aplicación, necesidad de única muestra fecal, sin restricciones dietéticas ni farmacológicas) que hacen que tenga una mejor participación y adherencia al cribado, factores que son esenciales en cualquier programa de cribado (74-80).

Un metaanálisis reciente que incluye 19 estudios ha observado una sensibilidad y especificidad del TSOHi para la detección de CCR del 79% (IC 95% 69-86%) y 94% (IC 95% 93-97%), respectivamente (79). En los estudios que han comparado un único test de TSOHg vs TSOHi han descrito un aumento absoluto en la sensibilidad para la detección de CCR que va desde un 31.7% hasta un 61,5% (75,78,81). En general, con el TSOHi es necesario un menor número de colonoscopias para detectar un caso de CCR aunque esto depende del punto de corte del TSOHi. En relación a la detección de adenomas avanzados, la lesión precursora del CCR, la sensibilidad del TSOHi para la detección de adenoma avanzado depende del test y el punto de corte utilizado. Un estudio que comparaba resultados de 6 TSOHi cualitativos observó una sensibilidad global del 25% para la detección de adenoma avanzado. Un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados que comparaba TSOHg vs TSOHi demostró que el TSOHi tiene mayor tasa de detección de CCR y también de adenoma avanzado (RR 2.28, IC 95% 1.68-3.10) (82), lo que sugiere que a diferencia de la mayoría de estudios basados en el TSOHg, donde se ha demostrado un claro efecto en la mortalidad por CCR, también tenga un impacto en la incidencia de CCR.

Respecto a la participación, que es otro factor clave en el cribado, disponemos de estudios que han demostrado una mayor participación con el TSOHi respecto al TSOHg en población de riesgo medio con un incremento absoluto en la participación

de entre el 5,4% hasta el 16,2% (77, 83-87). En un metaanálisis que comparaba TSOHi con TSOHg se demostró una mejor participación del TSOHi (RR: 1.16, IC 95% 1.03-1.3). En estos estudios se atribuye la mejor participación por un lado al menor número de muestras requeridas, por otro a la ausencia de restricciones dietéticas ni farmacológicas y por otro a la forma de recogida muestral (mejor aceptado ya que reduce el contacto con las heces) (88).

Existen diferentes tipos de TSOHi, los cualitativos (resultado positivo o negativo), y los cuantitativos, que proporcionan un valor numérico de hemoglobina fecal. Los test cualitativos habitualmente están prediseñados para usarse fuera del laboratorio, sólo el fabricante puede ajustar las condiciones para detectar la globina, y requieren práctica para la interpretación visual del resultado con lo que existe variabilidad interobservador. Los test cuantitativos utilizan análisis inmunturbidimétrico y proporcionan una medida semicuantitativa de la globina en heces en una solución buffer (positivo a partir de un punto de corte).

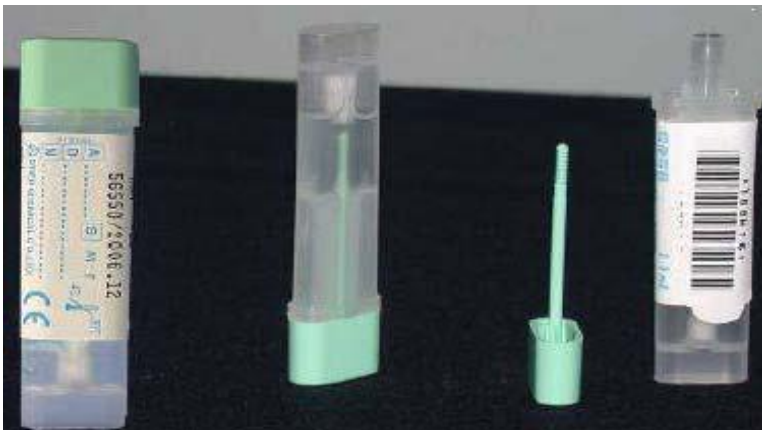


Imagen de ejemplo de TSOHi cuantitativo (OC-Sensor ®).

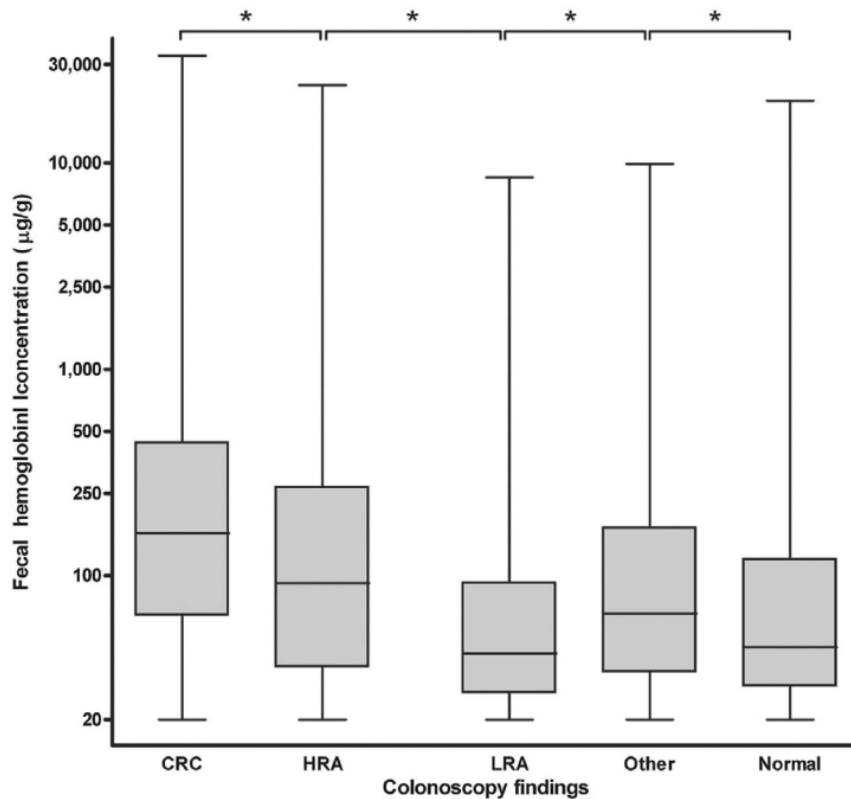
El TSOHi cuantitativo permite definir el punto de corte a partir del cual se indicará una colonoscopia, y esto permite la posibilidad de ajustarlo en función de una sensibilidad y especificidad deseada según las características de la población y de los recursos disponibles. En general, a medida que disminuimos el punto de corte, aumentará la sensibilidad y disminuirá la especificidad (79). En los programas de cribado europeos, el TSOHi se utiliza con diferentes puntos de corte (Colorectal cáncer screening: a global overview of existing programmes. 89). Además, estudios recientes han observado que algunos subgrupos tienen una tasas mayores de falsos positivos y

negativos del TSOHi. En este sentido, los resultados falsos positivos conllevan un mayor número de colonoscopias y consecuentemente de costes (107-109).

En relación a las unidades de medida, en los estudios iniciales los valores de hemoglobina fecal se habían cuantificado en nanogramos de hemoglobina en ml de buffer (ng Hb/ml buffer). Posteriormente, el uso de estas unidades ha sido criticado ya que puede variar en función del kit utilizado y limita la comparación entre kits. Por este motivo un grupo de expertos ha propuesto estandarizar las unidades y expresarlas en microgramos de hemoglobina por gramo de heces (ug Hb/g heces) (69).

Existen numerosos factores que pueden influir en la concentración de hemoglobina fecal, entre ellos, la edad y el sexo (90-92), en parte debido a que la prevalencia de neoplasia avanzada es diferente en función de edad y sexo. También la geografía y la situación socioeconómica se han relacionado con el valor de hemoglobina fecal (93), de manera que hay mayor tasa de positividad en regiones con mayor desventaja socioeconómica. Finalmente, se ha demostrado que el tipo de lesión colónica está relacionada con la concentración de hemoglobina fecal, de manera que cuanto más avanzada es la lesión, mayor concentración de hemoglobina fecal existe (94,106). Un estudio en el marco del cribado poblacional del área de Barcelona (94), demostró que un punto de corte mayor de 177 μg Hb/g de heces fue un factor de riesgo independiente de neoplasia avanzada tras ajustar por sexo y edad (figura). Tanto datos clínicos, edad y sexo, como los niveles de hemoglobina fecal han permitido desarrollar un score de riesgo para la detección de neoplasia avanzada y crear una herramienta de priorización de la colonoscopia (94,95,105).

Figura 2. Correlación entre valor cuantitativo del test SOHi y los hallazgos endoscópicos.



El punto de corte óptimo y el número de muestras elegidas dependen del objetivo (detección de CCR o de adenoma avanzado) y de los recursos disponibles en cada población. Respecto al número de muestras, se pueden recoger una o dos y establecer alguna de las siguientes estrategias: considerar 1) al menos una positiva de las dos 2) las dos positivas 3) la media de las dos muestras sobre un punto de corte predefinido.

Diversos estudios han analizado estas diferentes estrategias (96-98,110-113). En un estudio holandés que comparó realización de 1 vs 2 muestras se observó una participación similar, pero diferencias en cuanto a tasa de positividad, tasa de detección, y número de colonoscopias necesarias (96). Por el contrario, otro estudio holandés demostró que utilizando un diferente punto de corte del TSOHi, una muestra podría ser tan efectivo como el equivalente a dos muestras (97). Finalmente, otro estudio italiano analizó el impacto de diferentes estrategias con 1 vs 2 muestras y diferentes puntos de corte del TSOHi (16, 20 y 24 µg/g heces) sin objetivar una estrategia claramente superior (98).

Además, varios estudios han objetivado que el aumento del punto de corte tiene mayor impacto en la detección de adenoma avanzado que en la detección de CCR, sugiriendo aumentar el punto de corte en poblaciones con recursos limitados (99). En este sentido, se ha observado un mayor impacto en tasa de positividad al aumentar el punto de corte de 15 a 30 $\mu\text{g/g}$ heces que al aumentar de 30 a 40 $\mu\text{g/g}$ heces (100).

Respecto a la capacidad de detección del TSOHi en base a la localización de las lesiones, proximales o distales, existe controversia, ya que algunos estudios han mostrado una mayor sensibilidad del TSOHi para la detección de lesiones distales (101,102) mientras que otros han mostrado una sensibilidad similar para la detección de lesiones distales y proximales (103).

Además se ha sugerido la posibilidad de adaptar diferentes valores de positividad en los hombres y las mujeres (90,114). Algunos estudios muestran que las mujeres tienen más cáncer de intervalo tras un TSOHg o colonoscopia (115-117). Sin embargo, hasta ahora ningún estudio había evaluado el impacto de diferentes puntos de corte específicos en función de sexo y edad.

Aunque quedan aspectos por aclarar respecto al TSOHi, como el número de muestras, el punto de corte e intervalo óptimos, parece que los hallazgos sugieren la necesidad de establecer estrategias más personalizadas.

6.2.3 Técnicas endoscópicas

La sigmoidoscopia es una técnica que también ha demostrado, en estudios poblacionales multicéntricos y aleatorizados, tener un impacto significativo en la reducción de la mortalidad por CCR y en algún estudio también de reducción de su incidencia. De forma global, varios ensayos clínicos, el americano (PLCO trial) (57), el inglés (UK FlexSig trial) (56), el italiano (SCORE trial) (58) y el noruego (NORDCAPP trial) (59), han demostrado una reducción en la incidencia de CCR de entre 21-23% y una reducción en la mortalidad por CCR de 26-31% (56-59). Estos estudios se basan en el hecho que los hallazgos a nivel distal mediante una sigmoidoscopia son capaces de predecir la presencia de lesiones proximales, y por tanto, indicar la realización de una colonoscopia completa. No obstante, los criterios para completar el cribado tras sigmoidoscopia con una colonoscopia completa son diferentes en función del estudio evaluado. En el estudio inglés, los criterios fueron los más restrictivos, de manera que se indicaba realizar colonoscopia a aquellos individuos con pólipos iguales o mayores de 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado, o ante la presencia de 3 o más pólipos a nivel distal, mientras que en el estudio SCORE se indicaba colonoscopia si había algún pólipo igual o mayor de 5 mm y en el estudio NORCAPP se indicaba exploración completa del colon en presencia de cualquier pólipo en el colon distal. Estas estrategias han podido ser comparadas en un análisis post-hoc derivado del estudio COLONPREV en el que se han analizado las diferentes estrategias de sigmoidoscopia simulada, y en el que se observó que los criterios NORCAPP son los más sensibles y los del estudio procedente de UK los más específicos (119). Además, en este estudio, se observó que independientemente del criterio utilizado, la sigmoidoscopia detectaba un 35-43% menos de individuos con neoplasia avanzada respecto a la colonoscopia. Estos resultados también han sido corroborados por un estudio reciente en población asiática (120).

En relación a la colonoscopia, en la actualidad no tenemos datos de estudios controlados y aleatorizados que demuestren su eficacia en la incidencia y mortalidad por CCR. Los datos por los cuales las diferentes sociedades científicas propugnan su uso como método de cribado son indirectos. En primer lugar, si consideramos que la sigmoidoscopia ha demostrado en estudios controlados una eficacia en la reducción de la mortalidad por CCR, se supone que la exploración completa del colon mediante una colonoscopia tendrá al menos el mismo o mayor efecto protector. En segundo lugar, las evidencias provienen del Estudio Nacional del Pólipo (NPS: National Polyp Study), donde ya en el año 1993 confirmaron la utilidad de la colonoscopia con

polipectomía en la disminución de la incidencia por CCR (8). Posteriormente se confirmó su beneficio en la reducción del 53% en la mortalidad por CCR (9).

Existen otras evidencias basadas en estudios observacionales de cohorte o caso-control que demuestran un efecto protector de la colonoscopia en el cribado de CCR (121-127).

Tabla 4. Estudios de caso-control y cohorte sobre eficacia de la colonoscopia en mortalidad por CCR (122-127).

Autor	Año	País	Diseño	Mortalidad	Incidencia
Brenner	2003-2010	Alemania	Caso-control	No descrita	OR 0.09 (0.07-0.13)
Nishihara	1988-2012	EEUU	Cohorte	HR 0.32 (0.24-0.45)	No descrita
Doubeni	2006-2008	EEUU	Caso-control	No descrita	OR 0.30 (0.15-0.59)
Manser	2001-2007	Suiza	Cohorte	OR 0.12 (0.01-0.93)	OR 0.33 (0.10-0.62)
Kahi	1989-2007	EEUU	Cohorte	OR 0.35 (0.0.0-0.6)	OR 0.33 (0.10-0.62)
Cotterchio	1997-2000	Canadá	Caso-control	No descrita	OR 0.69 (0.44-1.07)

Kahi et al ha observado una cohorte de 715 individuos asintomáticos que se sometieron a colonoscopia de cribado entre 1989 y 1996 en un hospital universitario una reducción relativa de la mortalidad por CCR del 65%. Resultados comparables se observaron en un estudio de cohortes en el que 22818 individuos con edades entre 50 y 80 años de una zona rural de Suiza fueron invitados para cribado mediante colonoscopia. La participación fue del 9%, y tras 6 años de seguimiento, aproximadamente uno de cada 4 pacientes con CCR que murieron estaban entre los que habían declinado la invitación, mientras que esto era sólo una de las 12 en el grupo cribado, resultando en un 88% la reducción del riesgo de muerte por CCR (125). En un tercer estudio, prospectivo de dos cohortes extensas, se evaluó el impacto de

haber efectuado una colonoscopia y su efecto en la mortalidad por CCR (123, 124). Este estudio observó que la realización de una colonoscopia de cribado redujo el riesgo de morir por CCR en un 68%. No obstante, la reducción fue más relevante en la mortalidad por CCR distal, con una reducción del 82% en comparación con sólo el 53% de reducción de mortalidad por CCR proximal. Un análisis conjunto de estos estudios y otros, observó una reducción de la mortalidad por CCR del 68% después de una colonoscopia de cribado (121). En lugar de evaluar la mortalidad por CCR, otros estudios se han centrado en el efecto de la colonoscopia de cribado en la incidencia de CCR. Un estudio poblacional alemán caso-control observó una reducción comparable de riesgo de CCR distal y proximal del 92% (IC 95% 89-96) y 78% (IC95% 67-86), $p=ns$, respectivamente (122). Resultados similares se observaron en un estudio americano donde se observó una reducción del 70% (IC 95% 41-85%) en el CCR avanzado (\geq TNM IIb), siendo comparable tanto en localización proximal o distal. Un análisis combinado de estos y otros estudios han observado una reducción global en la incidencia de CCR proximal y distal del 56% y 79%, respectivamente (121).

A pesar de tener datos indirectos sobre la efectividad de la colonoscopia, la colonoscopia no es una prueba perfecta en cribado de CCR. En este sentido, diferentes estudios de cohortes han demostrado que la colonoscopia es más efectiva en la prevención del cáncer en el colon distal que en el colon proximal. No obstante, con la implementación de los programas de calidad en colonoscopia de cribado, los estudios más recientes han demostrado también una reducción de la mortalidad por CCR proximal. Otro aspecto que confirma la no perfección absoluta de la colonoscopia es el desarrollo de un CCR tras la realización de una colonoscopia o cáncer de intervalo (128). Un metaanálisis reciente ha observado una incidencia de CCR tras colonoscopia del 3.7% (IC 95% 2.8-4.9%), siendo estos más frecuentes de localización proximal (2.9%; IC 95% 2.0-4.2%) que distal (6.5%, IC 95% 4.9-8.6). Hay diversos factores que se han relacionado con el cáncer de intervalo, como la tasa de detección de adenomas por parte del endoscopista, la tasa de intubación cecal, la limpieza colónica, el tiempo de retirada y la resección completa de pólipos. En este sentido, dos estudios han observado que tres cuartas partes de los CCR de intervalo tras colonoscopia podrían ser atribuibles a la calidad de la colonoscopia (129,130).

Otro de los grandes inconvenientes de la colonoscopia es su invasividad, no tan solo porque requiere una preparación previa, sino también por la posibilidad de complicaciones. Se ha descrito de 0.03 a 0.31 muertes por 1000 colonoscopias (131,132) y 0.02 muertes por 1000 individuos (IC 95% 0.0-0.06). Además se ha

descrito 0.03 muertes por 1000 colonoscopias hechas durante el seguimiento. En cuanto a la perforación, existen diversos estudios que han mostrado una tasa de perforación de 0.41 por cada 1000 colonoscopias. Otra complicación que se registra tras las colonoscopias es la hemorragia, que se define como mayor cuando requiere hospitalización, y que puede ocurrir en 1.08 de cada 1000 colonoscopias. Un estudio alemán de calidad de la colonoscopia en el contexto de un programa de cribado nacional ha observado una tasa de complicaciones globales del 2.8 por cada 1000 colonoscopias, y una tasa de complicaciones graves de 0.58 por cada 1000 colonoscopias (133).

En relación a la comparación entre diferentes métodos de cribado, existen dos ensayos clínicos controlados que han comparado diferentes estrategias. Un estudio holandés (80) comparó tres estrategias de cribado, TSOHg, TSOHi y la sigmoidoscopia (en el estudio el test iba incluido en la carta de invitación). Las mayores tasas de participación se obtuvieron con el uso del test TSOHi que duplicó el de la sigmoidoscopia y fue superior al TSOHg (61.5% vs 49.5% vs 32.4% para TSOHi, TSOHg y sigmoidoscopia, respectivamente). No obstante, en este mismo estudio, el rendimiento diagnóstico para la detección de neoplasia avanzada fue superior en la rama de sigmoidoscopia (2,4, IC95% 2.0-2.8%), respecto al TSOHi (1,5, IC 95% 1.2-1.9) y el TSOHg (0.6, IC95% 0.4-0.8). Un estudio italiano (58) comparó un TSOHi bienal respecto a la práctica de una sigmoidoscopia o colonoscopia única. A diferencia del estudio previo, en este estudio no se observaron diferencias de participación entre las tres estrategias (32.3% vs 32.3% vs 26.5% para TSOHi, sigmoidoscopia y colonoscopia, respectivamente). La mayor tasa de detección de neoplasia avanzada fue mediante la colonoscopia.

En los próximos años dispondremos de los datos de 4 estudios poblacionales destinados a comparar directamente las dos principales estrategias de cribado mencionadas anteriormente (62).

En la actualidad disponemos de los datos de primera ronda del estudio COLONPREV (61).

6.2.4 El estudio COLONPREV

El estudio COLONPREV es un estudio español, multicéntrico, randomizado y controlado, pragmático y de no inferioridad, llevado a cabo en 8 comunidades autónomas españolas (Aragón, País Vasco, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia y Valencia) y con la participación de 15 hospitales terciarios, diseñado para comparar la eficacia de la realización de una única colonoscopia vs TSOHi cada dos años en reducir la mortalidad por CCR. (*ClinicalTrials.gov* NCT00906997). El estudio comenzó en Junio de 2009 y la primera ronda finalizó en 2011. En el estudio se incluyeron a hombres y mujeres de entre 50 y 69 años que fueron randomizados a recibir colonoscopia o TSOHi bienal. Los criterios de exclusión fueron historia personal de CCR, adenoma o enfermedad inflamatoria intestinal, historia familiar de CCR hereditario o CCR familiar (2 o más familiares de primer grado con CCR o uno diagnosticado antes de los 60 años), comorbilidad severa o colectomía previa. Asimismo fue criterio de exclusión temporal si se habían realizado un test de sangre oculta en heces en los últimos 2 años o sigmoidoscopia o colonoscopia en los últimos 5 años, o si tenían síntomas.

La randomización se realizó antes de la invitación mediante algoritmo generado por ordenador. Los individuos fueron invitados a participar mediante una carta que incluía información del cribado de CCR así como del estudio. Dos semanas después, se les envió una carta de invitación indicando el grupo asignado a cada sujeto. Los sujetos que accedieron a participar fueron entrevistados en una oficina local de cribado para completar la información.

El diseño del estudio permitía realizar cruzamiento entre los grupos, de manera que un individuo podía decidir cambiar de grupo. La estrategia TSOHi consistió en una única muestra utilizando OC-sensor™ (Eiken Chemical Co, Tokyo, Japón), sin ninguna restricción dietética ni medicamentosa. Los individuos con ≥ 75 ng de Hb por ml de solución fueron invitados a realizar una colonoscopia, realizada por endoscopistas expertos.

Los resultados de la primera ronda fueron publicados en 2012 (61). De forma global, 57,404 individuos fueron randomizados a recibir TSOHi o colonoscopia. Tras excluir aquellos con los que no se pudo contactar o que tenían algún criterio de exclusión, la población elegible fueron 26,703 individuos en el grupo de la colonoscopia y 26,599 en el grupo del TSOHi. Ambos grupos tenían características basales similares (figura 3). De este estudio podemos obtener conclusiones iniciales. En primer lugar, la tasa de

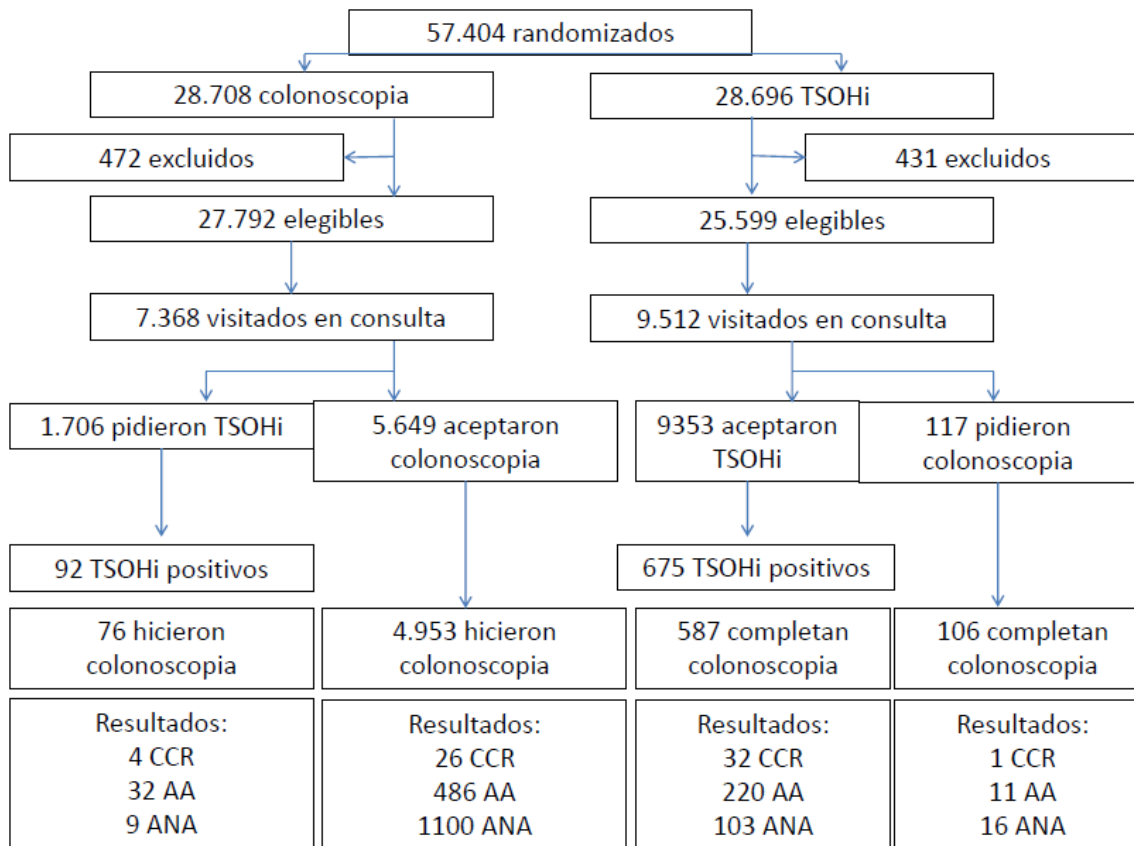
participación, aunque baja globalmente, fue significativamente superior en el brazo del TSOHi respecto a la colonoscopia (34.2% vs 24.6%, OR 0.63; IC 95% 0.60-0.65, $p < 0.001$). En segundo lugar, que no existieron diferencias en el porcentaje de CCR detectados en ambos brazos (0.1% en ambos brazos, OR 0.99, IC 95% 0.061-1.64, $p = 0.99$). Finalmente, y tal y como era de esperar pues se comparaba la colonoscopia con una única ronda de análisis TSOHi, la tasa de detección de neoplasia avanzada (CCR + AA) fue dos veces superior en el brazo de colonoscopia (2.0 vs 1.0%, OR 2.14, IC 95% 1.85-2.49; $p < 0.001$). No obstante, se espera que la acumulación de rondas de cribado sucesivas mediante TSOHi, equilibre en ambos grupos la tasa de detección de neoplasia avanzada, aunque tendremos que esperar los resultados finales del estudio para confirmar esta hipótesis.

Tabla 5. Resultados del estudio ColonPrev

Lesión colorrectal	Colonoscopia (n=26,703)		TSOHi (n=26,599)		Odds ratio (IC 95%)	p
	Nº individuos	Tasa %	Nº individuos	Tasa %		
Cáncer	30	0.1	33	0.1	0.99 (0.61-1.64)	0.99
Adenoma avanzado	514	1.9	231	0.9	2.30 (1.97-2.69)	<0.001
Neoplasia avanzada	544	2.0	264	1.0	2.14 (1.85-2.49)	<0.001
Neoplasia no avanzada	1109	4.2	119	0.4	9.80(8.10-11.85)	<0.001
Neoplasia	1653	6.2	383	1.4	4.67 (4.17-5.24)	<0.001

Este estudio ha permitido realizar estudios anidados con 15 publicaciones posteriores, incluyendo los dos artículos incluidos en esta tesis.

Figura 3. Diagrama de flujo del estudio Colonprev (adaptado de Quintero E. et al. (61))



6. OBJETIVOS

Objetivo general: profundizar en aspectos relacionados con el cribado del CCR, que permitan en el futuro establecer estrategias de cribado y vigilancia más personalizadas.

Objetivos estudio 1: Rama del test de sangre oculta en heces del estudio COLONPREV

- Evaluar el impacto de diferentes puntos de corte del TSOHi en función de edad y sexo:
 - Cálculo de las tasas de positividad y tasas de detección en los diferentes puntos de corte del test.
 - Cálculo de tasas de detección de los diferentes puntos de corte del test según localización de la lesión.
 - Tasas de detección en los diferentes puntos de corte, para cada grupo de población en función de edad y sexo.
- Análisis de los requerimientos endoscópicos en cada grupo.

Objetivos estudio 2: Rama de la colonoscopia del estudio COLONPREV

- Evaluar la prevalencia de pólipos serrados y establecer la relación existente entre neoplasia avanzada sincrónica en una cohorte de población de riesgo medio en la que se hizo colonoscopia de cribado.
- Evaluar la relación entre pólipos serrados proximales o grandes (PSG) y la presencia de neoplasia avanzada.

7. PUBLICACIONES ORIGINALES

1) Cristina Alvarez-Urturi, Montserrat Andreu, Cristina Hernandez, Francisco Perez-Riquelme, Fernando Carballo, Akiko Ono, Jose Cruzado, Joaquín Cubiella, Vicent Hernandez, Carmen Gonzalez Mao, Elena Perez, Dolores Salas, Mercedes Andrés, Luis Bujanda, Isabel Portillo, Cristina Sarasqueta, Enrique Quintero, Juan Diego Morillas, Angel Lanas, Carlos Sostres, Josep Maria Augé, Antoni Castells, Xavier Bessa,*, on behalf of COLONPREV study investigators. Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. Dig Liver Dis. 2016 Feb 9. pii: S1590-8658(15)30040-2. doi: 10.1016/j.dld.2016.02.001.

2) Cristina Álvarez, MD, Montserrat Andreu, MD, Antoni Castells, MD, Enrique Quintero, MD, Luis Bujanda, MD, Joaquín Cubiella, MD, Dolores Salas, MD, Ángel Lanas, MD, Fernando Carballo, MD, Juan Diego Morillas, MD, Cristina Hernández, BS, Rodrigo Jover, MD, Cristina Sarasqueta, MD, José M. Enríquez-Navascués, MD, Vicent Hernández, MD, Pamela Estévez, MD, Ramiro Macenlle, MD, Teresa Sala, MD, Francesc Balaguer, MD, Maria Pellisé, MD, Leticia Moreira, MD, Inés Gil, MD, Antonio Peris, MD, Francisca González-Rubio, MD, Ángel Ferrández, MD, Carmen Poves, MD, Marta Ponce, MD, Jaume Grau, MD, Anna Serradesanferm, RN, Akiko Ono, MD, José Cruzado, MD, Francisco Pérez-Riquelme, MD, Inmaculada Alonso-Abreu, MD, Marta Carrillo-Palau, MD, Cecilio Santander, MD, José Díaz Tasende, MD, Alberto Herreros, MD, Guillermo Cacho, MD, Luis Eugenio Barranco, MD, Xavier Bessa, MD*, on behalf of the ColonPrev study investigators Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplàsia in average-risk individuals. Gastrointestinal Endoscopy 2013 Aug; 78(2): 333-341



Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld

Oncology

Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening



Cristina Alvarez-Urturi^a, Montserrat Andreu^a, Cristina Hernandez^b, Francisco Perez-Riquelme^c, Fernando Carballo^c, Akiko Ono^c, Jose Cruzado^c, Joaquín Cubiella^d, Vicent Hernandez^d, Carmen Gonzalez Mao^e, Elena Perez^f, Dolores Salas^f, Mercedes Andrés^f, Luis Bujanda^g, Isabel Portillo^h, Cristina Sarasquetaⁱ, Enrique Quintero^j, Juan Diego Morillas^k, Angel Lanas^l, Carlos Sostres^l, Josep Maria Augé^m, Antoni Castellsⁿ, Xavier Bessa^{a,*}, on behalf of COLONPREV study investigators^l

^a Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Cancer Research Program, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Autonomous University of Barcelona and Pompeu Fabra University, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Catalonia, Spain

^c Colorectal Cancer Prevention Program of Murcia, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Política Social, Murcia, Spain

^d Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, IBIV - Institute of Biomedical Research of Vigo, Vigo, Spain

^e Department of Clinical Analysis, Complejo Hospitalario Vigo, Vigo, Spain

^f Colorectal Cancer Screening Program, Dirección General de Salud Pública, Valencia, Spain

^g Department of Gastroenterology, Donostia Hospital-Instituto Bionostia, CIBERehd, University of Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain

^h Centro Coordinador del Programa de Cribado Cáncer Colorrectal, Organización Central de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, San Sebastián, Spain

ⁱ Hospital Donostia, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), San Sebastián, Spain

^j Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^k Department of Gastroenterology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^l Department of Gastroenterology, University of Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, Spain

^m Department of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

ⁿ Department of Gastroenterology, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 July 2015

Accepted 1 February 2016

Available online 9 February 2016

Keywords:

Colorectal cancer screening

Cut-off values

ABSTRACT

Background: There is no information on the impact of age and gender on the diagnostic yield of different positivity thresholds for the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT).

Objectives: To evaluate the performance of this test at distinct positivity cut-offs in a population-based colorectal cancer (CRC) screening program.

Methods: CRC detection rate (DR), and analysis of resources were evaluated retrospectively, at different cut-offs of FIT (20, 25, 30, 35 and 40 µg Hb/g) respect to a reference value (15 µg Hb/g), according to age and gender, in a screening population of 10,611 participants of the ColonPrev study (Quintero. NEJM 2013).

Results: At the reference cut-off value, 36 CRC and 252 advanced adenomas (AA) were diagnosed. Increasing the cut-off in women ≤60 years decreases colonoscopies performed by 44.5% without modifying the CRC (DR). Same CRC DR was observed in men ≤60 years and women >60 years increasing cut-off at 25–30 µg Hb/g. In men >60 years, all increases in the cut-off affected the CRC DR, especially when the cut-off was increased from 35 to 40 µg Hb/g (CRC miss rate 25%).

Conclusions: To improve the performance of FIT in CRC screening programs, FIT cut-offs could be individualized by age and gender.

© 2016 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author at: Department of Gastroenterology, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932483217; fax: +34 932483376.

E-mail address: xbessa@parcdesalutmar.cat (X. Bessa).

¹ See Appendix B.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.001>

1590-8658/© 2016 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third leading cause of cancer-related death in developed regions [1]. Evidence from several studies has shown that screening is effective and cost-effective for CRC prevention in average-risk populations [2,3]. Standard strategies for CRC screening are fecal occult blood testing, flexible sigmoidoscopy and colonoscopy [4–8].

CRC screening based on the guaiac fecal occult blood test (gFOBT) is effective in reducing CRC mortality [6,7]. The fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT) is based on the detection of human hemoglobin by identifying specific antibodies and, therefore, is more specific for lower gastrointestinal bleeding. Previous studies have shown that FIT is superior to other fecal occult blood tests, not only because it has a higher detection rate and is associated with earlier diagnosis of CRC [9–15], but also because it improves attendance and adherence, which are essential factors in any screening program [14]. FIT screening has been reported to be more effective clinically and in terms of cost compared with gFOBT screening [16]. Moreover, compared with the gFOBT, FIT has some advantages, such as automated analysis, ease of performance (only one sample is needed), and the absence of dietary requirements and medication restrictions. Moreover, quantitative FIT allows definition of the cut-off value indicating referral for colonoscopy [17]. The cut-off can be set to a desired sensitivity or specificity, which also raises the possibility of generating a multivariate risk score [18,19].

There is evidence that fecal hemoglobin concentrations are related to the type of bowel lesion [17,20,21], as well as to age and gender [22–25]. These findings indicate a need for more tailored screening strategies [17,23]. Moreover, recent studies have shown that certain subgroups had a higher rate of false positive and negative FIT results. In this sense, false positive results lead to unnecessary colonoscopies and costs [26–28].

The prevalence of CRC and advanced adenomas (AA), or both (i.e. advanced neoplasia [AN]) is associated with male gender and aging [29]. The prevalence of AA and CRC are higher in men than in women (8% vs. 4.3% for AA, 1.4% vs. 0.6% for CRC, respectively) [29]. A study carried out in Austria in 44,350 individuals undergoing screening showed that the prevalence of AA, as well as the number needed to scope (NTS), were similar between men aged 45–49 years and women aged 55–59 years [30]. However, there is no recommendation to adapt positivity thresholds in CRC screening by gender or age group.

In European CRC screening programs, FIT is performed using different cut-off values [31]. The ColonPrev study, a population-based, multicenter, nationwide, randomized controlled trial designed to assess the efficacy of one-time colonoscopy versus biennial FIT in reducing CRC mortality at 10 years, has recently published the interim baseline results [32]. In that study, individuals in the FIT arm were invited to colonoscopy if FIT was ≥ 75 ng/mL of hemoglobin (Hb) or $15 \mu\text{g}$ Hb/g faeces [33].

Several studies have evaluated the impact of different positivity cut-off values [34–41] and some have indicated the advisability of using distinct values in men and women [14,25]. However, until now, similar FIT screening regimens have been applied in men and women, despite evident gender differences in the prevalence of neoplasms. To our knowledge, no previous study has assessed the impact of different age- and gender-specific cut-off values. For this purpose, a nested analysis of the ColonPrev data was carried out to evaluate the diagnostic yield of distinct positivity cut-offs (≥ 20 , ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 35 and $\geq 40 \mu\text{g}$ Hb/g faeces in comparison with the $\geq 15 \mu\text{g}$ Hb/g faeces, the reference value), depending on age and gender, in a cohort of asymptomatic average-risk individuals.

2. Materials and methods

2.1. Study design

The current analysis was performed within the ColonPrev study, a population-based, multicenter, nationwide, randomized controlled trial designed to compare the efficacy of one-time colonoscopy and biennial FIT in reducing CRC-related mortality (ClinicalTrials.gov NCT00906997) [32]. Asymptomatic men and women aged between 50 and 69 years were randomly allocated to receive either colonoscopy or biennial FIT. Individuals were randomized before invitation with the use of a computer-generated allocation algorithm on the basis of a randomized blocks method. Participants were sent a preinvitation letter containing information on CRC screening and the rationale for the study. Two weeks later, an invitation letter was sent indicating each participant's study-group assignment. Persons who agreed to participate in the study received an appointment at the local screening office, where they completed the questionnaire. The study design allowed for crossover between the two study groups. Exclusion criteria included a personal history of CRC, adenoma, or inflammatory bowel disease; a family history of hereditary or familial colorectal cancer; a severe coexisting illness; and previous colectomy. Persons were also temporarily excluded if they had undergone fecal occult blood testing in the previous 2 years, or sigmoidoscopy or colonoscopy within the previous 5 years, or if they had symptoms requiring additional workup. This study was based on 10,611 individuals allocated to the FIT arm (Fig. 1).

2.2. FIT strategy

The FIT strategy consisted of taking a single sample with the automated quantitative OC-sensor™ (Eiken Chemical Co, Tokyo, Japan). Patients with ≥ 75 ng of Hb per milliliter of buffer solution (or $15 \mu\text{g}$ Hb/g faeces) were invited for colonoscopy. The quality assurance program for the whole process (i.e. recruitment, FIT measurements and colonoscopy) has been described elsewhere [32].

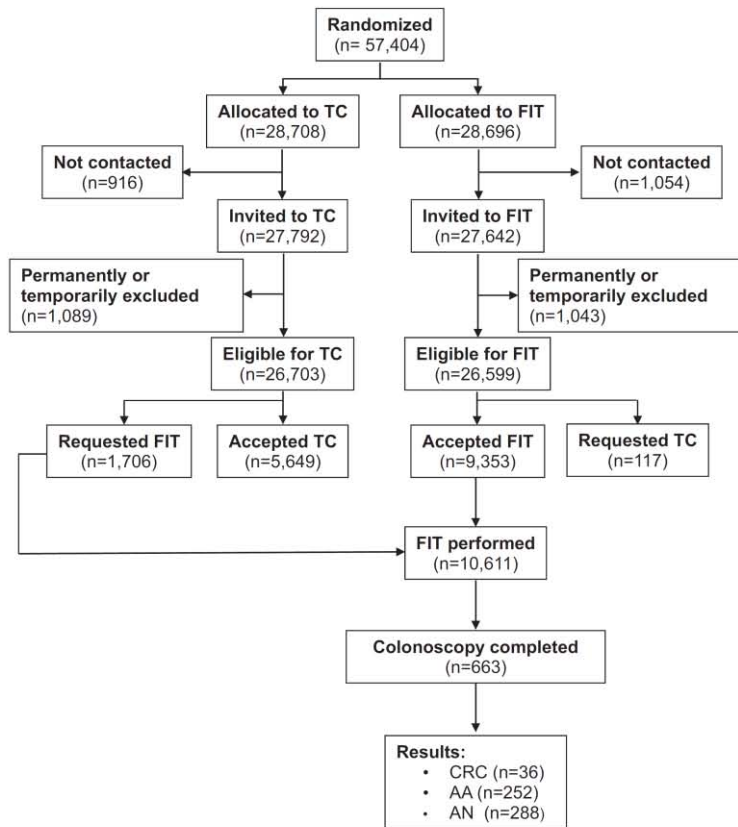
All colonoscopies were performed by experienced endoscopists (individual experience >200 colonoscopies per year) and the findings were documented in a standardized report form. Adenomas ≥ 10 mm or with villous architecture, high-grade dysplasia, or intramucosal carcinoma (pTis) were classified as AA. Invasive cancer was defined as the presence of malignant cells beyond the muscularis mucosa. AN was defined as advanced adenoma or invasive cancer. Patients were classified according to the most advanced adenoma observed. The location of the neoplasm was established with respect to the splenic flexure. The proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including the splenic flexure).

2.3. Data analysis

The positivity rate (PR) was defined as the proportion of positive FIT tests among participants who returned samples. The detection rate (DR) was calculated as the number of CRC or AA detected per 100 individuals screened. The number needed to screen (NNS) was calculated as the number of FIT required to detect one case of CRC or AA. The NTS was calculated as the number of colonoscopies needed to find one case of AA or CRC. The positive predictive value (PPV) was defined as the number of individuals positive for CRC or AA relative to the total number of positive individuals who underwent colonoscopy. The PR, DR, PPV were calculated and described as percentages with 95% confidence intervals (95% confidence interval [CI]).

The miss rate was defined as the proportion of CRC or AA missed relative to the number of CRC or AA detected with the

C. Alvarez-Urturi et al. / Digestive and Liver Disease 48 (2016) 542–551



analysis. TC, total colonoscopy; FIT, fecal immunochemical test; AA, advanced adenoma. Adenoma ≥ 10 mm or with villous architecture, high-grade adenoma (pTis); AN (advanced neoplasm), advanced adenoma or invasive cancer.

cut-off value 15 μg Hb/g faeces). Figures were all and on stratifying the whole series in arbitrary intervals of individuals by age (50–60 vs. 61–70 years) and sex (men and women). The diagnostic accuracy of FIT for AN and AA stratified by age and sex were compared by means of a receiver–operating characteristic (ROC) curves and areas under the curve (AUC) were calculated. All analyses were performed using the SPSS statistical software, version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL).

Individuals who underwent FIT, either as the initial screening or after crossover from the alternative arm, were screened by FIT, 767 (7.2%) tested positive, of whom 663 completed colonoscopy. Thus 10,507 individuals were evaluated for final outcomes. The patients' characteristics are shown in Table 1.

PR and detection rate (DR) with different cut-off values

The PR, number of colonoscopies and DR at the different cut-off values are summarized in Table 2. As shown, at a cut-off of ≥ 15 μg Hb/g faeces, the PR was 7.2% and

decreased with increasing cut-off values, with a PR of 4.2% at the highest cut-off value of ≥ 40 μg Hb/g faeces, resulting in a decrease of 277 in the number of colonoscopies performed. Analysis of the differences revealed that, overall, differences in the PR and number of colonoscopies performed were higher when the cut-off increased from 15 μg Hb/g faeces to 30 μg Hb/g faeces (PR from 7.2 to 4.9) than when the cut-off increased from 30 μg Hb/g faeces to 40 μg Hb/g faeces (PR from 4.9 to 4.2).

Table 1
Characteristics of patients included in the study (n = 10,611).

Variables	n (%)
Gender	
Male	4733 (44.6)
Female	5878 (55.4)
Age (years)	
50–60	5443 (51.3)
61–70	5168 (48.7)
Diagnosed lesions	
CRC	36 (0.34)
Advanced adenoma (AA)	252 (2.39)
Advanced neoplasia (AN)	288 (2.74)
Non-advanced adenoma (NAA)	112 (1.05)

AA (advanced adenoma): adenoma ≥ 10 mm or with villous architecture, high-grade dysplasia, or intramucosal carcinoma (pTis); AN (advanced neoplasm): advanced adenoma or invasive cancer; NAA (non advanced neoplasm): adenomas ≤ 10 mm, with tubular architecture and low-grade dysplasia.

Table 2
Positivity rate (PR), detection rate (DR), positive predictive value (PPV) and number need to screen (NNS) and to scope (NTS) for colorectal cancer (CRC) and advanced adenoma (AA) at different cut-off values.

	Cut-off value ($\mu\text{g Hb/g faeces}$)					
	15	20	25	30	35	40
Positivity rate % (95% CI)	7.2 (6.7–7.7)	6.3 (5.8–6.7)	5.5 (5.1–5.9)	4.9 (4.5–5.3)	4.5 (4.1–4.9)	4.2 (3.8–4.5)
Number colonoscopies	663	581	508	455	418	386
Colorectal cancer (CRC)						
DR % (95% CI)	0.34 (0.23–0.45)	0.33 (0.22–0.44)	0.33 (0.22–0.44)	0.22 (0.21–0.43)	0.31 (0.21–0.42)	0.30 (0.19–0.40)
PPV % (95% CI)	5.4 (3.7–7.1)	6 (4.1–8.0)	6.89 (4.69–9.09)	7.47 (5.06–9.89)	7.89 (5.31–10.48)	8.03 (5.32–10.74)
NNS % (95% CI)	291.8 (220.0–433.1)	300.2 (225.59–448.56)	300.0 (225.59–448.56)	309.0 (231.38–465.12)	318.39 (237.49–482.90)	338.594 (250.78–522.65)
NTS % (95% CI)	18.4 (13.9–26.9)	16.6 (12.56–24.45)	14.51 (11.0–21.33)	13.38 (10.11–19.78)	12.67 (9.54–18.83)	12.45 (9.31–18.80)
Advanced adenoma (AA)						
DR % (95% CI)	2.40 (2.11–2.69)	2.19 (1.91–2.47)	2.03 (1.76–2.3)	1.89 (1.63–2.15)	1.83 (1.57–2.08)	1.69 (1.45–1.94)
PPV % (95% CI)	38.01 (34.31–41.70)	39.6 (35.61–43.56)	41.93 (37.64–46.22)	43.74 (39.18–48.29)	45.93 (41.16–50.71)	46.11 (41.14–51.09)
NNS % (95% CI)	41.69 (37.16–47.49)	45.7 (40.51–52.38)	49.33 (43.54–56.89)	52.80 (46.41–61.22)	54.72 (48.00–63.64)	59.03 (51.52–69.09)
NTS % (95% CI)	2.63 (2.40–2.91)	2.52 (2.30–2.81)	2.38 (2.16–2.66)	2.29 (2.07–2.55)	2.18 (1.97–2.43)	2.17 (1.96–2.43)

At the reference cut-off value (Table 2), the CRC DR was 0.34%, which decreased to 0.30% at the cut-off value of 40 $\mu\text{g Hb/g faeces}$. At this value, the PPV increased from 5.4 to 8 and NTS decreased from 18.4 to 12.4. The AA and AN DR decreased from 2.4 and 2.74 to 1.69 and 1.99, respectively (data not shown for AN). With the most sensitive strategy, the NTS decreased from 2.63 to 2.17 for AA detection, and from 2.3 to 1.85 for AN detection. Although the AADR decreased by 0.71% in the highest cut-off level, no relevant differences were observed in the NTS for both AA and AN DR associated with the increase in the cut-off levels.

At the reference value (15 $\mu\text{g Hb/g faeces}$), the CRC DR was higher among men than among women, with 20 cases (0.4%) among men vs. 16 (0.3%) among women. Likewise, in the older group, there were 21 cases (0.5%) among men vs. 15 (0.2%) among women, with no statistically significant differences. The proportion of AA and AN was also higher among men than among women, and in the group aged >60 years than in those aged ≤ 60 years ($p < 0.005$) (data not shown).

3.2. Cut-off value by location of CRC or AA

No differences were observed in the DR of CRC or AA between distal or proximal locations. Equally, when individuals were stratified by age and gender, no differences were observed between cut-off levels and neoplasm location (data not shown).

3.3. Detection rate stratified by age and gender at the different positivity cut-off values

When individuals were stratified according to age and gender, the CRC DR in women ≤ 60 years was similar at the six positivity cut-off values (Fig. 2, Supplementary Table 1). Therefore, the NNS was the same at all the cut-offs, with an increase in PPV from 4.8 to 8.6, resulting in a decrease in the number NTS from 20.9 to 11.8 (Fig. 2, Supplementary Table 1). In women older than 60 years, the CRC DR was similar at the 15, 20 and 25 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ cut-off levels; afterward, there was a similar minimal decrease of 0.04% at the three highest cut-offs (from 30 to 40 $\mu\text{g Hb/g faeces}$), followed by a decrease in the NTS from 15.7 to 9.1 (Fig. 2, Supplementary Table 1).

In men ≤ 60 years, the CRC DR was similar from 15 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ to 30 $\mu\text{g Hb/g faeces}$. Afterward, higher cut-off values decreased the CRC DR by 0.04%, with a decrease in the NTS from 23.6 with the most sensitive strategy to 16 at the highest cut-off value. By contrast, in men >60 years, higher cut-off values were associated with a marked decrease in the CRC DR of 0.15%, although the greatest difference was observed when the cut-off was increased from 35 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ to 40 $\mu\text{g Hb/g faeces}$.

Regarding AA detection (Fig. 3, Supplementary Table 2), regardless of age and gender, higher cut-off values decreased the AA DR compared with the reference value. These differences were higher in men, particularly in those aged ≤ 60 years, with a decrease in the AA DR of 1.05% from 15 to 40 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ compared to 0.84% in men >60 years, 0.36% in women ≤ 60 years and 0.68% in women >60 years. Slight differences were observed in the NTS to detect AA at different cut-off values with respect to CRC detection, and for AA detection, no assessable differences were observed in NNS. Similar results were observed for AN (data not shown).

Diagnostic accuracy for different age and gender parameters was analyzed using ROC curves (Figs. 4 and 5). For AA, the AUC ranged from 0.58 (95% CI: 0.50–0.67) to 0.70 (0.62–0.77) for men aged ≤ 60 and >60 years, respectively. In women, the AUC for AA was 0.62 (95% CI: 0.52–0.72) and 0.60 (95% CI: 0.50–0.70), respectively. The FIT AUC for AN were 0.61 (95% CI: 0.53–0.69) and 0.73 (95% CI: 0.66–0.80) for men aged ≤ 60 and >60 years, respectively.

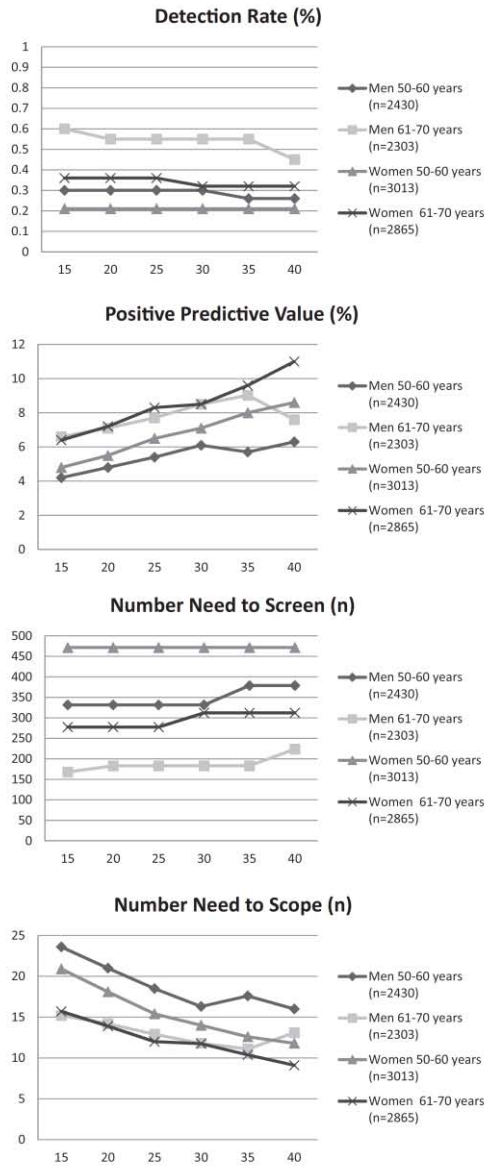


Fig. 2. Detection rate (DR), positive predictive value (PPV) and number need to screen (NNS) and to scope (NTS) for colorectal cancer at different cut-off values stratified by age and gender.

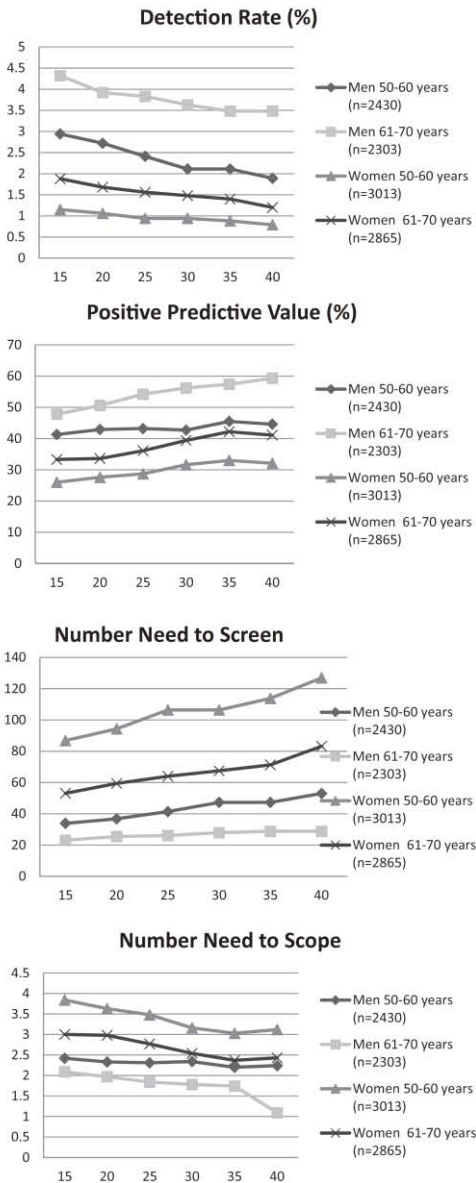


Fig. 3. Detection rate (DR), positive predictive value (PPV) and number need to screen (NNS) and to scope (NTS) for advanced adenomas at different cut-off values stratified by age and gender.

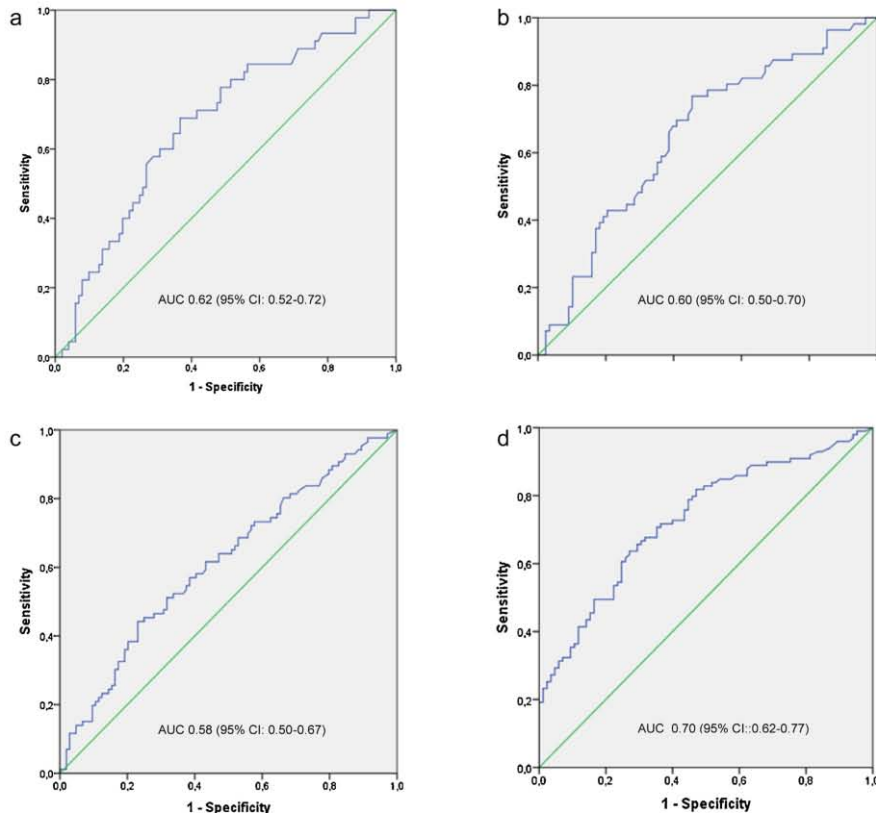


Fig. 4. Receiver-operating characteristics curves and area under the curve of fecal immunochemical test for advanced adenoma for different age and gender parameters. Female ≤ 60 years (a) and >60 years (b), male ≤ 60 years (c) and >60 years (d). AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

Corresponding figures for AN in women were 0.67 (95% CI: 0.58–0.77) and 0.65 (95% CI: 0.56–0.74).

3.4. Analysis of resources

To analyze the effect of the different cut-off values on the number of colonoscopies and the miss rates stratified by age and gender, the six positivity cut-offs were compared (Supplementary Table 2). In women ≤ 60 years, the increase in the cut-off level increased the AA miss rate (up to 31.5% at 40 μg Hb/g faeces with respect to the reference value), but no impact on the CRC miss rate was observed at any of the cut-off levels. Notably, increasing the cut-off to 40 μg Hb/g faeces decreased the colonoscopies that would have been performed with respect to the reference value by 44.5% without missing any CRC cases. In women >60 years, increasing the cut-off to 40 μg Hb/g faeces would reduce the number of colonoscopies performed by 48.2% compared with the reference strategy, but 11.1% of CRC and 36.2% of AA would be missed. However, no cases of missed CRC were observed in this group when the cut-off value was increased to 25 μg Hb/g faeces, and 23.4% fewer colonoscopies would be performed compared with the number of colonoscopies at the reference value of 15 μg Hb/g faeces.

In men ≤ 60 years, increasing the cut-off value to 30 μg Hb/g faeces had no impact on the CRC miss rate, with 30.7% fewer colonoscopies being performed compared with the reference value. Nevertheless, the CRC miss rate was 12.5% when the cut-off level was increased above 30 μg Hb/g faeces. In this demographic group, the AA miss rate increased to 28.2% and 35.9% at 35 and 40 μg Hb/g faeces, respectively. In men >60 years, any increase in the cut-off value impacted on the CRC miss rate. This was especially relevant at 40 μg Hb/g faeces, at which value the CRC miss rate was 25% with no major differences in the number of colonoscopies performed (35.2% fewer colonoscopies at 40 μg Hb/g faeces vs. 33% fewer colonoscopies at 35 μg Hb/g faeces compared with the reference strategy). In this group, the AA miss rates were the same at 35 and 40 μg Hb/g faeces.

4. Discussion

This study, based on the results of the baseline screening examination in the setting of a multicenter, randomized controlled trial (Colonprev study) [32], indicates that different FIT positive thresholds do not have the same impact in individuals grouped by age and gender. We observed higher positivity rates in men and with

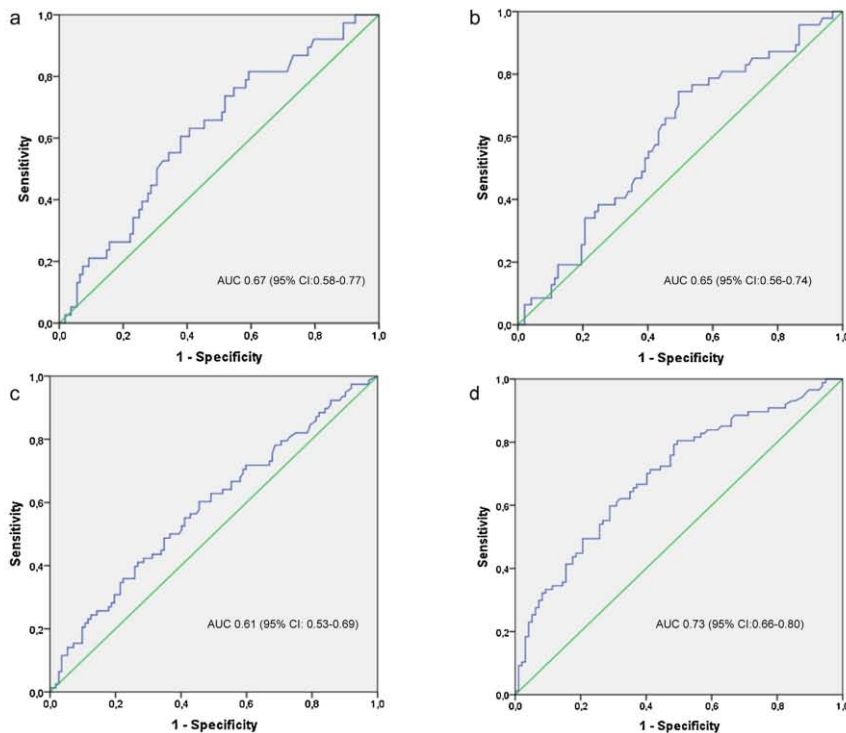


Fig. 5. Receiver-operating characteristics curves and area under the curve of fecal immunochemical test for advanced neoplasia for different age and gender parameters. Female ≤ 60 years (a) and >60 years (b), male ≤ 60 years (c) and >60 years (d). AUC, area under the curve; 95% CI, 95% confidence interval.

increasing ages at the full range of cut-off levels. In this sense, increasing the FIT positivity threshold has a greater impact in men >60 years, for whom any increase in the FIT cut-off value decreases the CRC DR. In contrast, in women ≤ 60 years, the increase in the cut-off level has no impact on the CRC DR and substantially decreases in the NTS to detect one case of CRC. In men ≤ 60 years and women >60 years, increasing the FIT cut-off to 25–30 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces has no impact on the CRC DR and could be a reasonable option when resources are limited. As expected, the NNS was also lower in older men at all cut-off levels. Although the optimal FIT cut-off value depends on the objectives (CRC or AA detection) and the resources available in each population, these data suggest that individualizing the FIT cut-off by age and gender could help to improve the performance of FIT and optimize resource use.

As observed in other studies [39], larger differences were observed in the PR between FIT cut-off values from 15 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces to 30 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces than between 30 to 40 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces. In our series, at the reference strategy ($\geq 15 \mu\text{g Hb/g}$ faeces), the CRC and AA DR were similar to those obtained in previous studies [34].

Conflicting results have been reported regarding the detection of proximal and distal neoplasia. Whereas some studies showed a similar performance for proximal and distal neoplasms [42], others found that FIT was more sensitive to detect distal lesions [40,43,44]. Because only FIT-positive patients underwent colonoscopy, we could not determine the sensitivities for proximal and distal neoplasms, but when the participants were stratified by age and

gender, no differences were observed between cut-off levels and CRC or AA location. As expected, when we increased the cut-off value, the DR decreased in parallel to the PPV increase [35,41]. Auge et al. found that fecal hemoglobin concentration, as well as age and sex, were predictive factors of incident AN and could be used to prioritize colonoscopy [21]. In contrast, a recent study [25] found that, at 10 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces, the PR was higher in men, and recommended the use of the same cut-off value based on equal performance in terms of PPV; however, that study did not perform a subgroup analysis based on age and gender. Finally, a study comparing strategies (1- or 2-day samples) at different positivity cut-off values (80, 100 and 120 ng/mL ; or 16 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces, 20 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces and 24 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces) concluded that none was clearly superior [34].

Previous data have shown that different strategies seem to have a greater impact on AA detection than on CRC detection [40], suggesting that the positivity threshold could be increased when resources are limited. Although the PR in FIT varies and a broad range has been quoted in several publications, it has been reported to decrease from 16.5% at 10 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces to 10.2% at 40 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces, with only limited effects on the DR of early-stage CRCs [39]. Another study concluded that increasing the cut-off to 40 $\mu\text{g Hb/g}$ would result in acceptable CRC miss rates, compared with the decrease in performed colonoscopies [40]. More recently, a French study [36] concluded that an acceptable strategy would be 2-day sampling with cut-offs between 150 and 200 ng/mL (or 30 and 40 $\mu\text{g Hb/g}$ faeces); however, the lowest value in that study was

30 µg Hb/g faeces. Wilschut et al. assessed FOBT strategies under different colonoscopy capacity levels and found that a cut-off of 10 µg Hb/g faeces was the most effective at all cost levels when colonoscopy capacity is unlimited, and higher cut-off levels are the most effective when there is a limited colonoscopy capacity [16].

As with CRC, the risk of AA has been shown to be significantly higher in men [29,30,38]. A recent publication including 10,124 individuals undergoing screening colonoscopy showed that the risk of advanced proximal neoplasia increased with age and was higher in men [30]. Our study also shows that, in all groups, an increase in the cut-off decreased AA detection, with no substantial differences in the NTS. Nevertheless, due to the annual or biennial design of screening programs, the effectiveness of FIT screening programs is not only influenced by participation but also by adherence over consecutive rounds and an AA not detected in the initial screening round due to a higher cut-off value, would probably be detected in subsequent rounds. Analysis of adherence in the ColonPrev study showed that participation was higher in women aged 50–59 years, and the likelihood of CRC detection did not differ between FIT and colonoscopy [45]. In contrast, some data have shown that women have more interval cancer than men following a negative guaiac fecal occult blood test [46,47] and negative colonoscopy [48]. Although it is debatable how many of the missed AA would actually progress, it would be important to monitor the effect of monitoring on interval cancer rates if this strategy were implemented, especially in women aged 50–60 years, in whom 31.5% of AA were missed at 40 µg Hb/g faeces. In addition, Mc Donald et al. studied a large cohort of screening population and confirmed that fecal Hb concentration was higher in men than women, as well as in the older population compared with younger population, suggesting that the use of a single cut-off hemoglobin concentration in all screening programs is far from optimum [23,24].

Although the results should be interpreted with caution due to the low number of CRC cases in all groups, our study suggests that there are three different risk groups based on age and sex. The first group is composed of a high-risk group of men aged >60 years in whom any increase in the cut-off level misses cases of CRC. Therefore, in men aged >60 years, we recommend maintaining the lowest possible cut-off value and, if this is not possible, it should be no higher than 25 µg Hb/g faeces. At the other extreme, the second group comprises women aged <60 years as a group with a low risk for CCR in whom the cut-off value could be increased from 15 to 40 µg Hb/g faeces, which would save colonoscopies without missing any cases of CRC. Finally, the third group is composed of persons at intermediate risk, the largest group in the real world, consisting of women aged >60 years and men aged ≤60 years in whom an increase in the cut off level from 15 to 25–30 µg Hb/g faeces has no impact on the CRC DR. Furthermore, in this intermediate group, an increase in the cut off level from 15 to 40 µg/Hb/g faeces yields a less significant drop in the CRC DR than in the high-risk group (0.04 and 0.15 respectively).

The strength of this study is that it is based on a prospective, multicenter, controlled trial, thus limiting any potential selection bias. Several studies have previously compared different cut-off values for FIT but, to our knowledge, this is the first that has simultaneously evaluated the impact of age and gender on different FIT cut-off levels. However, this study also has some limitations. Firstly, it was based on only one sample and one FIT screening round and does not therefore reflect real world practice, in which people undergo repeated testing. Although it is possible that the risk groups would remain in different screening rounds, prospective studies conducted over consecutive screening rounds are needed to determine the impact of different cut-offs for a positive result in individuals grouped according to age and gender. Moreover, 2-day sampling might improve the DR in the different risk groups and save unnecessary colonoscopies, but prospective studies with

2-day sampling are needed to validate the results before recommendations can be made.

In addition, this study was performed in only one country, and concentrations of fecal Hb can vary across regions, as previously reported by Fraser et al. probably due to different lifestyles [22]. Secondly, other variables, such as body mass index and smoking, were not evaluated and could have influenced our results. Finally, we could not estimate sensitivities and specificities because only FIT-positive individuals underwent colonoscopy and therefore all results are given in relation to the 15 µg Hb/g faeces reference category. For the same reason, and due to the insufficiently long follow-up, we do not know the false negative FIT results (in this study <15 µg Hb/g faeces) leading to interval cancers, which is important when deliberating the benefits of FIT screening.

In conclusion, this study indicates that individualizing FIT cut-off values by age and gender could help improve test performance and optimize their use in CRC screening programs. Further studies are necessary to determine the optimal cut-off by taking into account other major factors such as the incidence of neoplasia, life expectancy, and the intended screening interval, as well as other risk factors such as obesity, smoking status, calcium intake or family history.

Conflict of interest

None declared.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.001>.

Appendix B. Investigators of the COLONPREV study

Angel Lanás, Francisca Gonzalez-Rubio, Alberto Moya-Calvo, Mónica Polo-Tomas, María Pilar Roncales, Pilar Sebastian-Martínez, María Ángeles Valencia-Doblas, Nieves Valero-Capilla Aragón Spain; Luis Bujanda, María E. Alkiza, Jone Altzibar, Pilar Amiano, Juan Arenas, Edurne Artiñano, Angel Cosme, Isabel Egitegi, Kepa Elorriaga, Jose L. Elósegui, José M. Enriquez-Navascués, Cristina Erce, Inés Gil, María A. Gutiérrez-Stampa, Marta Herreros, Elizabeth Hijona, Mariluz Jauregui, Eva Laredo, Roberto Martínez, María J. Mitxelena, Isabel Montalvo, Carlos Placer, Isabel Portillo Basque Country, Spain; Enrique Quintero, Onofre Alarcón, Inmaculada Alonso-Abreu, Marta Carrillo-Palau, Mariola de la Vega-Prieto, María Luisa Díez-Fuentes, Antonio Gimeno-García, Yanira González-Méndez, Manuel Hernández-Guerra, Renata Linertová, David Nicolás-Perez, Juana María Reyes-Melián Canarias, Spain; Montserrat Andreu, Cristina Álvarez, Josep M. Augé, Francesc Balaguer, Mercè Barau, Xavier Bessa, Felipe Bory, Andrea Burón, Antoni Castells, Xavier Castells, Mercè Comas, Míriam Cuatrecasas, María Estrada, Olga Ferrer, Imma Garrell, Jaume Grau, Rafael Guayta, Cristina Hernández, María López-Cerón, Francesc Macià, Leticia Moreira, Teresa Ocaña, Maria Pellisé, Mercè Piracés, Sandra Polbach, Marc Puigvehí, Cristina Rodríguez, Maria Sala, Agustín Seoane, Anna Serradesanferm, Judith Sivilla Catalonia, Spain; Joaquín Cubiella, M^a Belén Aguado, Susana Aldecoa, Raquel Almazán, Ana Alonso, Inés Castro, Estela Cid, Lucía Cid, Joan Clofent, M^a Luisa de Castro, Pamela Estévez, Ana Belén Fernández, M^a Dolores González, Simoneta González, M^a Carmen González-Mao, Vicent Hernández, Begoña Iglesias, Felipe Iglesias, Pilar Iglesias, Ángeles López-Martínez, Ramiro Macenlle, Alfonso Martínez, David Martínez, Carlos Menéndez, Carmen Méndez, José Antonio Hermo, Isabel Pérez, Carmen Portasany, Mar Rionda, Concepción Rivera, Benito Rodríguez, Rosa Rodríguez, Manuel Rubio, María Isolina Santiago, Miriam Vázquez, José Ángel Vázquez, Pablo Vega, M^a Carmen Vidal, Raquel Zubizarreta Galicia, Spain; Juan Diego

Morillas, Luís Abreu, Francisco Javier Amador, Manuel Arroyo, Fernando Bandr, Margarita Barba, José Manuel Blanco, Guillermo Cacho, José Cantero, Juan Carrasco, Beatriz Carrascosa, Gregorio Castellano, Francisco Colina, María Chaparro, Manuel Díaz-Rubio, José Díaz-Tasende, José Miguel Esteban, Conrado Fernández, Servando Fernández-Díez, Marta Fernández-Gil, Juan Ferrándiz, Alejandro Franco, Gabriela García-Álvarez, Aurelio Garrido, Sofía Garrido, Javier P. Gisbert, Mariano Gómez-Haba, Inés Gómez-Molins, Andrés González-Navarro, María José González, Belén Herranz, Pilar Herranz, Alberto Herreros, Rosario Iglesias, Sonia Izquierdo, Carlos López, María Aranzazu López-Rubio, Alicia Marín, José Carlos Marín, María Carmen Martín, José Luis Martínez, Raquel Martínez, Carmen Moliner, José Manuel Moreno, Ricardo Moreno, Amelia Nogueiras, María Teresa Pérez, Rafael Píriz, Carmen Plaza, Elena Polentinos, Carmen Povés, Pedro Ruíz, Inmaculada Salces, Francisco Sánchez-Ceballos, Cecilio Santander, Rocío Sastre, Vicente Valentín Madrid, Spain; Fernando Carballo, Miriam Alajarín, Fernando Alberca, Juan Bermejo, Joaquín Carrillo, José Cruzado, Purificación López, Mariano Martínez, María Dolores Navarro, Akiko Ono, Soledad Parra, Francisco Pérez-Riquelme Murcia, Spain; Dolores Salas, Mercedes Andrés, Consuelo Calvo, Montserrat Jimenez, Araceli Málaga, Elena Pérez, Antonio Peris, Marta Ponce, Rodrigo Jover, Teresa Sala, Gloria Teruel Valencia, Spain.

References

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2015;65:87–108.
- [2] Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2015;58:130–60.
- [3] Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:96–104.
- [4] Rundle AG, Lebowitz B, Vogel R, et al. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology* 2008;134:1311–5.
- [5] Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1863–72.
- [6] Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1365–71.
- [7] Hardcastle JD, Chamberlain JD, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472–7.
- [8] Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624–33.
- [9] Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82–90.
- [10] Chen L-S, Yen AM-F, Fraser CG, et al. Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open* 2013;3:e003740.
- [11] Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *European Journal of Cancer* 2013;49:3049–54.
- [12] Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, et al. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver* 2014;8:117–30.
- [13] Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014;60:171.
- [14] Hol L, van Leerdam ME, van Ballegoijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2009;59:62–8.
- [15] James PD, Rabeneck LYL. Regular screening with FOBT is associated with detection of colorectal cancer at an earlier stage: a population-based study. *Gastroenterology* 2012;142:S768.
- [16] Wilschut JA, Habbema JDF, van Leerdam ME, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:1741–51.
- [17] Young GP, Symonds EL, Allison JE, et al. Advances in fecal occult blood tests: the FIT revolution. *Digestive Diseases and Sciences* 2015;60:609–22.
- [18] Omata F, Shintani A, Isozaki M, et al. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;23:1036–41.
- [19] Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014;63:466–71.
- [20] Chen L-S, Yen AM-F, Chiu SY-H, et al. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. *Lancet Oncology* 2011;12:551–8.
- [21] Auge JM, Pellise M, Escudero JM, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014;147:628–36.e1.
- [22] Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, et al. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014;52:1211–6.
- [23] McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, et al. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012;50:935–40.
- [24] Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:2457–64.
- [25] Kapidzic A, van der Meulen MP, Hol L, et al. Gender differences in fecal immunochemical test performance for early detection of colorectal neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724706>.
- [26] Wong MCS, Ching JYL, Chan VCW, et al. Factors associated with false-positive and false-negative fecal immunochemical test results for colorectal cancer screening. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81:596–607.
- [27] Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Risk factors for false positive and for false negative test results in screening with fecal occult blood testing. *International Journal of Cancer* 2013;133:2408–14.
- [28] Chiang T-H, Lee Y-C, Tu C-H, et al. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. *Canadian Medical Association Journal* 2011;183:1474–81.
- [29] Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *American Journal of Medicine* 2012;125:1181–7.
- [30] Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *Journal of the American Medical Association* 2011;306:1352–8.
- [31] Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013;45:51–9.
- [32] Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine* 2012;366:697–706.
- [33] Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:810–4.
- [34] Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cut-off. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *British Journal of Cancer* 2009;100:259–65.
- [35] Hol L, Wilschut JA, van Ballegoijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *British Journal of Cancer* 2009;100:1103–10.
- [36] Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, et al. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Digestive and Liver Disease* 2012;44:700–4.
- [37] Faivre J, Dancourt V, Denis B, et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2012;48:2969–76.
- [38] Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. Follow-up of patients undergoing both semiquantitated immunochemical fecal occult blood and colonoscopy examinations. *European Journal of Cancer Prevention* 2012;21:247–53.
- [39] Terhaar sive Droste JS, Oort FA, van der Hulst RWM, et al. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2011;20:272–80.
- [40] Van Rossum LGM, van Rijn AF, Laheij RJF, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *British Journal of Cancer* 2009;101:1274–81.
- [41] Gultret I, Bouvier V, Mariotte N, et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *International Journal of Cancer* 2009;125:1127–33.
- [42] De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1570–8.
- [43] Wong MCS, Ching JYL, Chan VCW, et al. Diagnostic accuracy of a qualitative fecal immunochemical test varies with location of neoplasia but not number of

- specimens. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724708>.
- [44] Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *British Journal of Cancer* 2011;104:1779–85.
- [45] Salas D, Vanaclocha M, Ibáñez J, et al. Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *Cancer Causes and Control* 2014;25:985–97.
- [46] Steele RIC, McClements P, Watling C, et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut* 2012;61:576–81.
- [47] Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, et al. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *British Journal of Cancer* 2012;107:417–21.
- [48] Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2012;61:1576–82.

ORIGINAL ARTICLE: Clinical Endoscopy

Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals CME

Cristina Álvarez, MD,^{*1} Montserrat Andreu, MD,¹ Antoni Castells, MD,² Enrique Quintero, MD,³ Luis Bujanda, MD,⁴ Joaquín Cubiella, MD,⁵ Dolores Salas, MD,⁶ Ángel Lanas, MD,⁷ Fernando Carballo, MD,⁸ Juan Diego Morillas, MD,⁹ Cristina Hernández, BSc,¹⁰ Rodrigo Jover, MD,¹¹ Cristina Sarasqueta, MD,¹² José M. Enríquez-Navascués, MD,¹³ Vicent Hernández, MD,¹⁴ Pamela Estévez, MD,¹⁵ Ramiro Macenlle, MD,⁵ Teresa Sala, MD,⁶ Francesc Balaguer, MD,² María Pellisé, MD,² Leticia Moreira, MD,² Inés Gil, MD,⁴ Antonio Peris, MD,¹⁷ Francisca González-Rubio, MD,⁷ Ángel Ferrández, MD,⁷ Carmen Poves, MD,⁹ Marta Ponce, MD,¹⁶ Jaume Grau, MD,¹⁸ Anna Serradesanferm, RN,¹⁸ Akiko Ono, MD,¹⁹ José Cruzado, MD,²⁰ Francisco Pérez-Riquelme, MD,²¹ Inmaculada Alonso-Abreu, MD,³ Marta Carrillo-Palau, MD,³ Cecilio Santander, MD,²² José Díaz Tasende, MD,²² Alberto Herreros, MD,²³ Guillermo Cacho, MD,²⁴ Luis Eugenio Barranco, MD,¹ Xavier Bessa, MD^{*1}, on behalf of the ColonPrev study investigators

Barcelona, Spain

Background: Serrated cancers account for 10% to 20% of all colorectal cancers (CRC) and more than 30% of interval cancers. The presence of proximal serrated polyps and large (≥ 10 mm) serrated polyps (LSP) has been correlated with colorectal neoplasia.

Objective: To evaluate the prevalence of serrated polyps and their association with synchronous advanced neoplasia in a cohort of average-risk population and to assess the efficacy of one-time colonoscopy and a biennial fecal immunochemical test for reducing CRC-related mortality. This study focused on the sample of 5059 individuals belonging to the colonoscopy arm.

Design: Multicenter, randomized, controlled trial.

Setting: The ColonPrev study, a population-based, multicenter, nationwide, randomized, controlled trial.

Patients: A total of 5059 asymptomatic men and women aged 50 to 69 years.

Intervention: Colonoscopy.

Main Outcome Measurements: Prevalence of serrated polyps and their association with synchronous advanced neoplasia.

Results: Advanced neoplasia was detected in 520 individuals (10.3%) (CRC was detected in 27 [0.5%] and advanced adenomas in 493 [9.7%]). Serrated polyps were found in 1054 individuals (20.8%). A total of 329 individuals (6.5%) had proximal serrated polyps, and 90 (1.8%) had LSPs. Proximal serrated polyps or LSPs were associated with male sex (odds ratio [OR] 2.08, 95% confidence interval [CI], 1.76-4.45 and OR 1.65, 95% CI, 1.31-2.07, respectively). Also, LSPs were associated with advanced neoplasia (OR 2.49, 95% CI, 1.47-4.198), regardless of their proximal (OR 4.15, 95% CI, 1.69-10.15) or distal (OR 2.61, 95% CI, 1.48-4.58) locations. When we analyzed subtypes of serrated polyps, proximal hyperplastic polyps were related to advanced neoplasia (OR 1.61, 95% CI, 1.13-2.28), although no correlation with the location of the advanced neoplasia was observed.

Limitations: Pathology criteria for the diagnosis of serrated polyps were not centrally reviewed. The morphology of the hyperplastic polyps (protruded or flat) was not recorded. Finally, because of the characteristics of a population-based study carried out in average-risk patients, the proportion of patients with CRC was relatively small.

Conclusion: LSPs, but not proximal serrated polyps, are associated with the presence of synchronous advanced neoplasia. Further studies are needed to determine the risk of proximal hyperplastic polyps. (Gastrointest Endosc 2013;78:333-41.)

Abbreviations: CLMP, CpG island methylation phenotype; CRC, colorectal cancer; HP, hyperplastic polyp; LSP, large serrated polyp; MSI-H, high degree of microsatellite instability; SSA, sessile serrated adenoma; TSA, traditional serrated adenoma.

See CME section; p. 342.

DISCLOSURE: This work was supported by grants from Asociación Española contra el Cáncer (Fundación Científica and Junta de Barcelona) to A. Castells, the Instituto de Salud Carlos III (PI08/90717) to E. Quintero, FEDER funds to

(footnotes continued on last page of article)

Adenomatous polyps are the most common premalignant lesions of colorectal cancer (CRC).¹ In contrast, hyperplastic polyps (HPs) have been considered a benign lesion with little or no malignant potential, and clinical guidelines have not recommended colonoscopy surveillance for individuals with HPs until recently.² However, recent, new, up-to-date recommendations focused on this issue have been published³ and include HPs as part of the family of serrated polyps, defined histologically by a saw-tooth appearance in the colon crypts. In 2003, Torlakovic et al⁴ classified serrated polyps according to histologic features as HPs, sessile serrated adenomas (SSAs), traditional serrated adenomas (TSAs), and mixed lesions. Moreover, different studies have shown that some serrated polyps are precursors of CRC through the so-called serrated pathway.⁵⁻⁹ In particular, SSAs have been considered the precursors of the CRC, showing high microsatellite instability (MSI-H).⁵⁻⁷ Serrated cancers are common and are estimated to account for 10% to 20% of all CRCs and more than 30% of interval cancers.^{8,9}

The prevalence of adenomas and advanced adenomas in average-risk individuals has been estimated at 22% to 58.2% and 2.5% to 9.7%, respectively, in a recent meta-analysis.¹⁰ SSAs make up 5% to 25% of serrated lesions and are predominantly right sided.^{11,12} However, in clinical studies, the prevalence of serrated polyps has been reported variably depending on study methodologies, inclusion of patients at high risk for CRC, colonoscopy technology, and inconsistent definitions of serrated polyps over time. SSAs with cytologic dysplasia have been found in 1% to 2% of patients undergoing screening colonoscopy.¹¹ Moreover, there was a strong correlation between detection rates for adenomas and proximal serrated polyps in average-risk individuals, and both adenoma detection rates of 25% for men and 15% for women correspond to a proximal serrated polyp detection rate of 4.5%. In addition, HPs account for 70% to 95% of all serrated lesions and are predominantly distally located.¹³⁻¹⁵ When numbers of HPs are added to those of SSAs, the prevalence of serrated polyps increases to 25.7%, but only 7.9% of them are located in the proximal colon.¹² On the other hand, the use of high-definition technology may have contributed to the high prevalence rate of 20% of proximal serrated lesions reported in some studies.^{16,17} Finally, regarding the detection of large serrated polyps (LSP), defined as those lesions >10 mm in diameter, 3 recent, large, cohort studies of patients undergoing screening colonoscopy have found a prevalence of 1.4% to 2.3%.^{12,18,19}

The risk of CRC among patients with serrated polyps depends on the size, number, and histologic features of the polyps.⁸ Patients who meet the clinical criteria for serrated polyposis syndrome have a markedly increased lifetime risk for CRC (20%-50%), especially patients with multiple (>5) LSPs.²⁰ At the other end of the spectrum, individuals with small, distal HPs have no incremental risk for CRC, which is similar to data regarding patients

Take-home message

- In average-risk individuals, the presence of large serrated polyps (≥ 10 mm) was an independent risk factor for the development of synchronous advanced colorectal neoplasia.
- Proximal hyperplastic polyps are related to the presence of synchronous advanced colorectal neoplasia. However, further studies are needed to definitely determine the risk of patients with proximal hyperplastic polyps.

with no polyps documented at colonoscopy.²¹ Recently, the molecular pathogenesis of serrated pathway cancers has been reviewed, and 2 major pathways by which serrated lesions can evolve to CRC have been suggested.⁷ Many serrated cancers derive from SSAs and typically show a *BRAF* mutation and high degree of the CpG island methylation phenotype (CIMP). Serrated cancers also may derive from TSAs, and TSAs may arise from the goblet-cell subtype of HPs, both with *KRAS* oncogene mutation rather than *BRAF* mutation.⁴⁻⁷

The significance of the presence of large and proximal serrated polyps in patients who do not meet the criteria for serrated polyposis syndrome and their relationship to development of CRC have been evaluated in 3 recent studies. In fact, studies have shown that LSPs were independent predictors of synchronous advanced neoplasia^{12,18} and CRC.¹⁹ Of greater clinical impact, 1 study showed a relationship between detection of proximal nondysplastic serrated polyps and an increased risk for interval neoplasia during surveillance.¹⁵ However, no study has evaluated whether this association occurs with both HPs and SSAs, and, more specifically, there is no estimation of the risk of advanced colorectal neoplasia among patients with large or proximal HPs detected at screening colonoscopy.

The main objective of our study was to evaluate the prevalence of serrated polyps and their association with synchronous advanced neoplasia in a cohort of asymptomatic, average-risk population in whom a screening colonoscopy was performed. Second, we assessed the relationship between proximal or large HPs and the presence of advanced colorectal neoplasia.

MATERIAL AND METHODS

Patients

The current analysis was performed within the ColonPrev study, a population-based, multicenter, nationwide, randomized, controlled trial designed to compare the efficacy of one-time colonoscopy and biennial fecal immunochemical test for reducing CRC-related mortality (ClinicalTrials.gov NCT00906997).²² Study investigators and their contributions are listed in the Supplementary Note, available online at www.giejournal.org. Details of the ColonPrev study were described elsewhere.²² Therefore,

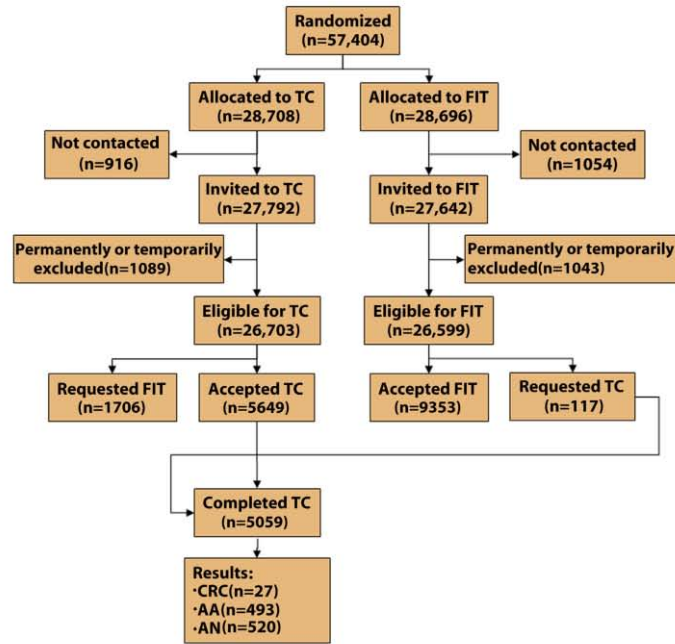


Figure 1. Enrollment and outcomes of individuals included in the study. Advanced adenoma was defined as an adenoma measuring ≥ 10 mm in diameter, with villous architecture ($> 25\%$), high-grade dysplasia, or intramucosal carcinoma. Advanced neoplasia was defined as either advanced adenoma or cancer. *TC*, Total colonoscopy; *FIT*, fecal immunochemical test; *CRC*, colorectal cancer; *AA*, advanced adenoma; *AN*, advanced neoplasia.

the prevalence of serrated polyps and their relationship with the presence of advanced neoplasia were established in the cohort of 5059 individuals assigned to the colonoscopy arm (Fig. 1).

Colonoscopy findings

All colonoscopies were performed by experienced endoscopists (individual experience > 200 colonoscopies/year), and findings were documented in a standardized report form. The proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including the splenic flexure). Adenomas ≥ 10 mm in size or with villous architecture, high-grade dysplasia, or intramucosal carcinoma (pTis) were classified as advanced adenomas. Invasive cancer was considered when malignant cells were observed beyond the muscularis mucosa. Advanced neoplasia was defined as advanced adenoma or invasive cancer. Patients were classified according to the most advanced lesion. Bowel cleansing and sedation were performed as previously described.^{22,23}

Macroscopic appearances of non-hyperplastic polyps (adenomas and other non-hyperplastic serrated lesions) were registered in the database. In order to facilitate the

description, morphology of the non-hyperplastic serrated polyps was classified as protruded or flat.

Pathology findings

Histologic studies were performed on all polyps taken by polypectomy by board-certified pathologists at each participating hospital. Serrated polyps included SSAs, TSAs, and HPs.³ In our database, serrated polyps were recorded in 2 groups, non-hyperplastic serrated polyps, including SSAs and TSAs, and typical HPs, which were specifically recorded to differentiate them from the previous ones.

Although the increased recognition and classification of serrated lesions in the last few years for the pathologist precludes minimal reclassification, a consensus agreement was performed in order to differentiate those typical HPs from other serrated lesions. For the purpose of the main analysis, serrated polyps included SSAs, TSAs, and HPs. The role of those proximal, large, and proximal and large serrated polyps were analyzed separately. Moreover, to determine the specific contribution of HPs, an analysis was carried out comparing those patients with proximal or large HPs with respect to the other non-hyperplastic

serrated polyps (SSAs and TSAs). LSPs were defined as those serrated polyps ≥ 10 mm in diameter.

Statistical analysis

Univariate and multivariate analyses were performed to determine parameters associated with the presence of advanced colorectal neoplasia. In the univariate analysis, categorical variables were compared by means of a chi-square test, with the Yates correction when needed. Continuous variables were expressed as means with standard deviations. Continuous variables were analyzed by using the *t* test. Results were shown with calculations of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) adjusted by age, sex, and participating center. The SPSS software version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) was used for the analysis of data.

RESULTS

As shown in Figure 1, in the ColonPrev study, 5059 individuals completed colonoscopy either as initial randomized allocation or after cross-over from the fecal immunochemical test arm. Characteristics of the study population are shown in Table 1. There were 2600 women (51.4%), with a mean (\pm standard deviation) age of 59 (± 5 years). CRC was diagnosed in 27 patients (0.5%) (proximal lesions in 6 cases), advanced adenomas in 493 (9.7%) (proximal lesions in 249 cases), and non-advanced adenomas in 1116 (22.1%) (proximal lesions in 744 cases). A total of 1054 patients (20.8%) had serrated polyps (920 patients had hyperplastic polyps, 91 patients had other non-hyperplastic serrated polyps [SSA or TSA], and 41 had both types of serrated lesions). The average number of serrated polyps per patient was 2.0 (± 1.9), (range 1-25); most patients had 1 or 2 serrated polyps, 588 (11.6%) and 223 (4.4%), respectively. Proximal serrated polyps and LSPs were detected in 329 patients (6.5%) and 90 patients (1.8%), respectively. Only 36 patients (0.7%) had a large proximal serrated polyp. Detection of non-hyperplastic serrated polyps at endoscopy was related to the number of adenomas detected; in fact, the mean number of adenomas detected was greater in patients with synchronous non-hyperplastic serrated polyps (2.1 ± 1.6 vs 0.5 ± 1.1 , $P < .001$, respectively).

No relationship was observed between age and the presence of serrated polyps. However, after adjusting for age, patients with serrated polyps were more likely to be male (OR 1.80; 95% CI, 1.57-2.07). Also, the multivariate analysis showed that male sex was associated with the presence of proximal serrated polyps (OR 2.08, 95% CI, 1.76-4.45) and LSPs (OR 1.65, 95% CI, 1.31-2.07).

Predictors of advanced colorectal neoplasia in patients with serrated polyps

Variables significantly associated with advanced colorectal neoplasia are shown in Table 2. In the univariate

TABLE 1. Characteristics of patients included in the study (n = 5059)

Variable	No. (%)
Age, y	
<55	1656 (33)
56-59	1355 (27)
60-65	1256 (25)
66-70	768 (15)
Male/female	2459 (48.6)/2600 (51.4)
Neoplasia	
No adenoma	3423 (67.7)
Non-advanced adenoma	1116 (22.1)
Advanced adenoma*	493 (9.7)
Advanced neoplasia	520 (10.3)
Colorectal cancer†	27 (0.5)
Patients with serrated polyps‡	1054 (20.8)
No. of serrated polyps/patient	
1	588 (11.6)
2	223 (4.4)
3	110 (2.2)
4	48 (0.9)
≥ 5	85 (1.7)
Proximal§ serrated polyps‡	329 (6.5)
Large serrated polyps‡	90 (1.8)
Large serrated proximal polyps‡	36 (0.7)

*Advanced adenoma was defined as an adenoma measuring ≥ 10 mm in diameter, with villous architecture ($> 25\%$), high-grade dysplasia, or intramucosal carcinoma.

†Advanced neoplasia was defined as either advanced adenoma or cancer.

‡Serrated polyps: sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and hyperplastic polyps.

§Proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including splenic flexure).

||Large serrated polyps were defined as those ≥ 10 mm in size.

analysis, all evaluated variables (sex, age, the presence of any small tubular adenomas, 3 or more small tubular adenomas, the presence of serrated polyps, and the presence of any proximal serrated polyp, LSP, and proximal LSP) were statistically significant. However, regarding the presence of any type of serrated polyp, only LSP was statistically significant for the detection of a synchronous advanced colorectal neoplasia in the logistic regression model (OR 2.49, 95% CI, 1.47-4.19). In this respect, the presence of an LSP showed the second highest OR for the

TABLE 2. Predictive factors of advanced colorectal neoplasia*

Variable	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis OR (95% CI)
Female/male	1/2.22 (1.82-2.70)	1/1.86 (1.52-2.29)
Age, y		
50-59	1	1
60-70	1.43 (1.18-1.73)	1.35 (1.11-1.65)
Any small tubular adenomas		
No	1	1
Yes	2.87 (2.36-3.48)	2.02 (1.62-2.50)
≥ 3 small tubular adenomas		
No	1	1
Yes	6.16 (4.49-8.45)	3.29 (2.33-4.67)
Serrated polyps†		
No	1	
Yes	1.49 (1.21-1.85)	
Large‡ serrated polyps†		
No	1	1
Yes	2.84 (1.71-4.70)	2.49 (1.47-4.19)
Proximal§ serrated polyps†		
No	1	
Yes	1.72 (1.25-2.38)	
Proximal§ and large‡ serrated polyps†		
No	1	
Yes	2.35 (1.02-5.39)	

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

*Advanced neoplasia was defined as either advanced adenoma or cancer.

†Serrated polyps; sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and hyperplastic polyps.

‡Large serrated polyps were defined as those ≥ 10 mm in size.

§Proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including splenic flexure).

risk of advanced neoplasia, between ≥3 small tubular adenomas (OR 3.29, 95% CI, 2.33-4.67) and any small tubular adenoma (OR 2.02, 95% CI, 1.62-2.50), respectively.

The effect of tumor location on the prediction of advanced neoplasia was analyzed in a multivariate analysis,

and although the presence of serrated polyps was related to distal advanced neoplasia (OR 1.49, 95% CI, 1.15-1.95), only LSPs were related to proximal (OR 4.15, 95% CI, 1.69-10.15) and distal (OR 2.61, 95% CI, 1.48-4.58) advanced colorectal neoplasia. Also, the presence of an advanced neoplasia in both locations, proximal or distal, was associated with male sex, age, the presence of any adenoma, and the presence of ≥ 3 small tubular adenomas (Table 3).

Predictors of advanced colorectal neoplasia in patients with hyperplastic polyps

As previously commented, HPs were more prevalent than the other serrated lesions. In fact, 961 patients (19%) had HPs, and 134 (2.6%) had at least 1 non-hyperplastic serrated polyp (SSA or TSA). However, most of the HPs were small and distally located in respect to the other non-hyperplastic serrated lesions. In fact, large lesions (≥ 10 mm) were observed in 5.6% and 26.8% of the HPs and non-hyperplastic serrated lesions detected, respectively, *P* < .001. A proximal location was observed in 29.6% and 47.0% of the HPs and non-hyperplastic serrated lesions detected, respectively, *P* < .001.

Regarding the analysis of the non-hyperplastic serrated lesions (SSAs and TSAs), the presence of a large lesion was independently associated with advanced colorectal neoplasia (OR 2.99, 95% CI, 1.39-6.47) in the multivariate analysis (Table 4), and this effect was maintained independently of its location, proximal (OR 4.17, 95% CI, 1.65-10.53) or distal (OR 3.55, 95% CI, 1.30-9.67). An analysis depending on the morphology of these non-hyperplastic serrated lesions is shown in Table 4. After adjusting for sex, age, and the presence of any or >3 small tubular adenomas, only those protruded, non-hyperplastic serrated polyps were associated with the presence of advanced colorectal neoplasia (OR 3.82, 95% CI, 1.45-10.03), independently of their proximal (OR 4.14, 95% CI, 1.27-15.57) or distal (OR 5.59, 95% CI, 2.12-14.75) location.

On the other hand, in the subset of patients with HPs, no relationship was observed between a large HP and the presence of advanced colorectal neoplasia. However, a significant relationship was observed between proximal HPs (OR 1.61, 95% CI, 1.13-2.28) and advanced colorectal neoplasia (Table 4). However, the presence of a proximal HP was not related to the presence of a concomitant proximal advanced colorectal neoplasm.

DISCUSSION

In this large, nationwide, population-based, multicenter, randomized, controlled trial of average-risk individuals, LSP was an independent risk factor for the development of synchronous advanced colorectal neoplasia. In addition, the risk of LSPs was similar to that of the presence of ≥ 3 small

TABLE 3. Predictive factors of advanced neoplasia according to location (multivariate analysis)

Variable	Proximal* advanced neoplasia† OR (95% CI)	Distal advanced neoplasia‡ OR (95% CI)
Female/male	1/2.12 (1.52-2.94)	1/1.82 (1.43-2.31)
Age, y		
50-59	1	1
60-70	1.39 (1.03-1.88)	1.36 (1.08-1.70)
Any small tubular adenomas		
No	1	1
Yes	2.14 (1.53-2.99)	1.89 (1.46-2.43)
≥ 3 small tubular adenomas		
No	1	1
Yes	3.22 (2.02-5.13)	3.28 (2.23-4.83)
Serrated polyps‡		
No		1
Yes		1.49 (1.15-1.95)
Large§ serrated polyps‡		
No	1	1
Yes	4.15 (1.69-10.15)	2.61 (1.48-4.58)

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.
 *Proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including splenic flexure).
 †Advanced neoplasia was defined as either advanced adenoma or cancer.
 ‡Serrated polyps: sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and hyperplastic polyps.
 §Large serrated polyps were defined as those ≥ 10 mm in size.

tubular adenomas and higher than the risk associated with any small tubular adenoma. Although associated with a greater risk for proximal advanced neoplasia, the presence of LSPs was independently associated with the presence of advanced neoplasia in both proximal and distal locations. Finally, in the multivariate analysis, no relationship was observed between proximal serrated polyps and synchronous advanced neoplasia. In relation to differences among various types of serrated polyps, as far as we are aware, this is the first study in which a relationship between proximal HPs, but not large HPs, and synchronous advanced colorectal neoplasia was observed. In that sense, the previous large cohorts of screening colonoscopy^{12,18,19} do not allow the determination of the relative proportion of HPs respective to the non-hyperplastic serrated

lesions and its relationship with synchronous advanced neoplasias.

In the present study, a prevalence of serrated polyps of 20.8% was found, although only 6.5% were proximally located, which is similar to data previously reported in the literature.^{11,12,16-19} Moreover, in agreement with previous studies,^{11,12,16-19} LSPs were uncommon in average-risk patients. Although there was a trend toward an increase in the prevalence of serrated polyps with advancing age, similar to that for patients with adenomatous polyps, serrated polyps were more common in men after adjustment for age. However, the lack of association with age may be explained by the age of patients included in the study, because no subjects younger than 50 or older than 70 were eligible. We also found that patients with LSPs had a risk of advanced neoplasia similar to that of patients with 3 small tubular adenomas, which may be associated with a higher risk of metachronous neoplasia during surveillance.¹ These findings reinforce the previously mentioned recommendation of surveillance for patients with LSPs in whom surveillance at 3 years has been suggested,² although follow-up studies in patients after endoscopic polypectomy are needed to confirm the optimal monitoring interval. Probably because of the low number of patients with CRC (0.5%), the presence of serrated polyps was unrelated to synchronous CRC (OR 0.92, 95% CI, 0.37-2.29), and this was independent of whether serrated polyps were large or proximally located, in agreement with previous population-based studies in average-risk patients^{12,18} (data not shown).

Recent studies suggest that some types of CRC, particularly MSI-H CRC, derive from certain types of serrated polyps, particularly TSAs, SSAs, and maybe some classic HPs.⁶ HPs can be divided histologically into the well-described microvesicular and goblet cell subtypes as well as the rare mucin-poor type. Pathologic and molecular features and anatomic distribution within the colon differ between microvesicular HPs and goblet cell HPs. Microvesicular subtypes of HPs have a high rate of *BRAF* mutations and are located predominantly in the left side of the colon,^{5,13,14} although 10% to 15% occur in the transverse and right side of the colon. Multiple microvesicular HPs are common, especially in the rectum. By contrast, goblet cell HP subtypes show a typical *KRAS* mutation, are more common in the left side of the colon (90%), and are usually of small size (<5 mm).²⁴ The association of molecular markers with the histologic subtypes of benign serrated lesions and CIMP-high tumors has led to the proposal of an HP → SSA → dysplastic SSA → cancer sequence.²⁴ Usually, this sequence occurs most commonly in the proximal colon, and in addition there is recent evidence of a progressive increase in CIMP-high, MSI-high, and *BRAF* mutations from the rectum to the ascending colon.²⁵ The results of our study reinforce the proposed sequence, because a relationship was observed between proximal HPs and advanced colorectal neoplasia. Unfortunately, it

TABLE 4. Predictors of advanced colorectal neoplasia in patients with non-hyperplastic serrated lesions (SSA and TSA) or hyperplastic polyps (HP)

Variable	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis OR (95% CI)*
Non-hyperplastic serrated lesion (SSA and TSA)		
Serrated lesion		
No	1	
Yes	1.42 (0.84-2.39)	
Large serrated lesion		
No	1	1
Yes	3.77 (1.81-7.87)	2.99 (1.39-6.47)
Proximal [†] serrated lesion		
No	1	
Yes	1.10 (0.47-2.56)	
Proximal [†] and large [‡] serrated lesion		
No	1	
Yes	1.07 (0.14-8.48)	
Protruded large [‡] serrated lesion		
No	1	1
Yes	3.65 (1.42-9.379)	3.82 (1.45-10.03)
Hyperplastic polyp		
Hyperplastic polyp		
No	1	
Yes	1.50 (1.21-1.88)	
Large hyperplastic polyp		
No	1	
Yes	2.22 (1.11-4.44)	
Proximal [†] hyperplastic polyp		
No	1	1
Yes	1.96 (1.41-2.74)	1.61 (1.13-2.28)
Proximal [†] and large [‡] hyperplastic polyp		
No	1	
Yes	2.92 (1.17-7.31)	

SSA, Sessile serrated adenoma; TSA, traditional serrated adenoma; HP, hyperplastic polyp; OR, odds ratio; CI, confidence interval.
 *Odds ratio adjusted for sex, age, any small tubular adenoma, or ≥ 3 small tubular adenomas.
[†]Proximal colon was defined as the cecum, ascending colon, and transverse colon (including splenic flexure).
[‡]Large serrated polyps were defined as those ≥ 10 mm in size.

was not feasible to assess the exact subtype of HPs and its molecular profile to determine the role of the different subtypes in CRC development.

Strengths of this study, with respect to other studies,^{12,18,19} are that it is based on the results of a recent, large, nationwide, multicenter, prospective, randomized,

controlled trial, in which a strict quality assurance program was followed,^{23,24} thus ensuring the reliability of data. Some limitations of the study, however, should be mentioned. First, and probably the most relevant, is that the pathologic criteria for the diagnosis of serrated polyps were not centrally reviewed. Serrated lesions are currently

classified by the World Health Organization into 3 general categories (HPs, SSAs, TSAs). Some serrated lesions may show microvesicular HP pathology in one area and SSA morphology, such as dilated and irregular crypts, in another. Nevertheless, in clinical practice, there is a substantial interobserver variation among pathologists in the differentiation of SSAs from HPs, and agreement between them is moderate at best, including expert pathologists.²⁶ In fact, different studies have reclassified those previously described HPs as SSAs, especially those that are proximal or large.^{26,27} Although the increased recognition and classification of serrated lesions for pathologists, including those typical HPs, allows a minimal reclassification, the fact that nearly 30% of our HPs were proximal and the lack of a central pathology review of the architectural features of the subcategories of serrated polyps preclude our ability to reach a definite conclusion about the risk of those proximal HPs. Second, although location and size of the HPs were independently described, the database analysis prevented differentiation of SSAs from TSAs. Also, assessment of the association between each type of non-hyperplastic serrated polyp (SSA or TSA) could not be determined. Moreover, the morphology of the HPs (protruded or flat) was not recorded. Finally, because of the characteristics of a population-based study carried out in average-risk patients, the proportion of patients with CRC was relatively small. Therefore, although a correlation between LSPs and advanced neoplasia was shown, the relationship between LSPs and CRC remains unclear.

We conclude that in average-risk individuals, LSPs (serrated polyps ≥ 10 mm), independent of their proximal or distal locations, were associated with synchronous advanced neoplasia. SSAs are flat or sessile with a distinct endoscopic appearance that is often subtle, which emphasizes the importance of endoscopic detection of these lesions with a high-quality screening examination. Surveillance at 3 years in those average-risk patients in whom LSPs have been detected at screening colonoscopy has been suggested.^{2,15} However, the specific recommendations for interval follow-up reflect consensus expert opinion rather than a substantial evidence base. As stated in the recently published consensus,³ as post-polypectomy surveillance studies of serrated lesions become more available, evidence-based guidelines will be developed that will supersede such recommendations. Further studies, including a centralized review of all serrated polyps by pathologists with special interest in GI pathology, are needed to definitely determine the risk of patients with proximal HPs and the risk of metachronous lesions during surveillance in average-risk patients with colonoscopy-detected serrated polyps.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

REFERENCES

- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
- Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-29.
- Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
- Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50:131-50.
- O'Brien MJ, Shi Y, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1491-501.
- Jass J, Iino H, Ruzsiewicz A, et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000;47:43-9.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088-100.
- Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology* 2010;139:1444-7.
- Heitman SJ, Ronsley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1272-8.
- Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005;47:32-40.
- Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;139:1497-502.
- Buda A, De Bona M, Dotti I, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:1-8.
- Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400-7.
- Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:927-34.
- Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:42-6.
- Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, et al. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 2012;75:515-20.
- Li D, Jin C, McCulloch C, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:695-702.
- Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;139:1503-10.
- Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006;131:30-9.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.

22. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
23. Jover R, Herraiz M, Alarcon O, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012;44:444-51.
24. Mino P, Moyer MP, Jass JR. Role of BRAF-V600E in the serrated pathway of colorectal tumorigenesis. *J Pathol* 2007;212:124-33.
25. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012;61:847-54.
26. Singh H, Bay D, Ip S, et al. Pathological reassessment of hyperplastic colon polyps in a city-wide pathology practice: implications for polyp surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1003-8.
27. Khalid O, Radaideh S, Cummings OW, et al. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 2009;15:3767-70.

E. Quintero, and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009SGR849) to A. Castells. CIBERhd is funded by the Instituto de Salud Carlos III, to A. Castells. In the Basque Country, the study received additional support with grants from Obra Social de Kutxa, Diputación Foral de Gipuzkoa (DFG 07/5) to L. Bujanda, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco to L. Bujanda, EITB-Maratoia (BIO 07/CA/19) to L. Bujanda y Acción Transversal contra el Cáncer del CIBERhd (2008) to L. Bujanda. In Galicia, this work was supported by Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia J. Cubiella and V. Hernández Eiken Chemical Co., Ltd., Japan, and its Spanish representatives, Palex Medical and BiogenDiagnóstica, donated supplies and technology used for FIT to A. Castells and E. Quintero, but they were not involved in the design of the study or in the analysis or interpretation of results.

*Drs Álvarez and Bessa contributed equally to this article.

Copyright © 2013 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.003>

Received November 26, 2012. Accepted March 4, 2013.

Current affiliations: Department of Gastroenterology, Hospital del Mar. Cancer Research Program, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Universitat Autònoma de Barcelona Pompeu Fabra University, Barcelona, Catalonia (1), Department of Gastroenterology, Hospital Clínic,

Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia (2), Department of Gastroenterology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife (3), Department of Gastroenterology, Donostia Hospital/Biodonostia Institute, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), University of Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián (4); Department of Gastroenterology, Complexo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense (5), Colorectal Cancer Screening Program, Dirección General de Salud Pública, Consellería de Sanitat, Valencia (6), Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, IIS Aragón, University of Zaragoza, CIBERhd, Zaragoza (7), Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Universidad de Murcia, Murcia (8), Department of Gastroenterology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid (9), Department of Epidemiology and Evaluation, Parc de Salut Mar, IMIM, Barcelona, Catalonia (10), Gastroenterology Unit, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante (11), Department of Epidemiology, CIBERESP, Donostia Hospital/Biodonostia institute, San Sebastián (12), Department of Surgery, Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián (13), Department of Gastroenterology, Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo (14), Department of Clinical Analysis, Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo (15), Department of Gastroenterology, Hospital Universitario La Fe, Valencia (16), Department of Gastroenterology, Consorcio Hospitalario de Castellón, Castellón (17), Unitat d'Avaluació, Suport i Preventiva, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia (18), Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia (19), Colorectal Cancer Prevention Program of the Región de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Servicio Murciano de Salud, Murcia (20), Colorectal Cancer Prevention Program of the Región de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Política Social, Murcia (21), Department of Gastroenterology, Hospital Universitario La Princesa, Madrid (22), Department of Gastroenterology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (23), Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Fundación Alcorcón Madrid (24).

Reprint requests: Dr Xavier Bessa, Department of Gastroenterology, Hospital del Mar de Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain.

If you would like to chat with an author of this article, you may contact Dr Bessa at xbessa@hospitaldelmar.cat.

8. DISCUSIÓN

Los proyectos desarrollados en esta tesis han pretendido profundizar en aspectos relacionados con el cribado del CCR, que permitan en un futuro establecer estrategias más personalizadas mediante una mejor estratificación del riesgo individual de desarrollar CCR. Para ello hemos realizado dos análisis con datos del estudio ColonPrev.

En la primera parte del proyecto, aprovechando los datos obtenidos en la rama SOHi, hemos evaluado el impacto que tendría establecer diferentes valores de positividad del TSOHi específicos en función de edad (mayor o menor de 60 años) y sexo.

En la segunda parte del proyecto nos centramos en la rama de la colonoscopia del estudio ColonPrev y determinamos por primera vez la prevalencia de pólipos serrados en población española, así como la relación que existe entre los pólipos serrados y la presencia de neoplasia avanzada sincrónica.

El hallazgo principal del primer proyecto fue observar que diferentes puntos de corte del TSOHi no tienen el mismo impacto en función del grupo de población evaluada. Observamos tasas de positividad mayores en los hombres e incremento progresivo con la edad. En este sentido, incrementar el punto de corte tuvo mayor impacto en el grupo de hombres mayores de 60 años, y por otro lado, en mujeres menores de 60 años, el incremento del punto de corte no conllevó una disminución en la tasa de detección de CCR y permitiría un descenso sustancial en el número necesario de endoscopia para detectar un caso de CCR. En hombres menores de 60 años y mujeres mayores de 60 años, incrementar el punto de corte hasta 25-30 $\mu\text{g/g}$ de heces no tuvo impacto en la tasa de detección de CCR. Esta podría ser una estrategia aceptable a llevar a cabo en los programas de prevención poblacional de CCR, cuando los recursos son limitados. Como es de esperar, el número necesario de endoscopia fue menor en los hombres mayores en todos los puntos de corte del TSOHi.

En nuestro estudio, las tasas de detección tanto de CCR como de AA fueron similares a las descritas previamente en otros estudios (70). Por otro lado, en concordancia con estudios previos, se observaron mayores diferencias al aumentar el punto de corte desde 15 a 30 $\mu\text{g/g}$ que desde 30 a 40 $\mu\text{g/g}$ de heces.

Dado que únicamente los individuos con TSOHi positivo se realizaron una colonoscopia, no pudimos calcular la sensibilidad para la detección de neoplasias según localización proximal o distal, pero cuando fueron estratificados por edad y sexo no observamos diferencias entre los distintos puntos de corte y la localización.

Como era esperable, a medida que aumentamos el punto de corte de la hemoglobina fecal en el TSOHi, vemos un descenso en la tasa de detección de lesiones del colon en paralelo a un aumento del valor predictivo positivo (VPP). Auye y cols demostraron que la concentración de hemoglobina fecal, así como la edad y el sexo, son factores predictivos independientes de neoplasia avanzada y que podrían utilizarse para priorizar la colonoscopia (94). Por otro lado, un estudio reciente observó que con un punto de corte de 10 µg/g de heces, la tasa de positividad era mayor en los hombres, y recomendaba utilizar el mismo punto de corte en términos de igualdad de VPP (92). Sin embargo, en este estudio no se realizó subanálisis considerando conjuntamente edad y sexo. Finalmente, un estudio italiano analizó el impacto de diferentes estrategias con 1 vs 2 muestras y diferentes puntos de corte del TSOHi (16, 20 y 24 µg/g heces) sin objetivar una estrategia claramente superior (70).

Además, varios estudios han objetivado que el aumento del punto de corte tiene mayor impacto en la detección de AA que en la detección de CCR, sugiriendo aumentar el punto de corte en poblaciones con recursos limitados (99). Aunque la tasa de positividad del TSOHi puede variar en función de la geografía, se ha descrito un descenso de 16.5% en 10 µg de Hb /g de heces a 10.2% en 40 µg de Hb /g de heces, con efectos limitados en la detección de CCR en estadio precoz (100). Otro estudio concluyó que aumentar el punto de corte a 40 µg de Hb /g de heces, resultaría en tasas de aceptables CCR, comparado con el descenso en colonoscopias realizadas (99). Más recientemente, un estudio francés concluyó que una estrategia aceptable podría ser 2 muestras con punto de corte entre 30 y 40 µg de Hb /g de heces (110), sin embargo, en este estudio el punto de corte más bajo fue 30 µg de Hb /g de heces. Wilschut y cols. evaluaron diferentes estrategias bajo diferentes niveles de capacidad de colonoscopias y encontraron que un punto de corte de 10 µg de Hb /g de heces era el más efectivo cuando la capacidad de colonoscopias es ilimitada, pero niveles más altos son más efectivos cuando hay una capacidad de colonoscopias limitada (73).

Al igual que el CCR, el riesgo de AA es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (13,14). Nuestro estudio muestra también que en todos los grupos independientemente de sexo y edad, un incremento en el punto de corte conlleva una disminución de la tasa de detección de AA, sin diferencias sustanciales en el número

necesario de endoscopiar. Sin embargo, debido al diseño anual o bienal de los programas de cribado, la efectividad del programa no se basa únicamente en la participación sino también en la adherencia a los test recomendados, de manera que un AA no detectado en la ronda inicial de cribado debido a un punto de corte más elevado, podría ser detectado en rondas consecutivas. Un análisis de adherencia del estudio Colonprev puso de manifiesto que la participación fue mayor en las mujeres de entre 50 y 59 años, y que la probabilidad de detectar CCR no fue distinta entre TSOHi y colonoscopia (114). Por otro lado, algunos estudios han mostrado que las mujeres tienen más cáncer de intervalo que los hombres tras un test de sangre oculta en heces (115,116) y también tras la colonoscopia (117). A pesar de que es discutible cuántos AA no detectados progresarían a CCR, sería importante monitorizar el efecto en el cáncer de intervalo si se implementasen estas estrategias, sobre todo en el grupo de mujeres entre 50 y 60 años, donde el 31% de AA no se detectarían con un punto de corte de 40 µg de Hb/g de heces. En el estudio de McDonald y cols. se confirmó que la concentración de hemoglobina fecal en hombres es mayor que en las mujeres, así como en la población de edad más avanzada, sugiriendo que el usar un solo punto de corte en el programa de cribado está lejos de ser óptimo (90,91).

A pesar de que hay que tener en cuenta que en nuestro estudio hay pocos casos de CCR en cada grupo, los resultados sugieren que haya tres grupos de riesgo en función de sexo y edad. El primer grupo estaría compuesto por un grupo de alto riesgo de hombres mayores de 60 años, en los que cualquier aumento en el punto de corte hace que se pierdan casos de CCR. Por tanto, en este grupo, recomendaríamos mantener el punto de corte más bajo posible, y en caso de no ser posible, que no fuese mayor de 25 µg de Hb/g de heces. En el otro extremo, estaría el grupo de bajo riesgo, formado por mujeres menores de 60 años, en las que el punto de corte podría elevarse de 15 a 40 µg de Hb/g de heces sin casos perdidos de CCR y evitando gran número de colonoscopias. Finalmente, el tercer grupo, el del riesgo intermedio, sería el grupo más numeroso en la vida real, y estaría compuesto por mujeres mayores de 60 años y hombres menores de 60 años, en los que un aumento del punto de corte de 15 a 25-30 µg de Hb/g de heces no tiene impacto en la tasa de detección de CCR. Además, en este grupo de riesgo intermedio, el aumento hasta 40 µg de Hb/g de heces conlleva un descenso en la tasa de detección de CCR menos significativo que en el grupo de alto riesgo (0.04 y 0.15 respectivamente).

La fortaleza de ambos estudios de la presente tesis doctoral es que están basados en un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, limitando cualquier sesgo de selección.

Hasta la actualidad diversos estudios han comparado diferentes estrategias, pero éste es el primero que ha evaluado de forma simultánea el impacto de edad y sexo en los diferentes puntos de corte del TSOHi. No obstante, somos conscientes de la presencia de alguna limitación. Principalmente que está basada en una sola ronda del TSOHi y por lo tanto no refleja la práctica clínica real donde los individuos participan en rondas consecutivas. Aunque es posible que el riesgo siga siendo diferente en las rondas consecutivas, serían necesarios estudios prospectivos tras rondas consecutivas para determinar el impacto. Además, el test mediante 2 muestras puede mejorar la tasa de detección en los diferentes grupos de riesgo y evitar colonoscopias innecesarias, aunque son necesarios más estudios con 2 muestras para validar los resultados antes de hacer recomendaciones. Otro punto a considerar es que este estudio se ha realizado en un solo país, y como hemos visto, la concentración de hemoglobina fecal puede variar según regiones, probablemente por diferencias en el estilo de vida (93). Además, no se han incluido otras variables como el consumo de tabaco, el índice de masa corporal, y pueden haber influido en los resultados. Finalmente, no se han podido calcular sensibilidad y especificidad, puesto que únicamente los positivos del TSOHi se realizaron colonoscopia, y todos los resultados están en referencia al basal de 15 µg/g heces. Por la misma razón, no podemos conocer el número de falsos negativos, que darían cánceres de intervalo, que es importante a la hora de considerar los beneficios del cribado mediante TSOHi.

Aunque quedan aspectos por aclarar respecto al TSOHi, como el número de muestras, el punto de corte o el intervalo óptimos, parece que los hallazgos sugieren la necesidad de establecer estrategias más personalizadas.

En resumen, este estudio indica que individualizar los puntos de corte en función de sexo y edad podría optimizar el uso del TSOHi en programas de cribado poblacional de CCR. Son necesarios más estudios para determinar el punto de corte óptimo teniendo en cuenta otros factores mayores como la expectativa de vida, la periodicidad del cribado, la presencia de factores de riesgo como la obesidad, el tabaquismo o la historia familiar.

En el segundo estudio que forma parte de esta tesis, el objetivo principal fue determinar la prevalencia de pólipos serrados en población española así como la relación que existe entre los pólipos serrados y la presencia de neoplasia avanzada sincrónica. Estudios iniciales han demostrado que los pólipos serrados grandes (PSG) y de localización proximal eran factores de riesgo independientes de neoplasia avanzada sincrónica y CCR (20, 41). Además, otro estudio mostró relación entre

pólipos serrados proximales no displásicos y el aumento de riesgo de neoplasia durante el seguimiento (42).

En nuestro estudio, la presencia de PSG fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasia avanzada (NA) sincrónica. Además, el riesgo de presentar una NA sincrónica ante la presencia de un PSG era similar al que tiene la presencia de 3 o más adenomas, y más alto que el riesgo asociado a cualquier adenoma tubular de pequeño tamaño.

Aunque la presencia de PSG se asociaba con un riesgo mayor de neoplasia avanzada proximal, se asociaba de forma independiente con la presencia de neoplasia avanzada tanto a nivel proximal como distal. En el análisis multivariante, no encontramos relación significativa entre pólipo serrado proximal y neoplasia avanzada sincrónica.

Estos resultados son similares a los de un estudio holandés, que demostró una relación entre PH proximales grandes y neoplasia avanzada. (48). Por otro lado, recientemente se ha publicado un metaanálisis, realizado en Hong Kong (51), con el objetivo de determinar la prevalencia de lesiones serradas en población de riesgo medio, así como evaluar la relación entre lesiones serradas y neoplasia avanzada sincrónica. En este metaanálisis se incluyeron 9 estudios, dos de los cuales fueron publicados con posterioridad al nuestro (47, 134) y en el que se demuestra una relación entre pólipos serrados y neoplasia avanzada sincrónica (OR 2.05, IC 95% 1.38-3.04), especialmente para pólipos serrados proximales con un riesgo de más del doble (OR 2.77, IC 1.71-4.46), y todavía mayor para pólipos serrados grandes (OR 4.10 IC 95% 2.69-6.26). Además, el riesgo es tanto para neoplasia avanzada sincrónica proximal como distal.

Estos estudios han demostrado que existe una relación entre PH proximales y neoplasia avanzada sincrónica. Los estudios previos de grandes cohortes de colonoscopia no permitían la determinación de la proporción relativa de PH respecto al total de pólipos serrados no hiperplásicos y su relación con neoplasia avanzada sincrónica. Son necesarios más estudios para determinar si también los PH grandes tienen relación con neoplasia avanzada sincrónica.

Observamos una prevalencia de pólipos serrados del 20.8%, aunque únicamente un 6.5% eran de localización proximal, lo que es similar a datos descritos previamente en la literatura (20,22,24,41). Además, en concordancia con estudios previos, los PSG resultaron infrecuentes en población de riesgo medio. Aunque hay una tendencia al aumento en la prevalencia de PSG con la edad, al igual que ocurre con los pólipos

adenomatosos, los pólipos serrados fueron más frecuentes en los hombres tras ajustar por edad. Sin embargo, la falta de asociación con la edad puede explicarse por los individuos incluidos en el estudio (puesto que no se incluyeron menores de 50 años ni mayores de 70). También encontramos que el riesgo de neoplasia avanzada que tienen los pacientes con PSG es similar al riesgo que tienen los pacientes con 3 o más adenomas tubulares pequeños, que puede estar asociado con riesgo mayor de neoplasia metacrónica durante el seguimiento. Estos datos apoyan la recomendación para pacientes con PSG en los que se ha sugerido una vigilancia endoscópica a los 3 años, aunque son necesarios más estudios en pacientes tras polipectomía para confirmar el seguimiento óptimo. Probablemente debido al bajo número de pacientes con CCR (0.5%), la presencia de pólipos serrados no se relacionó con CCR sincrónica, y esto fue independiente del tamaño o la localización proximal, en concordancia con otros estudios poblacionales en pacientes de riesgo medio (20).

Estudios recientes sugieren que algunos tipos de CCR, en particular los que tienen MSI-H, derivan de pólipos serrados, particularmente TSA, SSA y algunos PH. La asociación de marcadores moleculares con los subtipos histológicos de lesiones serradas benignas y tumores CIMP-h ha llevado a la propuesta de una secuencia de HP→SSA→SSA con displasia→cáncer (11). Habitualmente, esta secuencia ocurre con más frecuencia en el colon proximal, y además hay evidencia de un aumento progresivo en CIMP-h, MSI-h, y mutaciones en *BRAF* desde el recto al colon ascendente (25). Los resultados de este estudio fortalecen esta secuencia propuesta, porque se ha observado una relación entre PH proximal y neoplasia colorrectal avanzada. Desafortunadamente, no ha sido posible determinar el subtipo de PH y su perfil molecular para determinar el papel de los diferentes subtipos en el desarrollo de cáncer.

A pesar de la fortaleza del estudio comentada anteriormente, hay que mencionar algunas limitaciones. Por un lado, el hecho de que los criterios patológicos para diagnosticar los pólipos serrados no fueron sometidos a revisión centralizada. Los pólipos serrados se clasifican según la OMS en 3 categorías (PH, SSA y TSA). Algunas lesiones serradas pueden mostrar patología de HP microvesicular en un área y morfología de SSA en otra área. De hecho, en la práctica clínica, existe variabilidad interobservador entre diferentes patólogos en la diferenciación entre PHs y SSAs, especialmente en los de localización proximal y gran tamaño. De hecho, varios estudios han reclasificado aquellos previamente descritos como PH en SSAs,

especialmente aquellos proximales y grandes (49,50). A pesar del reconocimiento por parte de los patólogos más precisa y la clasificación de los pólipos serrados, incluyendo aquellos PH típicos, permite una mínima reclasificación, el hecho de que casi el 30% de los PH de nuestra cohorte fueron proximales y la falta de revisión patológica centralizada de las características de las subcategorías de pólipos serrados no permite llegar a conclusiones definitivas sobre el riesgo de los PH proximales.

Asimismo, no se ha podido determinar la asociación entre los tipos de pólipos serrados no hiperplásicos. Además, la morfología protruyente o plana no fue descrita. Finalmente, debido a las características del estudio, en población de riesgo medio, la proporción de pacientes con CCR es baja y por tanto aunque se demuestra la relación entre PSG y neoplasia avanzada, no queda aclarada la relación entre PSG y CCR.

Podemos concluir que en individuos de riesgo medio, los pólipos serrados grandes (≥ 10 mm), independientemente de su localización proximal o distal, se asociaron con neoplasia avanzada sincrónica. Los SSAs son planos o sésiles con un aspecto endoscópico a menudo sutil, que enfatiza la importancia de su detección endoscópica con exámenes de cribado de alta calidad. En individuos de riesgo medio con PSG se ha sugerido un seguimiento endoscópico a los 3 años (40, 48). Sin embargo, las recomendaciones para el seguimiento endoscópico reflejan consenso de expertos más que una base con evidencia sustancial. Como se menciona en un consenso reciente (48), a medida que se realicen más estudios de seguimiento de lesiones serradas, se podrán desarrollar las guías basadas en la evidencia. Son necesarios más estudios, que incluyan revisión patológica centralizada por patólogos especializados en patología gastrointestinal, para determinar definitivamente el riesgo de individuos con PH proximales y el riesgo de lesiones metacrónicas en individuos de riesgo medio con lesiones serradas.

9. CONCLUSIONES

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

1. Diferentes puntos de corte del test inmunológico no tienen el mismo impacto en diferentes grupos de la población de riesgo medio.
2. Individualizar el punto de corte en función de edad y sexo podría optimizar los resultados del TSOHi en el cribado de CCR, mejorando la sensibilidad y especificidad de la prueba.
3. El análisis adicional de otros factores de riesgo de neoplasias avanzadas colorrectales, como la obesidad, el tabaquismo o la historia familiar permitirían mejorar la estrategia del cribado con TSOHi.
4. En población de riesgo medio, la presencia de pólipos serrados de más de 10mm es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada sincrónica y metacrónica.
5. Este riesgo es similar al riesgo que produce la presencia de 3 o más adenomas tubulares pequeños. Esto apoya la recomendación de realizar la vigilancia endoscópica a los 3 años de la colonoscopia basal.
6. La presencia de PH proximales se relaciona con la presencia de neoplasia avanzada sincrónica.
7. Estos datos apoyan la recomendación de reseca todas las lesiones de aspecto serrado proximal.
8. La presencia de pólipos serrados grandes es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasia colorrectal avanzada sincrónica y metacrónica, por lo que es fundamental su correcta identificación y resección.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Torre LA et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65:87-108 (2015)
2. Welch HG et al. Colorectal cancer on the decline: why screening can't explain it all. *N Engl J Med* 374, 1605-7 (2016).
3. Borrás JM et al. Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 131 Suppl 1, 58-62 (2008).
4. Castells A. Colorectal cancer screening. *Gastroenterol Hepatol* 34 Suppl 2, 60-6 (2011).
5. Morillas JD. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol* 35, 109-28 (2012).
6. Piñol V et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 293, 1986-94 (2005).
7. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 21, 2525-38 (2007).
8. Winawer SJ. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 16, 887 (1993).
9. Zauber AG. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 366, 687-696 (2012).
10. Guinney J et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Med* 21,1350-6 (2015).
11. Murcia O et al. Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *World J Gastroenterol* 22, 3516-30 (2016).
12. Heitman SJ et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 1272-8 (2009).
13. Imperiale TF et al. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *Am J Med* 125, 1181-7 (2012).
14. Ferlitsch M et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 28,1352-8 (2011).
15. Leggett B et al. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 138, 2088-100 (2010).
16. Terdiman JP et al. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology* 139,1444-7 (2010).
17. Torlakovic E et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 27, 65-81 (2003).
18. Higuchi T et al. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 47, 32-40 (2005).

19. O'Brien MJ 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).
20. Schreiner MA et al. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 139, 1497-502 (2010).
21. Bouwens MV. Endoscopic characterization of sessile serrated adenomas/polyps with and without dysplasia. *Endoscopy* 46, 225-35 (2014).
22. Kahi CJ et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 42-62 (2011).
23. Anderson JC et al. Impact of fair bowel preparation quality on adenoma and serrated polyp detection: data from the New Hampshire colonoscopy registry by using a standardized preparation-quality rating. *Gastrointest Endosc* 80, 463-70 (2014).
24. Kahi CJ et al. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 75, 515-20 (2012).
25. Butterly L et al. Serrated and adenomatous polyp detection increases with longer withdrawal time: results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol* 109, 417-26 (2014).
26. Parikh ND et al. Diagnosis of sessile serrated adenomas/polyps with image-enhanced endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2016.
27. Vleujels JL et al. Serrated lesions of the colon and rectum: the role of advanced endoscopic imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 29, 675-86 (2015).
28. Ijspeert J et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 24 (2016)
29. Li D et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 104, 695-702 (2009).
30. De Wijkerslooth TR et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 77, 617-23 (2013).
31. 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, 517-24 (2015).
32. Payne SR 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, 1119-26 (2014).
33. Imperiale TF et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 359, 1218-24 (2008).
34. Chow E et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 131, 30-9 (2006).

35. Carballal S. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 11 (2015).
36. Ijspeert JE et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut* Nov (2015).
37. Hassan C et al. Serrated polyposis syndrome: risk stratification or reduction? *Gut* 65, 1070-2 (2016).
38. Hassan C et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 45, 842-51 (2013).
39. Castells A et al. Postpolypectomy surveillance in patients with adenomas and serrated lesions: a proposal for risk stratification in the context of organized colorectal cancer-screening programs. *Endoscopy* 47, 86-7 (2015).
40. Lieberman DA et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 143, 844-57 (2012).
41. Hiraoka S et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 139,1503-10 (2010).
42. 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* 3,1-8 (2012).
43. Holme et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 64, 929-36 (2015).
44. Erichsen R et al. Increased risk of colorectal cancer among patients with serrated polyps. *Gastroenterology* 150, 895-902 (2016).
45. Pohl H et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 144, 74-80 (2013).
46. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 77:858-71 (2013).
47. Hazewinkel et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*, 46 219-24 (2014).
48. Rex DK et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 107, 1315-29 (2012).
49. Singh H et al. Pathological reassessment of hyperplastic colon polyps in a city-wide pathology practice: implications for polyp surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 76, 1003-8 (2012).
50. Khalid O et al. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. *World J Gastroenterol* 15, 3767-70 (2009).
51. Gao Q et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 110, 501-9 (2015).

52. Levin B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008. *Gastroenterology* 134, 1570-95 (2008).
53. Pignone M et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2, 96–104 (2002).
54. Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 328, 1365–71 (1993).
55. Hardcastle JD et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348, 1472–7 (1996).
56. Atkin WS et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375,1624–33 (2010).
57. Schoen RE et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 21, 2345-57 (2012).
58. Segnan N et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 103, 1310-22 (2011).
59. Hoff G et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 29, 338 (2009).
60. Thiis-Evenien et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy as a screening modality for colorectal adenomas in older age groups? Findings in a cohort of the normal population aged 63-72 years. *Gut* 45, 834-9 (1999).
61. Quintero E et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 366, 697-706 (2012).
62. Kaminski MF et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 44, 695-702 (2012).
63. Burón A et al. Colorectal Cancer Early Screening program of Barcelona. *Med Clin (Barc)* 145, 141-6 (2015).
64. Fitzpatrick-Lewis D et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 31 (2016).
65. Kronborg O. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 39, 846-51 (2004).
66. Lindholm L et al. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 95,1029-36 (2008).
67. Scholefield JH. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 61,1036-40 (2012).
68. Shaikat A. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 369,1106-14 (2013).
69. Fraser CG et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 104,810–4 (2012).

70. Grazzini G et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 59, 1511-5 (2010).
71. Chiang TH. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 147,1317-26 (2014).
72. Zorzi M. Appropriateness of endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* Aug 21 (2015).
73. Wilschut JA et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 103, 1741–51 (2011).
74. Young GP et al. Advances in fecal occult blood tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci*. 2015.
75. Brenner H et al. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 49, 3049–54 (2013)
76. Chen L-S et al. Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open*. 11:e003740. (2013).
77. Van Rossum LG et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 135,82-90 (2008).
78. Allison JE et al. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver* 8, 117–30 (2014).
79. Lee JK et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 4: 171 (2014).
80. Hol L et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 59, 62–8 (2009).
81. Park DI et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 105, 2017-25 (2010).
82. Hassan C et al. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther* 36, 929-40 (2012).
83. Federici et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 12,83-8 (2005).
84. Hoffman RM et al. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med* 50, 297-9 (2010).

85. Hol L et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 100,1103–10 (2009).
86. Cole SR et al. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen*, 10,117-22 (2003).
87. Moss S et al. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut* 7 (2016).
88. Tinmouth J et al. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 64, 1327-37 (2015).
89. Schreuders EH et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 64, 1637-49 (2015).
90. McDonald PJ et al. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 50, 935–40 (2012).
91. Brenner H et al. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 105: 2457–64 (2010).
92. Kapidzic A et al. Gender Differences in Fecal Immunochemical Test Performance for Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 1464-71 (2015).
93. Fraser CG et al. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 52, 1211–6 (2014).
94. Auge JM et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 147,628–36 (2014).
95. Stegeman I et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 63, 466–71 (2014).
96. Van Roon et al. Editorial: taking FIT to the people: out of the office and into the mail. *Am J Gastroenterol*, 107, 108-10 (2012).
97. Oort FA et al. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. *BMC Cancer* 10, 434 (2011).
98. Grazzini G et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 100, 259–65 (2009).
99. Van Rossum LGM et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 101, 1274–81 (2009).

100. Terhaar sive Droste JS et al. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20, 272–80 (2011).
101. Wong MC et al. Diagnostic Accuracy of a Qualitative Fecal Immunochemical Test Varies With Location of Neoplasia But Not Number of Specimens. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 1472-9 (2015).
102. Haug U et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 104, 1779–85 (2011).
103. De Wijkerslooth TR et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 107, 1570–8 (2012).
104. James PD et al. Regular screening with FOBT is associated with detection of colorectal cancer at an earlier stage: a population-based study. *Gastroenterology* 142:S768 (2012).
105. Omata F et al. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23,1036–41 (2011).
106. Chen L-S et al. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. *Lancet Oncol* 12, 551–8 (2011).
107. Wong MCS et al. Factors associated with false-positive and false-negative fecal immunochemical test results for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc* 81, 596–607 (2015).
108. Stegeman I et al. Risk factors for false positive and for false negative test results in screening with fecal occult blood testing. *Int J Cancer* 133, 2408–14 (2013).
109. Chiang T-H et al. Performance of the immunochemical fecal occult blood test in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract. *Canadian Medical Association Journal* 183, 1474–81 (2011).
110. Faivre J et al. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Dig Liver Dis* 44, 700–4 (2012).
111. Faivre J et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 48, 2969–76 (2012).
112. Rozen P et al. Follow-up of patients undergoing both semiquantitated immunochemical fecal occult blood and colonoscopy examinations. *Eur J Cancer Prev* 21, 247–53 (2012).
113. Guittet L et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer* 125, 1127–33 (2009).

114. Salas D et al. Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *Cancer Causes Control* 25, 985–97 (2014).
115. Steele RJC et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut* 61, 576–81 (2012).
116. Gill MD et al. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer* 107, 417–21 (2012).
117. Brenner H et al. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 61, 1576–82 (2012).
118. Von Karsa L et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 45: 51-9 (2013).
119. Castells A et al. Risk of advanced proximal neoplasm according to distal colorectal findings. *J Natl Cancer Inst* 105, 878-86 (2013).
120. Wong MC et al. Prediction of proximal advanced neoplasia: a comparison of four existing sigmoidoscopy-based strategies in a Chinese population. *Gut* 64, 776-83 (2015).
121. Brenner H et al. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 348,2467 (2014).
122. Brenner H et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 146, 709-17 (2014).
123. Nishihara R et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 369, 1095-105 (2013).
124. Doubeni CA et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 158, 312-20 (2013).
125. Manser CN et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc.* 76,110-7 (2012).
126. Kahi CJ et al. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*,7, 770-5 (2009).
127. Cotterchio M et al. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 16, 865-75 (2005).
128. Sanduleanu S et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut* 64, 1257-67 (2015)
129. Robertson DJ et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 63,949-56 (2014).

130. Le Clerq CM et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 63, 957-63 (2014).
131. Rutter CM et al. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control* 23, 289-96 (2012).
132. Steele RJ et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 58, 530-5 (2009).
133. Pox CP et al. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 142, 1460-7 (2012).
134. Ng et al. Association between serrated polyps and the risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 41, 108-15 (2015).

