



# **PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO ÓPTICO EN PÓLIPOS ENTRE 5 Y 15 MM Y SUS IMPLICACIONES SOBRE EL SEGUIMIENTO. ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO (ESTUDIO POPS).**

**CLARA HEREDIA CARRASCO**

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública.

Línea de Investigación:  
Fisiopatología de las Enfermedades Médico-Quirúrgicas

Facultad de Medicina. Universidad de Granada.



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

TESIS DOCTORAL

**PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO ÓPTICO EN PÓLIPOS ENTRE  
5 Y 15 MM Y SUS IMPLICACIONES SOBRE EL SEGUIMIENTO.  
ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO  
(ESTUDIO POPS).**

Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina  
**Clara Heredia Carrasco**

Granada, 2023

DIRECTOR

**DR. EDUARDO REDONDO CEREZO**

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Virgen de Las Nieves.  
Granada.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Clara Heredia Carrasco  
ISBN: 978-84-1117-869-3  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/82147>

**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA POR LA LDA. CLARA  
HEREDIA CARRASCO**

Dr. Eduardo Redondo Cerezo, jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

*Que Doña CLARA HEREDIA CARRASCO, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado "Precisión del diagnóstico Óptico en Pólipos entre 5 y 15mm y sus implicaciones sobre el Seguimiento. Estudio prospectivo multicéntrico (Estudio POPS)" que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Granada dentro del Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública.*

*Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi marido Francisco y mis hijos Santiago y Clara. Sois hogar y refugio, gracias por acompañarme siempre, os debo muchas horas robadas a nuestra vida familiar.

A mis padres, hermanos, demás familiares y amigos, en especial a mis abuelos Sebastián y Ana, por ser ejemplo de valentía, esfuerzo y cariño, espero saber transmitir su legado.

A mi cuñado Alberto, a quien considero como un hermano.

A Eduardo, mi director de tesis, por la enorme generosidad que ha demostrado desde la idea inicial hasta la corrección de este trabajo. Eres el espejo en el que todos nos miramos y la inspiración para ser siempre mejores.

A todos mis compañeros de dentro y fuera de Granada, por haber aportado tanto y de forma desinteresada, sin vosotros no hubiera sido posible.

A los pacientes que han participado en este estudio y a todos en general, por estar siempre dispuestos a colaborar con el avance de la ciencia, sin ellos la investigación no tendría base ni sentido.

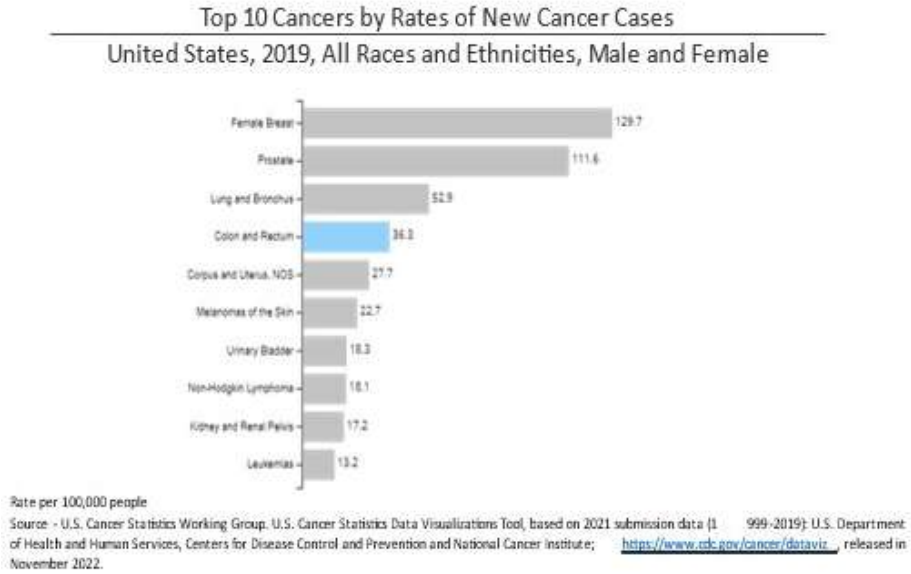
# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	<b>49</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>59</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>69</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO I</b>	<b>117</b>
<b>ANEXO II</b>	<b>121</b>
<b>ANEXO III</b>	<b>127</b>
<b>ANEXO IV</b>	<b>131</b>

# **INTRODUCCIÓN**



La resección endoscópica de pólipos adenomatosos de colon ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer colorrectal, que era la tercera causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos hasta 2018 (1, 2). En 2019, según los datos publicados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el cáncer colorrectal fue el cuarto en incidencia y también en mortalidad (3).



**Figura 1.** Incidencia global de cáncer por cada 100.000 habitantes (3).

En España, según el registro nacional REDECAN se estima que, en el conjunto de la población, el cáncer más diagnosticado será el de colon y recto, con un total de 43 370 casos nuevos para el año 2022 (4).

Para que se desarrolle un cáncer de colon es necesario un complejo proceso de años de duración (5). Por múltiples mecanismos que incluyen inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsátélites y acumulación de mutaciones genéticas debidas a cambios moleculares y genéticos, se producen cambios en el epitelio de las criptas que llevan al desarrollo de pólipos y finalmente la

transformación de estos en carcinoma (6-8), habiéndose estimado una media de 10 años entre la aparición del pólipo y su evolución a carcinoma.

Tradicionalmente se ha considerado la anatomía patológica como el «patrón oro» para el diagnóstico de pólipos colorrectales, en la que 43% de los pólipos resecados se consideran benignos, y un 1% ha iniciado su transformación a la malignidad (9).

## **1. CLASIFICACIÓN DE LOS PÓLIPOS DE COLON SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.**

Se pueden clasificar de varias formas, pero para mejor comprensión, diferenciaremos entre pólipos neoplásicos o no neoplásicos.

### **1.1. NO NEOPLÁSICOS**

Dentro de este grupo se encuentran los pólipos inflamatorios, hamartomatosos e hiperplásicos.

- **Pólipos inflamatorios**

Son proyecciones intraluminales de la mucosa con componente estromal, epitelial y células inflamatorias.

Existen dos tipos: el primero de ellos, los pseudopólipos inflamatorios, son resultado del daño y reparación mucosa que se da por ejemplo y más comúnmente en la enfermedad inflamatoria intestinal, y que no tienen potencial de malignización (aunque en la mucosa circundante puede asociarse displasia en el caso de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal). El segundo tipo son los pólipos inflamatorios por prolapso de la mucosa, originados por tracción/distorsión debida a peristalsis traumática, y que induce isquemia y fibrosis de la lámina propia.

- **Pólipos hamartomatosos**

Formados por elementos naturalmente presentes en la localización donde se encuentran, pero con crecimiento desorganizado.

Están compuestos por epitelio y estroma y pueden ser solitarios como el pólipo juvenil o formar parte de síndromes como el de Peutz-Jeghers.

Los más frecuentes y conocidos son los pólipos juveniles o de retención, de origen congénito y por tanto más comunes en la edad pediátrica, siendo su principal forma de manifestación clínica la rectorragia. Los pólipos juveniles aislados son benignos; solo en el síndrome de poliposis juvenil pueden tener riesgo de malignización, por lo que su manejo difiere de los casos esporádicos.

Los pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers presentan una característica proliferación arborescente de músculo liso que divide al pólipo confiriéndole aspecto lobulado. Pueden presentarse de forma aislada, pero a diferencia de los juveniles, en su mayor parte se asocian al síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) debido a mutaciones en el gen *STK11*. Son mayoritariamente benignos, pero pueden provocar síntomas secundarios a crecimiento progresivo o presentar transformación maligna en caso del SPJ.

- **Pólipos hiperplásicos**

Son los pólipos no neoplásicos más frecuentes en el colon, típicamente menores de 5mm y localizados en el recto y colon sigmoide. Tienen arquitectura serrada (apariencia en «dientes de sierra»), que ocupa la mitad superior de las criptas. No presentan displasia y carecen de riesgo de malignización.

## 1.2. NEOPLÁSICOS

Dentro de los neoplásicos, existen dos grandes subgrupos bien diferenciados por sus peculiaridades histopatológicas, características clínicas y origen molecular: pólipos adenomatosos (adenomas) y pólipos serrados (lesiones serradas).

- **Pólipos adenomatosos**

Los adenomas son los pólipos neoplásicos más frecuentes y surgen por proliferación de células epiteliales displásicas de la mucosa debidas a mutaciones en el gen *APC* y *p53*. Pueden ser sésiles o pediculados, con apariencia neoplásica observable en el examen de su arquitectura glandular, siendo el subgrupo más frecuente el adenoma tubular, caracterizado por una compleja red de glándulas ramificadas. En el adenoma vellosos las glándulas se extienden desde el centro del pólipo a su superficie, creando proyecciones digitiformes largas, mientras que los adenomas túbulo-vellosos combinan ambas formaciones. De acuerdo con la OMS, un adenoma se cataloga de tubular cuando al menos el 80% de las glándulas son de tipo tubular, y vellosos si al menos el 80% son vellosas (10). Los adenomas tubulares suponen un 80-86%, los túbulo-vellosos un 8-16% y los vellosos un 3%-16%. Los adenomas tubulares son normalmente pequeños y tienen displasia leve, mientras que los de arquitectura vellosa son de mayor tamaño y tienden a asociarse a niveles más avanzados de displasia (aunque en la actualidad hay discrepancias con respecto a esto último como veremos más adelante).

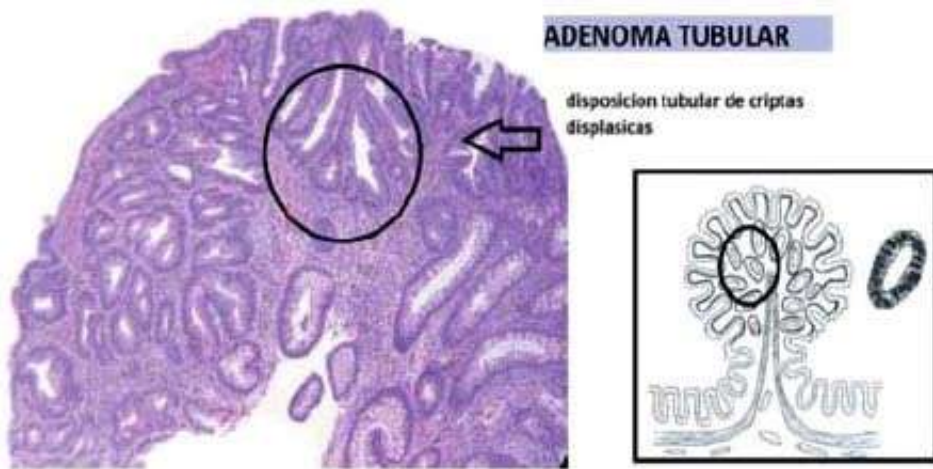


Figura 2. Adenoma tubular (11).

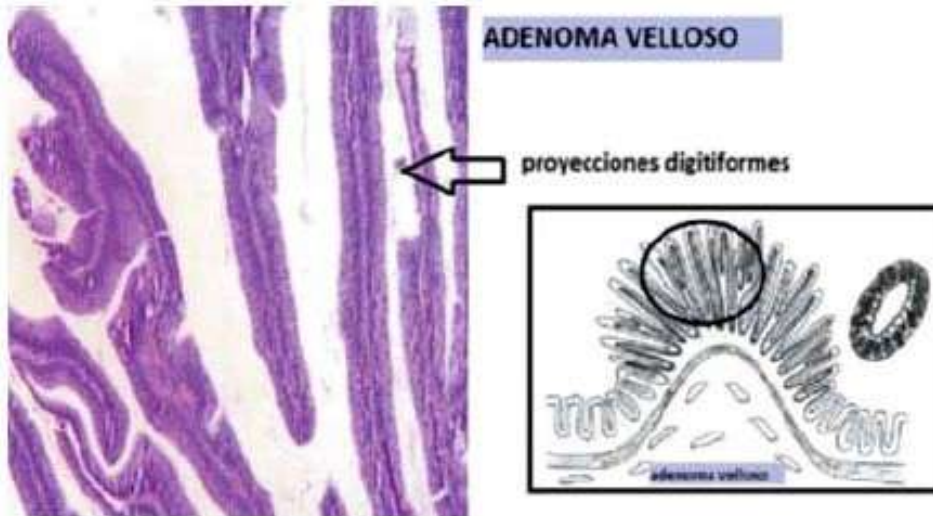
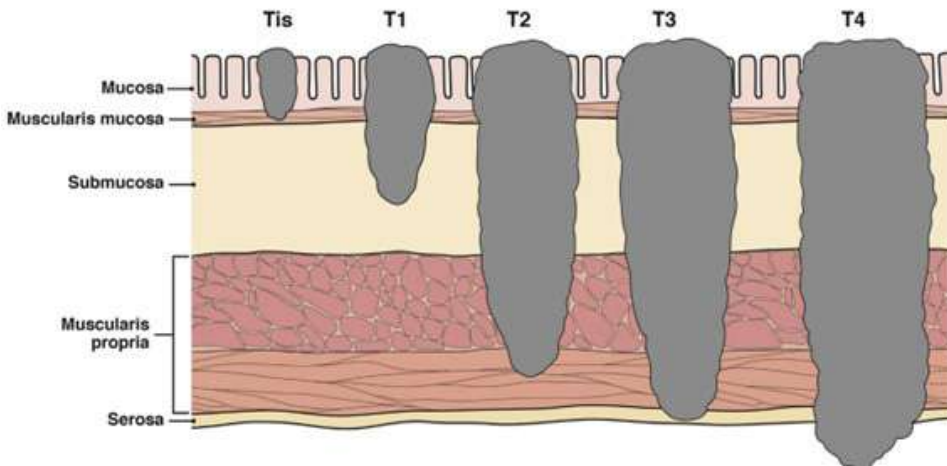


Figura 3. Adenoma veloso (11).

La práctica común actual es categorizar la displasia en dos grupos: displasia de bajo grado, que incluye la displasia leve y moderada, y displasia de alto grado, que comprende la displasia grave, el carcinoma *in situ* y el intramucoso. El carcinoma *in situ* (término actualmente en desuso) se caracteriza por proliferación celular en el interior de la cripta que deja intacta la membrana basal que rodea la glándula. Si un área de displasia trasciende localmente la membrana basal y la lámina propia, se conoce como carcinoma intramucoso. Tanto el carcinoma *in situ* como el intramucoso son lesiones no invasivas, sin potencial metastásico, porque no hay vasos linfáticos por encima de la *muscularis mucosae*. Sólo cuando las células neoplásicas trascienden la *muscularis mucosae* podemos hablar de un carcinoma invasivo, al que comúnmente nos referiremos como pólipo maligno (12).

Por definición todos los adenomas colorrectales son displásicos, y la displasia de alto grado puede ser tratada endoscópicamente.

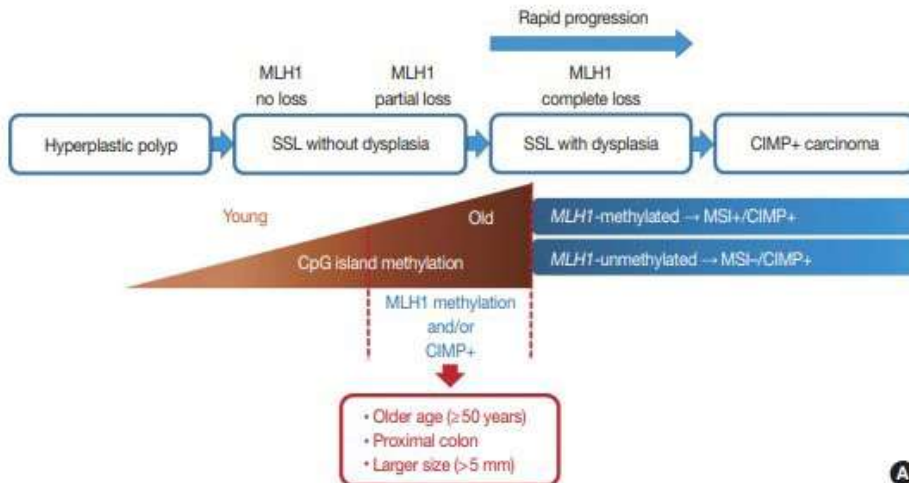


**Figura 4.** Clasificación de niveles de invasión tumoral según afectación de capas (13).

- **Pólipos serrados**

Menos frecuentes e histológicamente diferentes a los pólipos adenomatosos. Se caracterizan por presentar arquitectura «serrada», es decir, pliegues intraluminales hacia el interior de las criptas y en la superficie, que les confiere un aspecto estrellado o dentado según se trate de un corte transversal o longitudinal.

Recientemente ha variado la terminología, clasificándose en dos grandes subtipos histológicos: lesiones serradas sésiles con y sin displasia y adenomas serrados tradicionales (14). Siguen dos vías de carcinogénesis distintas a la de adenoma-adenocarcinoma: vía de mutación *BRAF*, que condiciona niveles elevados de fenotipo metilador (CIMP-high), silenciamiento del gen reparador *MLH-1* por metilación y por tanto inestabilidad de microsatélites que conlleva evolución a displasia-cáncer o la vía de mutación *KRAS* (menos frecuente), que lleva a mutaciones en genes supresores como *SLIT-2* o *p53* (15, 16). Se considera que alrededor de un 20% de los cánceres colorrectales se originan a partir de pólipos serrados (11).



**Figura 5.** Vía serrada de carcinogénesis fenotipo metilador CIMP-high (14)

## 2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Dos tercios de todos los pólipos de colon son adenomas, y cuando aparece uno, suele haber otros sincrónicos entre un 30-50%.

La edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de adenomas de colon, y se relaciona también con la displasia dentro de un adenoma, independientemente del tamaño o la histología (17). La prevalencia de adenomas es de un 25-30% a los 50 años, ascendiendo hasta un 50% a los 70 años, pero sólo del 1-4% entre los 20-40 años.

La obesidad también está relacionada con la aparición de pólipos (18-20). Las personas obesas tienen entre un 32 y 47% más de riesgo de padecer adenomas colorrectales que las personas con peso normal y se sabe que el riesgo de adenomas colorrectales aumenta aproximadamente en un 19% por cada 5 unidades de incremento del IMC. La obesidad abdominal es un predictor más preciso que la circunferencia abdominal o el IMC, siendo la falta de actividad física además un factor predictor de riesgo. Adicionalmente también se ha relacionado la obesidad infantil con el riesgo de presentar adenomas colorrectales en la edad adulta, como señala el Nurses' Health Study II (21), un estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 116.671 mujeres enfermeras en 1989 a las realizó un cuestionario sobre estilo de vida y antecedentes médicos durante la infancia y posteriormente fueron sometidas a seguimiento, incluyendo en el estudio aquellas que se realizaron colonoscopias entre 1991 y 2005. Aquellas con mayor grasa corporal en la infancia sobre todo a los 5 años, tuvieron hasta un 44% más de riesgo de padecer adenomas colorrectales que las mujeres con peso normal en la infancia, independientemente del peso en la edad adulta.

El tabaco es un conocido factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer colorrectal. Contiene sustancias cancerígenas conocidas como aminas aromáticas y nitrosaminas, que afectan al sistema del citocromo p450 provocando una producción anormal de ADN y mutaciones en genes implicados en el desarrollo de CCR como son *KRAS* y *BRAF*. Con respecto al desarrollo de pólipos, también es conocido su papel, como lo demuestran recientes estudios como



el de Jiaqi Pan *et al.* publicado en 2020 (22): el consumo de tabaco aumenta significativamente el riesgo con respecto a los pacientes que nunca han sido fumadores, siendo además mayor si se han consumido más de 20 cigarrillos al día con respecto a aquellos con un menor consumo. En este y otros estudios vuelve a aparecer la relación dosis-respuesta según los años de consumo, el número de paquetes al año y los cigarrillos consumidos diariamente (23). Además, a mayor consumo de tabaco, mayor prevalencia de adenomas de alto riesgo (sobre todo mayores de 10mm o de histología vellosa en algunos estudios).

El consumo de alcohol es igualmente un factor de riesgo para el cáncer colorrectal y el desarrollo de pólipos colorrectales, tanto serrados como adenomatosos (24), siendo más frecuentes los pólipos serrados en el colon izquierdo y recto que en el colon proximal (19). El riesgo además está relacionado con la cantidad de alcohol ingerida a lo largo de la vida. Así, en un metaanálisis de 23 estudios de casos y controles, y 2 estudios de casos y controles anidados en cohortes, se demostró la relación entre la dosis de alcohol consumida y el riesgo de adenomas colorrectales: aquellos individuos que consumían 10, 25, 50 y 100 gramos de alcohol al día tuvieron un riesgo relativo (RR) de 1.02 (IC 95%: 0.89–1.16), 1.06 (IC 95%: 0.92–1.20), 1.16 (IC 95%: 1.02–1.33) y 1.61 (IC 95%: 1.42–1.84) respectivamente, comparados con aquellos no bebedores o bebedores ocasionales (25).

Otro factor de riesgo propuesto, aunque con resultados controvertidos en los diferentes estudios, es la asociación entre enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett con la aparición de pólipos de colon (26, 27). A favor de esta relación, estarían el compartir factores de riesgo ambientales comunes como son la obesidad y el consumo de tabaco o factores genéticos como las mutaciones en *p53*, presentes en ambas entidades. En contra, se ha sugerido que los pacientes con esófago de Barrett tienen mayor acceso a la consulta del gastroenterólogo debido al seguimiento que se les realiza, y ello podría explicar las mayores tasas de detección de pólipos de colon y cáncer colorrectal (26).

Varios estudios han encontrado asociación estadísticamente significativa entre la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y los pólipos adenomatosos de colon (28, 29). Se trata de una bacteria gramnegativa que habita en la mucosa gástrica del ser humano, estimándose una prevalencia del 50% o más en la población europea. Existen múltiples teorías para explicar esta relación, si bien ninguna ha sido demostrada fehacientemente aún.

Por otro lado, factores dietéticos como el consumo de calcio y vitamina D se han asociado a menor riesgo de desarrollo de pólipos de colon (19). También el uso de ácido acetil salicílico (AAS) se ha relacionado con una reducción de la recurrencia de adenomas en multitud de ensayos clínicos aleatorizados (30, 31), estimándose una reducción del riesgo de entre el 21 y 34%. La mayor limitación para recomendar su uso como prevención tras polipectomía es el elevado porcentaje de efectos secundarios del AAS, sobre todo a nivel gastrointestinal alto, como son las náuseas, dispepsia, aparición de úlcera péptica o la temida hemorragia digestiva alta.

### **3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Los pólipos adenomatosos son asintomáticos, detectándose habitualmente de forma incidental en la colonoscopia de cribado, aunque los de mayor tamaño pueden hallarse en pruebas de imagen como la PET-TAC en el contexto de estudios de extensión de otras neoplasias u otras indicaciones. Los adenomas pequeños típicamente no sangran y suelen crecer muy lentamente (unos 0,5 mm/año), aunque su regresión es poco común. Solo una minoría (menos de un 5%) progresa a cáncer, siendo mayor el riesgo de progresión en los que denominamos adenomas avanzados, es decir, aquellos que tienen displasia de alto grado, un tamaño >10 mm o componente vellosos (17).

Aproximadamente un 5-7% de pacientes con adenomas tendrán displasia de alto grado, y un 3-5% carcinoma invasivo en el primer diagnóstico. La proporción de adenomas con características histológicas avanzadas será de un 1-2% en pólipos menores de 5 mm, 7-12% en los de mediano tamaño (5-10 mm) y de un 20-30% en los grandes (> 1cm) (32).

#### **4. CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS Y CARACTERIZACIÓN**

La mayoría de los adenomas tienen menos de 1 cm (65-70%). Basándonos en su apariencia macroscópica pueden ser pediculados, sésiles, planos, deprimidos o excavados. La clasificación de París es la que se emplea actualmente para su caracterización (33), y fue diseñada por un grupo de trabajo internacional compuesto por endoscopistas, cirujanos y patólogos para determinar la utilidad de la clasificación japonesa de las lesiones neoplásicas superficiales del tracto gastrointestinal, aplicable a lesiones de esófago, estómago y colon. Esta caracterización es importante, ya que también condicionará la técnica endoscópica de resección utilizada, junto con otros factores como el tamaño o la localización de la lesión.

Se han definido 6 tipos de lesiones según su morfología, siendo las de tipo 0 las polipoides más comunes en el colon y en las que nos vamos a centrar para su descripción. Este subtipo 0 se refiere a aquellas lesiones llamadas superficiales, donde se estima que la invasión de la neoplasia (de haberla) no será más allá de la submucosa. Se pueden subdividir en dos tipos: protuyentes o 0-I (p: pediculadas, sp: subpediculadas o s: sésiles) y no protuyentes, que a su vez se subdividen en 0-II (a: ligeramente sobreelevadas, b: planas y c: ligeramente deprimidas) y 0-III (excavadas). En ocasiones la misma lesión puede tener morfología de dos subtipos como, por ejemplo, una lesión plana ligeramente elevada (0-IIa) con un nódulo dominante de aspecto sésil (0-Is).

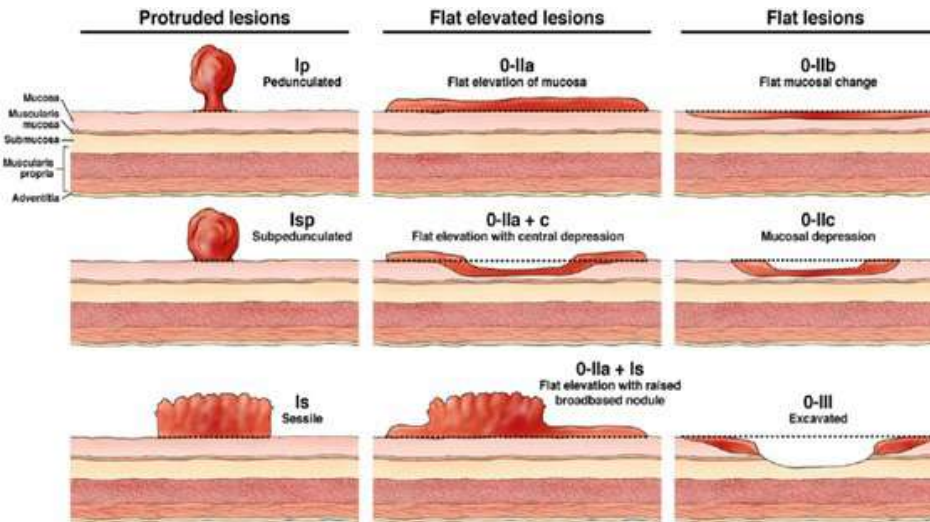


Figura 6. Clasificación de París, 2002 (13)

Hay una serie de características endoscópicas que pueden sugerir la degeneración o malignización del pólipo, y que se pueden evaluar durante el examen endoscópico. Éstas son la friabilidad al roce, induración, ulceración de la superficie, ausencia de elevación tras inyección submucosa, el aspecto en «piel de pollo» (*chicken skin*) de la mucosa circundante al pólipo o el patrón de las criptas (*pit pattern*) observado con los distintos modelos de filtros ópticos y electrónicos (13).

En los últimos años se ha estudiado la posibilidad de caracterizar y estratificar los pólipos colorrectales en tiempo real, de manera que podamos establecer su tamaño y naturaleza en vivo durante el estudio endoscópico. Esto permitiría una estrategia de «resecar y descartar» para adenomas de bajo riesgo o de «diagnosticar y dejar» para pólipos sin potencial de malignización (pólipos de recto y colon sigmoide hiperplásicos). Esta aproximación puede suponer un incremento de la seguridad del paciente, así como un ahorro económico significativo (34).

## 5. DIAGNÓSTICO

El examen histológico de los pólipos sigue siendo el «patrón oro» para el diagnóstico preciso de los distintos tipos de éstos. No obstante, en numerosos estudios a lo largo de los últimos años se ha demostrado que las nuevas técnicas de magnificación y alta definición en la endoscopia, utilizando filtros ópticos y electrónicos, podría sustituir al estudio anatomopatológico en determinados contextos. En este sentido y como antes se ha referido, se han propuesto estrategias de «resecar y descartar» (34-36).

Con diferentes requisitos de formación y técnicos previos, numerosas sociedades científicas han recomendado la implementación estándar de este diagnóstico óptico para pólipos de pequeño tamaño (37, 38). En el caso de la *American Society For Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*, la recomendación para poder realizar una política de «resecar y descartar» es una concordancia superior al 90% con los resultados del patólogo y un valor predictivo negativo por encima del 90%. Metaanálisis recientes han demostrado que, en manos de endoscopistas experimentados, el diagnóstico óptico en tiempo real de los pólipos colorrectales ofrece un 93% de concordancia con los intervalos de revisión dados a la vista de los resultados de la anatomía patológica, y un valor predictivo negativo por encima del 90% (39, 40). En cualquier caso, los estándares propuestos por la ASGE parecen variar significativamente entre endoscopistas experimentados y no experimentados, por lo que recomiendan entrenar a los endoscopistas y no implementar la estrategia de «resecar y descartar» hasta que no hayan alcanzado los estándares (41).

La ASGE recomienda actualmente el uso del sistema *Narrow Band Imaging (NBI)*, sin establecer recomendaciones con respecto a otras plataformas debido a la falta de datos a favor (37). Por su parte, la

*European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* recomienda tanto el NBI, i-SCAN, FICE y la cromoendoscopia convencional para el diagnóstico de estos pólipos, pudiendo incluso reemplazar a la histología, pero con endoscopistas experimentados y en un entorno auditado y validado, con extensa fotodocumentación (38).




Otra estrategia propuesta en los últimos años y en auge en la actualidad es la de «diagnosticar y dejar». En ésta los pólipos benignos de recto-sigma ni siquiera se extirpan después de un diagnóstico óptico adecuado, permitiendo eliminar la necesidad de análisis por el patólogo y reduciendo las intervenciones sobre el paciente. Es muy importante que los endoscopistas tengan un elevado valor predictivo negativo para el diagnóstico de adenomas. La ASGE acepta esta estrategia en pequeños pólipos situados en recto-sigma (37).

## 6. CLASIFICACIÓN ÓPTICA

Con el objetivo de homogeneizar el diagnóstico óptico de los pólipos de colon han surgido una serie de clasificaciones que permiten categorizarlos. A continuación, se exponen las de uso más extendido.

### 6.1. Clasificación NICE

En 2012 surge la *NBI International Colorectal Endoscopic classification*, desarrollada y validada para pólipos pequeños (<10mm) usando el sistema NBI sin/con magnificación. Se basa en tres criterios bien definidos: color, vasos y patrón de superficie, para distinguir entre pólipos adenomatosos e hiperplásicos. El estudio no fue diseñado para diferenciar pólipos hiperplásicos de serrados sésiles, lo que supone una importante limitación en este aspecto (42). Esta clasificación ha sido especialmente diseñada para su uso con el sistema NBI, no siendo igualmente adecuada con otros modelos de filtro óptico o electrónico.

	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels may be present coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular, or branched white structures** surrounded by brown vessels	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic and sessile serrated lesions***	Adenoma****	Deep submucosal invasive cancer
			

**Figure 3.** Optical diagnosis of colorectal lesions, NICE classification. The diagnostic criteria for colorectal lesions using NBI as recommended in the NICE classification. The use of confidence levels (high or low) in making an optical diagnosis is important in its implementation in clinical practice. \*Can be applied using colonoscopes with or without optical (zoom) magnification. \*\*These structures (regular or irregular) may represent the pits and the epithelium of the crypt opening. \*\*\*In the World Health Organization classification, sessile serrated polyp and sessile serrated adenoma are synonymous. Sessile serrated polyps often demonstrate some dark, dilated crypt orifices. \*\*\*\*Type 2 consists of Vienna classification types 3, 4, and superficial 5 (all adenomas with either low- or high-grade dysplasia, or with superficial submucosal carcinoma). The presence of high-grade dysplasia or superficial submucosal carcinoma may be suggested by an irregular vessel or surface pattern, and is often associated with atypical morphology (eg, depressed area).

Figura 7. Clasificación NICE (43).

## 6.2. Clasificación WASP

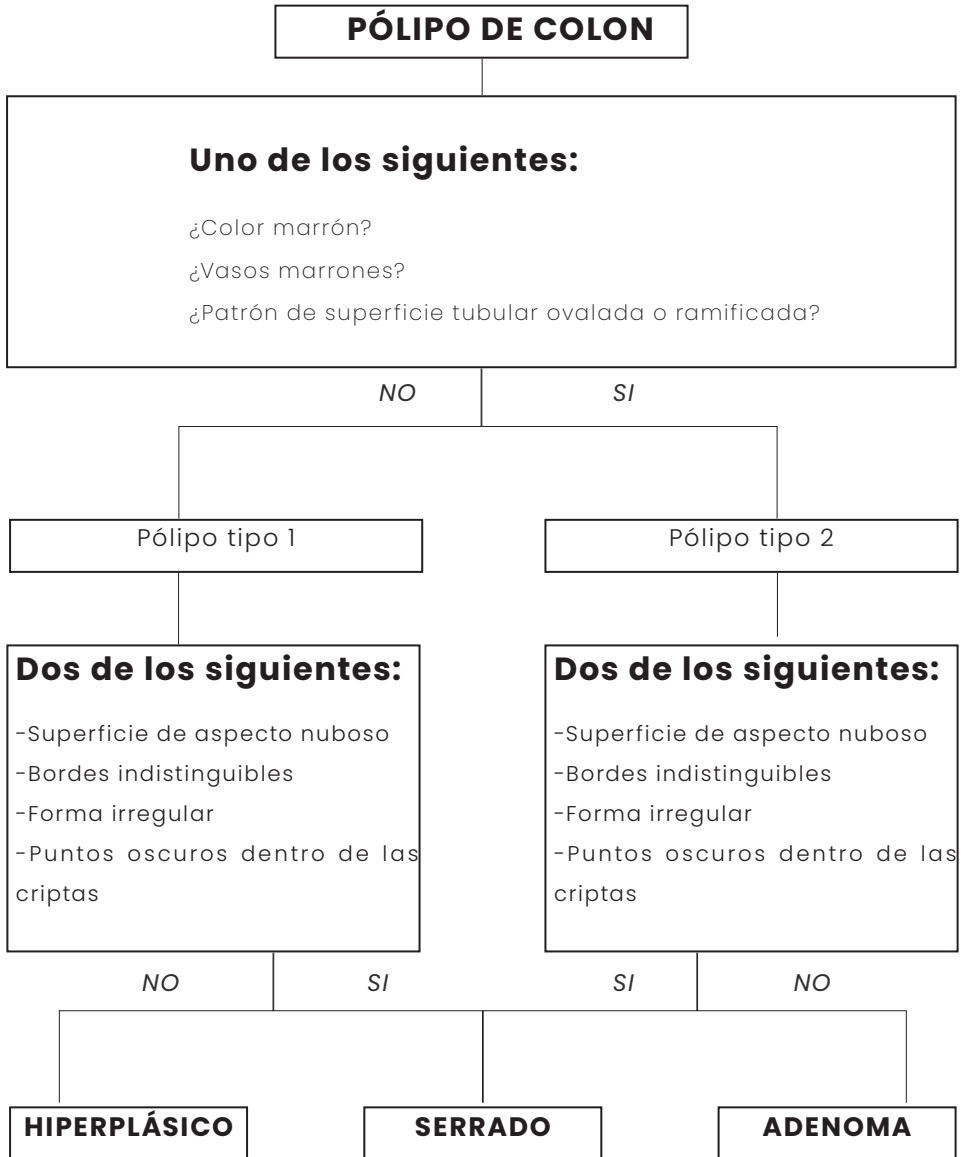


Figura 8. Clasificación WASP (44).



En 2014 se crea el **Workgroup on serrated Polyps and Polyposis (WASP)** que desarrolla una clasificación bajo ese mismo acrónimo para diferenciar entre pólipos hiperplásicos y serrados sésiles (44). Se basa en usar la clasificación NICE para diferenciar entre el tipo 1 y 2 (42); una vez seleccionados los pólipos tipo 1, se aplican los criterios de Hazewinkel (45) (bordes indistinguibles, aspecto «nuboso», forma irregular o manchas oscuras en el interior de las criptas) para discernir entre pólipos hiperplásicos y serrados sésiles. En el estudio se realizó una segunda fase tras 6 meses de entrenamiento, en la que se volvió a solicitar la participación de los mismos endoscopistas, siendo la precisión diagnóstica para el reconocimiento de adenomas serrados sésiles del 84%, con un valor predictivo negativo del 91%.

### 6.3. Clasificación SIMPLE

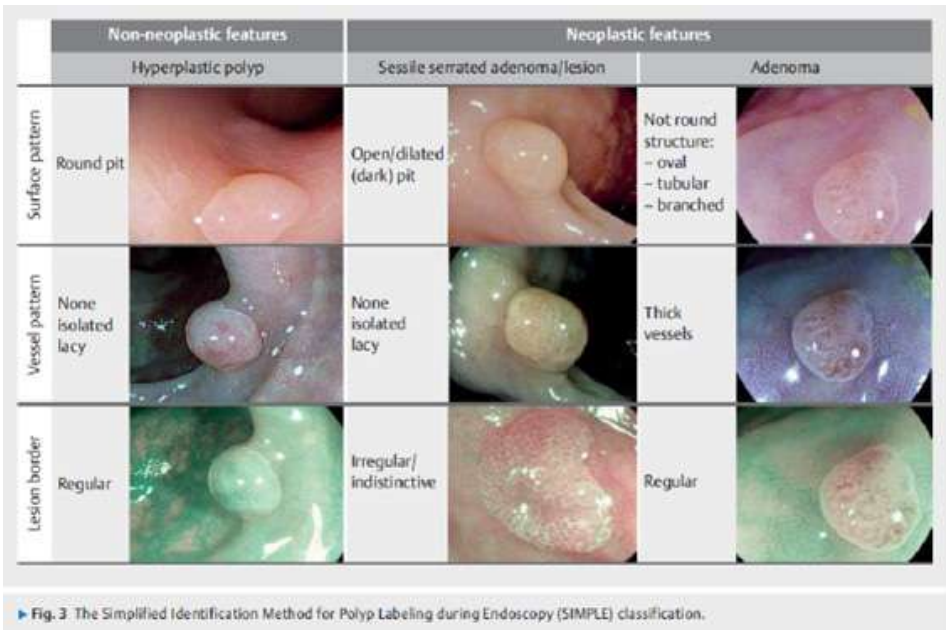


Figura 9. Clasificación SIMPLE (46).

Creada para predecir la histología de pólipos pequeños, fue publicada en Endoscopy en 2018 (46). Primero usan el sistema I-SCAN (Pentax, Tokyo, Japan) con expertos internacionales, antes y tras entrenamiento. Posteriormente evalúan su reproductibilidad con otras plataformas, obteniendo buenos resultados para el diagnóstico de adenoma, usando tanto I-SCAN como NBI.

### 6.4. Clasificación de Hiroshima

Se desarrolló entre 2009 y 2010, con empleo de NBI basándose en la microvasculatura y el patrón de criptas (*pit pattern*). Permite diferenciar entre pólipo hiperplásico (tipo A), adenoma tubular (tipo B) y carcinoma (tipo C), pero no tiene criterios para diferenciar los adenomas serrados. Se comporta especialmente bien en el diagnóstico del pólipo hiperplásico y en el carcinoma con invasión submucosa (47, 48).









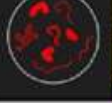

<b>A type</b>			Microvessel intensity are vague or invisible. None or isolated lacy vessels may be present coursing across the lesion. Brown or black dots, star or round shaped surrounded by white.	
<b>B type</b>			Regular surface pattern is observed by the increased microvessel intensity around the pits and image enhance. Or regular meshed microvessel network pattern is observed.	
<b>C type</b>	<b>1</b>			Irregular surface pattern is observed by the increased microvessel intensity around the pits and image enhance. Thickness and distribution of vessels are homogenous.
	<b>2</b>			More irregular surface pattern is observed by the increased microvessel intensity around the pits and image enhance. Thickness and distribution of vessels are heterogenous.
	<b>3</b>			Surface pattern is completely unclear. Thickness and distribution of vessels are heterogenous. Avascular area (AVA) and scattered microvessel fragments are observed.

Figura 10. Clasificación de Hiroshima (49).

## 6.5. Clasificación de SANO

Fue la primera clasificación desarrollada para endoscopios con magnificación y NBI, publicada en 2006 por Sano y colaboradores (50). Se basa en el patrón de capilares para distinguir entre pólipos hiperplásicos (tipo I), adenomas (tipo II) y carcinomas (tipo III), sin embargo, no permite el diagnóstico del adenoma serrado sésil. Se desarrolló para conseguir una buena diferenciación entre el tipo I y II en endoscopistas experimentados, pero fracasa para distinguir entre los tipos IIIA y IIIB. Es útil en la diferenciación entre pólipos neoplásicos y no neoplásicos.








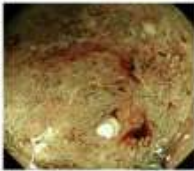
Capillary pattern classification				
Capillary pattern	I	II	IIIA	IIIB
Schema				
Endoscopic findings				
Capillary characteristics	Meshed capillary vessels (-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meshed capillary vessels (+)</li> <li>• Capillary vessel surrounds mucosal glands</li> </ul>	Meshed capillary vessels characterized by: blind ending, branching and curtailed irregularly <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of uniformity</li> <li>• High density of capillary vessels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nearly avascular or loose micro capillary vessels</li> </ul>

Figura 11. Clasificación de SANO (51).

## 6.6. Clasificación JNET

Publicada en 2016 con la intención de unificar y estandarizar las clasificaciones previas de Sano, Hiroshima, etc. Se desarrolló para endoscopios con magnificación y NBI, basándose en la clasificación de NICE preexistente. Se diferencia de ésta en que añade otra categoría en los pólipos con características NICE 3: tipo 2B para displasia de alto grado/invasión submucosa superficial y tipo 3 para invasión submucosa profunda (51). Aúna en la misma categoría los pólipos hiperplásicos y serrados, por lo que no sirve para diferenciar entre ambos. Presenta buena correlación para pólipos hiperplásicos/serrados sésiles (tipo 1), lesiones con displasia de bajo grado (tipo 2A) y para invasión submucosa profunda (tipo 3); sin embargo, es deficiente para el diagnóstico del tipo 2B, por lo que no debería emplearse como método diagnóstico único en este tipo de lesiones (48, 52).

## 6.7. Clasificación BASIC

Basada en *Blue Light Imaging* (BLI) para endoscopios de alta definición, sin y con magnificación. Se publicó en 2018 con el objetivo de diferenciar entre pequeños pólipos hiperplásicos o adenomatosos y neoplásicos con invasión profunda (53). Aún en proceso de desarrollo y validación, con limitaciones de aplicabilidad por estudios de pequeño tamaño muestral, incluir un mínimo número de lesiones serradas o no usar imágenes en tiempo real (54, 55).

## 7. TRATAMIENTO DE LOS PÓLIPOS DE COLON

La colonoscopia también permite el tratamiento de las lesiones polipoides de colon, siendo ésta la principal ventaja de la exploración, ya que permite tratar lesiones preneoplásicas y neoplásicas precoces, con el beneficio en salud pública que esto conlleva (1).

Utilizamos una técnica de tratamiento endoscópico u otra en función del tamaño, morfología (pediculadas, sésiles o planas) y características ópticas descritas en el anterior apartado, con la finalidad de poder reseca la lesión de forma completa y a ser posible, en un único fragmento (43, 56).

## 7.1. Técnicas según tamaño para lesiones de aspecto benigno (NICE 1-2):

- **Lesiones <10mm:** se resecarán preferentemente con asa de polipectomía fría y en bloque. Las lesiones pequeñas (menores de 5 mm), pueden reseca con pinza de biopsia si se prevé que pueden extirparse de forma completa en un solo fragmento, siendo siempre preferible el uso de asa fría por sus mejores tasas de resección completa y, por tanto, menor porcentaje de recidiva (56, 57).
- **Lesiones entre 10-20mm:** optaremos por resección con asa de polipectomía caliente y en bloque, recomendando la técnica de resección mucosa endoscópica (RME o EMR: *endoscopic mucosal resection*) para aquellas lesiones planas o de morfología serrada (las que cumplen criterios WASP) (58, 59).
- **Lesiones >20mm:** RME en fragmentos previa inyección submucosa, pudiendo usar la técnica de inmersión en agua para evitar la inyección en determinados casos, ya que se han descrito menores tasas tanto de recurrencia como de persistencia de adenoma residual (60-62). A falta de estudios prospectivos que corroboren estos resultados, se puede considerar cuando no se obtenga un buen habón submucoso por cualquier razón como, por ejemplo, lesiones en zonas con fibrosis habitualmente producidas

por tratamientos endoscópicos previos. Para disminuir la tasa de recurrencia, también se recomienda aplicar terapia ablativa con argón (*Argon Plasma Coagulation* o APC) en los bordes de la lesión, así como si se sospecha que pueda haber quedado tejido adenomatoso residual de muy pequeño tamaño que no se haya podido reseca adecuadamente (63, 64).

## 7.2. Casos especiales

- **Lesiones de gran tamaño:** imposibilitan la resección endoscópica, requiriendo derivar al paciente para tratamiento quirúrgico.
  
- **Lesiones con sospecha de invasión submucosa:** aquellas lesiones no pediculadas con signos de invasión submucosa profunda como son el patrón NICE 3 o patrón de criptas Kudo V se deberán biopsiar, tatuar distalmente y derivar para tratamiento quirúrgico (13). En algunos casos seleccionados, pueden ser candidatas a disección submucosa endoscópica (DSE) (65, 66), técnica que se realiza en centros especializados como el nuestro, permitiendo reseca lesiones en bloque, aunque con un incremento sustancial en el tiempo de duración del procedimiento y que requiere formación específica. Otra técnica en auge en la actualidad es la resección endoscópica del espesor total de la pared o EFTR (*full thickness endoscopic resection*), mediante el uso del dispositivo FTRD® (*Full-Thickness Resection Device; Ovesco Endoscopy, Tübingen, Germany*). Es especialmente útil en lesiones de tamaño mediano (idealmente como máximo de 20mm), con sospecha de fibrosis, invasión profunda o en localizaciones complejas como el orificio apendicular, así como en pacientes que sean malos candidatos quirúrgicos (de edad avanzada, con comorbilidades importantes, etc.)(67-69).

Las lesiones pediculadas con sospecha de invasión submucosa profunda y pediculadas o sésiles con sospecha de invasión submucosa superficial (París 0-IIc, lesiones de extensión lateral no granulares -LST NG- con áreas deprimidas o granulares -LST G- con nódulos dominantes), deben ser tratadas mediante polipectomía o RME. Si las lesiones son sésiles y, especialmente, mayores de 25mm con sospecha de invasión submucosa superficial, se debe valorar la posibilidad de realizar DSE para asegurar la extirpación completa y disminuir la posibilidad de recidiva (70).

La polipectomía sola se considera suficiente en caso de displasia de alto grado/carcinoma intramucoso si los márgenes de resección están libres de tejido neoplásico. En el caso de invasión submucosa (T1), el tratamiento endoscópico es suficiente en ausencia de factores de mal pronóstico, que son predictores de riesgo de neoplasia residual en la pared y de metástasis linfáticas(43):

- » Invasión submucosa >1mm (Kikuchi sm3 para pólipos sésiles o Haggitt 4 para pólipos pediculados), con un riesgo estimado de metástasis linfáticas de entre 10-18%(13).
- » Márgenes de resección a <1mm del tumor.
- » Budding tumoral alto.
- » Invasión linfovascular.
- » Carcinoma pobremente diferenciado.

En general, tras la extirpación de un pólipo con histología avanzada (T1) pero sin criterios de mal pronóstico, debe programarse una primera revisión en 3-6 meses si la resección ha sido en fragmentos o en 1 año en caso de resección en bloque. Si la colonoscopia de revisión es normal, podemos pasar a controles de colonoscopia como los adenomas de alto riesgo (13, 43).

En caso de factores de riesgo de mal pronóstico, se recomienda remitir al paciente para realización de cirugía oncológica (71-73).

## 8. SEGUIMIENTO POSTPOLIPECTOMÍA

Además del diagnóstico y tratamiento de los adenomas, otro paso importante es establecer recomendaciones de seguimiento para el paciente, basadas en la histología, número y tamaño de los pólipos, diferenciando así en grupos de pacientes de bajo y alto riesgo.

Un ejemplo de esto fue un estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 122 899 participantes que se realizaron sigmoidoscopia o colonoscopia. Después de una mediana de seguimiento de 10 años, se detectaron 491 casos de cáncer colorrectal, de los cuales 51 fueron entre 6 161 pacientes con adenomas, 24 en 5 918 pacientes con pólipos serrados y 427 en 112 107 pacientes sin pólipos en la colonoscopia inicial. Aquellos con adenomas avanzados o pólipos serrados de gran tamaño, tuvieron mayor riesgo de cáncer colorrectal que aquellos sin adenomas (74).

El objetivo es realizar una estrategia de seguimiento para aquellos de alto riesgo, que permita detectar adenomas metacrónicos o recurrentes, así como cáncer en estadíos precoces (75).

### 8.1. Indicadores para seguimiento

- **Histología:**

El componente vellosa tradicionalmente se ha asociado con riesgo de neoplasia metacrónica o de intervalo (aquella que ocurre entre las colonoscopias de seguimiento y no es recidiva local de una lesión previamente reseada). En estudios previos se comparó a pacientes con adenomas tubulares frente a aquellos con adenomas vellosos o túbulo-vellosos, teniendo estos últimos mayor riesgo de neoplasia avanzada durante el seguimiento (16.8% vs. 9.7%), si bien no se tuvo en cuenta el tamaño de la lesión como posible factor de confusión. En recientes estudios (76, 77) no se ha demostrado que la histología vellosa se asocie de forma independiente con el riesgo de desarrollo de neoplasia, por lo que en las últimas recomendaciones de la ESGE (78) esta variable no se incluye para el seguimiento. Sin embargo, la



displasia de alto grado y el carcinoma invasivo (aquel que afecta a la submucosa) sí se consideran factores de riesgo independientes para cáncer metacrónico.

- **Número de pólipos:**









La presencia de 1-2 adenomas no avanzados (sin displasia de alto grado y menores de 10mm), no confiere mayor riesgo de neoplasia avanzada. Al igual que ocurre con la histología vellosa, recientes estudios han llevado a cambiar el número de adenomas a 5 o más para considerar seguimiento más estrecho. Por ejemplo, en el metaanálisis retrospectivo de Atkin *et al* (76) a 11 944 pacientes se les realizó seguimiento durante una mediana de 7.9 años, mostrando que el número de adenomas no avanzados no estaba asociado de forma independiente a alto riesgo de cáncer colorrectal o mortalidad, siendo el riesgo de estos pacientes similar a la población general.

- **Tamaño de los pólipos:**

Los pacientes con uno o más adenomas mayores o iguales a 10 mm presentan un riesgo 2-5 veces superior de neoplasia avanzada durante el seguimiento que aquellos a los que se le han extirpado adenomas menores de 10 mm. En el trabajo del *National Cancer Institute* (NCI) de 2009 (79) se incluyeron 8 estudios prospectivos, con un total de 9 167 pacientes a los que se habían resecado adenomas colorrectales, para cuantificar el riesgo de desarrollo de adenoma avanzado o cáncer e identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasia avanzada durante el seguimiento. Aquellos con adenomas entre 10-19mm tenían mayor riesgo que los que presentaban adenomas menores de 5mm (15.9 % vs. 7.7%) y si el adenoma era mayor o igual a 20 mm, el riesgo de neoplasia avanzada aumentaba al 19.3%.

Además de estos tres factores, no podemos olvidar que las recomendaciones para el seguimiento se basan en una colonoscopia de cribado de alta calidad (80-82), entendida como aquella que se realiza por endoscopistas con alta tasa de detección de adenomas (idealmente >20%) y elevado porcentaje de intubación cecal (>95%),

con un tiempo de retirada superior a 6 minutos. Igualmente es imprescindible una adecuada preparación de colon, la cual está claramente definida por numerosas escalas como son la escala de Boston (BBPS: *Boston Bowel Preparation Scale*) o de Harefield, que puntúan por grado de limpieza en cada tramo de colon. En nuestro centro usamos la escala de Boston (83), por su sencillez y probada validez en la práctica clínica habitual (84).

3	2	1	0
			
			
3.- Excellent	2.- Good	1.- Poor	0.- Inadequate

**Figura 12.** Escala de Boston.

Se puntúa de 0 a 3 cada tramo de colon (derecho, transversal e izquierdo), obteniendo una puntuación total de 0-9, donde un total de 5 o menos o algún tramo con puntuación de 1 es indicativo de repetir la colonoscopia en menos de un año.

## 8.2. Clasificación e intervalos según riesgo

Existen numerosas guías para el seguimiento postpolipectomía, siendo las más usadas las europeas y americanas (75, 85), con sutiles diferencias entre unas y otras, y que son sometidas a revisiones continuas en función de la evidencia científica de cada momento (78, 86). Así, para el diseño y recogida de datos del estudio en el que se basa esta tesis doctoral, en los centros participantes se seguían las recomendaciones de la Asociación Americana de Gastroenterología (*American Gastroenterological Association, AGA*) de 2020 (86).

Todas estas recomendaciones se establecen para personas sin síndromes hereditarios que predisponen a cáncer colorrectal (como poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Lynch), historia familiar o personal de cáncer colorrectal, con antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal o síndrome de poliposis serrada, ya que cada una de estas entidades tiene un manejo y seguimiento específicos.

### A. GRUPO DE BAJO RIESGO:

- Si se detectan **adenomas de bajo riesgo**, definidos como la presencia de 1 o 2 adenomas tubulares menores de 10mm, la primera colonoscopia de seguimiento debería realizarse en 7-10 años. La siguiente colonoscopia se realizará en función de los hallazgos de esta primera revisión:
  - No se detectan adenomas: control en 10 años (siempre en ausencia de otros factores de riesgo de cáncer colorrectal como un antecedente familiar de primer grado menor de 50 años o dos antecedentes familiares de primer grado independiente de la edad).
  - Adenomas de bajo riesgo: control en 7-10 años.
  - Adenomas de alto riesgo: control en 3 años.

- En aquellos pacientes sin pólipos en la colonoscopia inicial o con menos de 20 pólipos hiperplásicos menores de 10mm en el recto-sigma, se recomienda colonoscopia de control en 10 años o vuelta al programa de cribado.

Los pólipos hiperplásicos de recto y colon sigmoide de pequeño tamaño no parecen aumentar el riesgo de cáncer colorrectal (87). Se ha sugerido que la presencia de éstos puede asociarse con mayor riesgo de neoplasias proximales (88), pero en diversos estudios el riesgo relativo fue muy bajo (1.3) y en algunos de ellos se incluían tanto pólipos adenomatosos como adenomas serrados.

- Si se detectan 1 o 2 pólipos serrados menores de 10mm, colonoscopia de seguimiento en 5-10 años.

## **B. GRUPOS DE ALTO RIESGO:**

Si se detectan **adenomas de alto riesgo**, los intervalos de seguimiento serán más cortos y a largo plazo, habida cuenta del mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal (89, 90). Se definen como adenomas de alto riesgo la presencia de 3 o más adenomas o al menos un adenoma avanzado (mayor de 10mm, histología vellosa o displasia de alto grado).

- Si se hallan entre 3-10 adenomas se realizará en 3 años, y si en una sola exploración se detectan más de 10 adenomas, se realizará en un año además de valorar la necesidad de estudio genético, en función de la edad del paciente y la historia familiar o personal de otros hallazgos sugerentes de síndrome polipósico (como tumores desmoides o cáncer tiroideo papilar variante cribiforme-morular entre otros)(91).

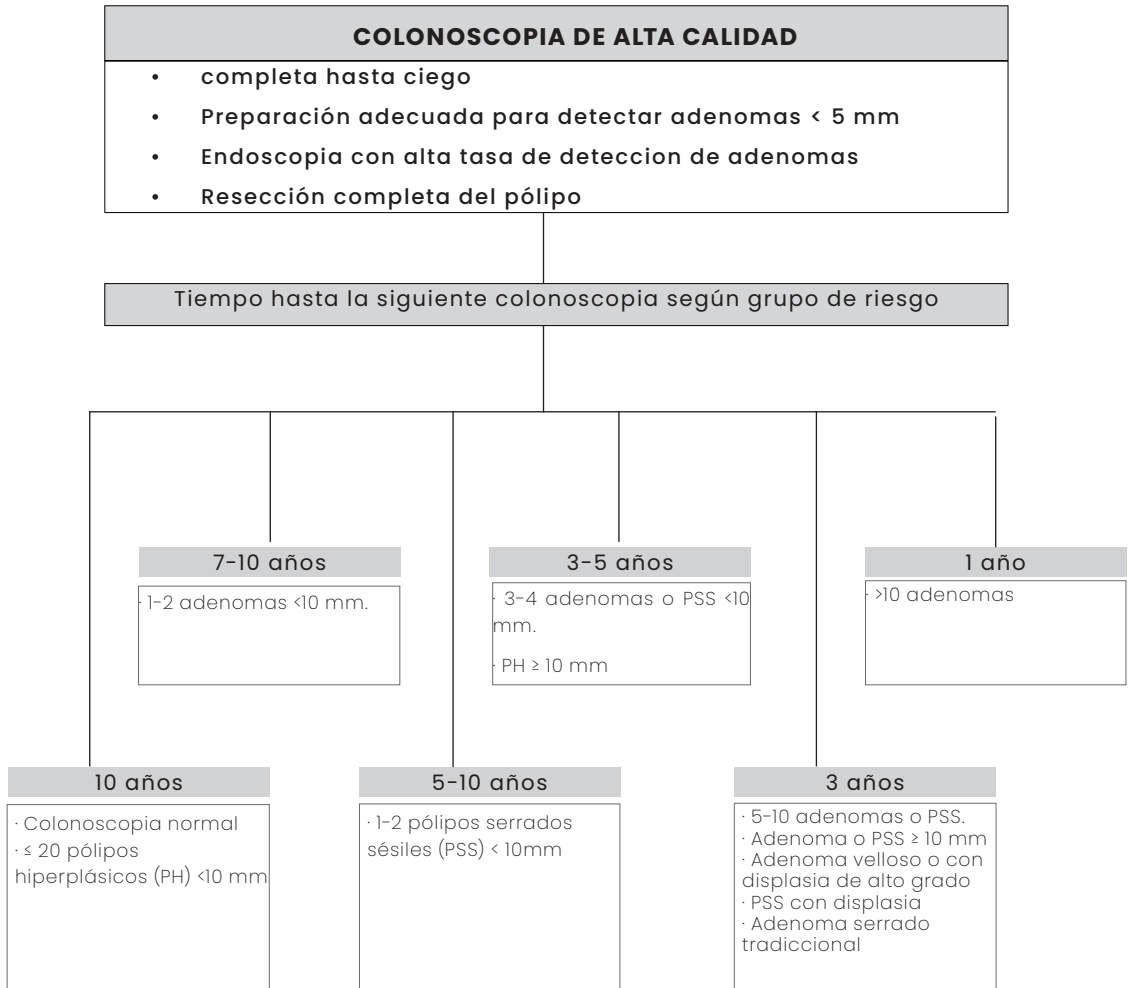
Se ha considerado a pacientes con riesgo intermedio aquellos con 3-4 adenomas como refleja el estudio de Pérez-Cuadrado *et al.*, recomendándose en estos casos un periodo de seguimiento entre 3-5 años (92).

Las colonoscopias de seguimiento serán, como ya se ha descrito, en función de los hallazgos de la primera colonoscopia de control: si no hay adenomas o son de bajo riesgo el siguiente control será en 5

años, mientras que si se detectan adenomas avanzados en cualquier exploración los intervalos de seguimiento serán cada 3 años.

- En caso de 3 o 4 pólipos serrados menores de 10mm o pólipos hiperplásicos mayores de 10mm, colonoscopia de control en 3-5 años. La calidad de la evidencia científica para recomendar colonoscopia de seguimiento en pacientes con pólipos hiperplásicos aislados mayores de 10mm es muy baja, por lo que en guías posteriores no se considera necesario seguimiento endoscópico para estos pacientes (78).
- Para pacientes con 5-10 lesiones serradas sésiles, una lesión serrada sésil mayor de 10mm o con displasia, así como la detección de adenoma serrado tradicional, se establece la recomendación de colonoscopia a los 3 años.
- Merecen mención aparte los pólipos resecados en fragmentos o *piecemeal*. Se consideran para seguimiento especial aquellos pólipos sésiles mayores o iguales a 20 mm, ya que las tasas de recurrencia o persistencia de tejido adenomatoso residual tras una resección aparentemente completa oscilan entre el 12 y el 24% si no entran en un programa de seguimiento especial tras la polipectomía. En un metaanálisis realizado por Belderbos *et al.*, hasta un 75% de las recurrencias se observaban a los 3 meses de la resección, aumentando este porcentaje al 90% a los 6 meses (93). Teniendo en cuenta estos datos, parece razonable realizar una primera colonoscopia de control a los 3-6 meses de la resección en fragmentos (78, 86). Para pólipos entre 10-20mm no hay datos suficientes que aseguren que la resección en fragmentos aumente la incidencia o mortalidad por cáncer colorrectal durante el seguimiento, por lo que no se tienen en cuenta; si bien quedará a criterio del endoscopista el hacer una revisión a los 3-6 meses en casos donde el número y/o tasa de resecciones en fragmentos durante la colonoscopia sea suficiente como para considerar un mayor riesgo. Además, se han descrito tasas de recurrencia tardía del 5-9% a pesar de una primera colonoscopia a los 3-6 meses

sin evidencia de recurrencia o adenoma residual, por lo que se recomienda otra colonoscopia de control a los 12 meses de la colonoscopia temprana, sobre todo en aquellos casos con alto riesgo de recurrencia (lesiones de gran tamaño, con alto grado de displasia y/o resección en numerosos fragmentos).



**Figura 13.** Intervalos de seguimiento tras la colonoscopia basal

COLONOSCOPIA BASAL	Intervalo de seguimiento (años)	PRIMERA COLONOSCOPIA DE CONTROL	Intervalo de seguimiento para el siguiente control (años)
1-2 adenomas tubulares < 10mm	7-10	colonoscopia normal*	10
		1-2 adenomas tubulares < 10mm	7-10
		3-4 adenomas tubulares < 10mm	3-5
		5-10 adenomas, adenoma ≥ 10 mm, vellosos o alto grado displasia	3
3-4 adenomas tubulares < 10mm	3-5	colonoscopia normal*	10
		1-2 adenomas tubulares < 10mm	7-10
		3-4 adenomas tubulares < 10mm	3-5
		5-10 adenomas, adenoma ≥ 10 mm, vellosos o alto grado displasia	3
5-10 adenomas, adenoma ≥ 10 mm, vellosos o alto grado displasia	3	colonoscopia normal*	5
		1-2 adenomas tubulares < 10mm	3-5
		3-4 adenomas tubulares < 10mm	3-5
		5-10 adenomas, adenoma ≥ 10 mm, vellosos o alto grado displasia	3

Figura 14. Intervalos de seguimiento tras la primera colonoscopia.





# **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



Los pólipos de colon son un hallazgo muy frecuente en la población general. Como ya se ha indicado anteriormente, su detección y extirpación constituye una de las estrategias más eficaces para la prevención del cáncer colorrectal, que es el segundo tumor más frecuente en el mundo occidental y la segunda causa de muerte por cáncer. En España, el cáncer colorrectal es el que presenta mayor incidencia global para ambos sexos y todas las edades, siendo Andalucía la comunidad autónoma con mayor número de nuevos casos diagnosticados en 2021, con un total de 6 745 según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (datos extraídos de la página web del Observatorio Contra el Cáncer <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>).

Con la implementación del programa de cribado del cáncer colorrectal, dirigido a población entre 50 y 69 años, la tasa de detección de pólipos ha aumentado considerablemente. Se estima que entre un 60-80% de la población sometida a cribado tendrá pólipos, la mayoría menores de 1 centímetro, generando una enorme cantidad de muestras para analizar por los servicios de Anatomía Patológica y también consultas en los servicios de Aparato Digestivo y Atención Primaria principalmente para recogida de resultados de dicho análisis.

Además, se ha calculado que con el programa de cribado de cáncer colorrectal a pleno rendimiento no sólo se puede llegar a doblar la actividad clínica en las unidades de endoscopia (94), sino que se genera un número no desdeñable adicional de revisiones en consultas externas para comprobar los resultados histológicos y establecer las recomendaciones de periodicidad de seguimiento endoscópico.

Tal y como se ha detallado en la introducción, el número, tamaño e histología de los pólipos extirpados en la colonoscopia van a determinar el riesgo de cáncer colorrectal y la periodicidad de revisiones endoscópicas a las que se verá sometido el paciente. El intervalo de tiempo entre una revisión y otra va a ser clave en prevenir eficazmente la aparición de enfermedad y tendrá un impacto en la salud incuestionable, tanto por la capacidad de prevenir

como por la probabilidad de iatrogenias derivadas de revisiones excesivas (95, 96). Estas iatrogenias pueden ir desde alteraciones hidroelectrolíticas leves debidas a la preparación catártica hasta perforación de colon e incluso muerte, aunque la prevalencia de estas últimas complicaciones en diferentes estudios es muy baja, siendo un 0.5/1 000 (intervalo de confianza (IC) al 95% 0.4-0.7) para perforación y 2.9/100 000 (IC 95% 1.1-5.5) para mortalidad (97).

**Las recomendaciones de seguimiento por las que nos regimos en la actualidad tienen en cuenta la histología que ofrece el patólogo tras el análisis de la pieza y el tamaño estimado por el endoscopista con la lesión *in situ* durante la visualización en la endoscopia;** sin embargo, existe evidencia de que los endoscopistas no son muy precisos en la estimación del tamaño (98-100). Esto cobra especial importancia en la actualidad, cuando se está intentado implementar una estrategia de «resecar y descartar» cuando el tamaño y el diagnóstico óptico endoscópico mediante cromoendoscopia óptica o virtual lo permitan, o incluso la estrategia de «diagnosticar y dejar» para lesiones que en el diagnóstico óptico parezcan de bajo riesgo (pólipos menores de 5mm de aspecto hiperplásico en recto y colon sigmoide principalmente), siempre y cuando el endoscopista acredite experiencia y buenos resultados en la realización de este diagnóstico. Aunque avalado por algunas sociedades científicas, esta estrategia está aún en discusión debido a nuevos datos publicados en la literatura (101, 102).

Existen pocos trabajos publicados sobre la precisión diagnóstica en cuanto al tamaño y diagnóstico óptico, siendo la mayoría de carácter retrospectivo, analizando pólipos de recto y colon sigmoide de pequeño tamaño y llevados a cabo exclusivamente por endoscopistas experimentados, condiciones que no corresponden con la práctica clínica real (101, 103-107). Se puede destacar el trabajo de Repici *et al.* (104) prospectivo y multicéntrico, cuyo objetivo era valorar la precisión con alto nivel de confianza en el diagnóstico por NBI de pólipos menores de 5 mm localizados en recto y colon sigmoide, para predecir intervalos de seguimiento y valor predictivo negativo para

histología adenomatosa comparados con los estándares de la ASGE (40), pero se trata de un trabajo donde participaron exclusivamente endoscopistas con amplia experiencia y sólo se tomaron aquellos pólipos menores de 10mm y localizados en recto y colon sigmoide.

Por tanto, creemos necesaria la realización de un estudio de estas características, prospectivo, con intención de demostrar que la estimación endoscópica tanto del tamaño del pólipo como el diagnóstico óptico son adecuados, con diferencias en función de la experiencia y dedicación del endoscopista.



## **OBJETIVOS**





## OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Determinar la precisión de endoscopistas experimentados, que trabajan en diversos tipos de hospitales, en la estimación del tamaño e histología de pólipos de entre 5 y 15 mm y si las recomendaciones ofrecidas al paciente en base a este diagnóstico son adecuadas o se deben basar primordialmente en el examen histológico de la pieza.

Hay que aclarar que escogimos el tamaño de entre 5 y 15 mm para englobar los pólipos de 10 mm, ya que es la medida que sirve de límite para establecer las recomendaciones de seguimiento basándonos en los datos publicados previamente, donde el riesgo de presentar adenomas avanzados o neoplasias se incrementa significativamente cuando al paciente se le ha extirpado algún adenoma de tamaño  $\geq 10$  mm (79, 108, 109).

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar las diferencias del tamaño del pólipo *in situ*, en fresco y tras su fijación en formol.

2. Evaluar la proporción de adenomas serrados sésiles que no se logran diagnosticar adecuadamente mediante diagnóstico óptico.

3. Evaluar la posibilidad de desarrollo, de forma piloto, de un programa de revisiones no presenciales, sin otra comunicación con el paciente salvo un contacto telemático y registro en su historia compartida con Atención Primaria, en casos en los que el nivel de confianza sobre la naturaleza del pólipo por parte del endoscopista sea elevado.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, parcialmente cegado y sin seguimiento.

El cegado parcial hace referencia a que los endoscopistas no tuvieron en ningún caso acceso ni información sobre el diagnóstico anatomopatológico definitivo antes de dar su estimación diagnóstica.

Los hospitales participantes en el estudio fueron el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Santa Ana de Motril, Hospital de Poniente de El Ejido, Hospital Vega Baja de Orihuela y el Hospital Virgen del Puerto de Plasencia.

Para calcular el tamaño muestral, como la variable principal es la concordancia entre las recomendaciones de seguimiento del endoscopista y el patólogo, para una concordancia superior al 90% y una precisión del 5 % ( $d^2$ ) serían necesarios un mínimo de 302 pólipos.

## 2. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Virgen de las Nieves el 11 de diciembre de 2019 y el consentimiento informado por escrito fue requisito para todos los pacientes incluidos.

El estudio está en conformidad con las normas éticas de la Declaración de Helsinki (110). El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

### 3. SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Incluimos en el estudio a pacientes que acudieron a los centros participantes para colonoscopia programada (por cualquier motivo) y se les realizó polipectomía en ese mismo acto de lesiones de entre 5 y 15mm, en el periodo comprendido entre diciembre de 2019 y octubre de 2020.

Se eligió el tamaño entre 5 y 15mm para incluir todas las lesiones de 10mm cuya medida pudiera estar sobre o infraestimada, dado que la inclusión en este estudio se hizo con el tamaño medido tras la resección endoscópica.

- **Criterios de inclusión**

- Edad mayor de 18 años.
- Pólipos cuyo tamaño se estima entre 5 y 15 mm.
- Firma de consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión**

- Pólipos en los que el endoscopista estima inicialmente un tamaño menor a 5 mm y mayor de 15 mm.
- Imposibilidad de resecar los pólipos por diversos factores atribuibles al paciente o a otras causas.
- Pólipos que no se recuperan para su medición externa y remisión a Anatomía Patológica.
- Resección en varios fragmentos o piecemeal.
- Pacientes con síndromes de poliposis e histología de pólipos ya conocida con anterioridad (por ejemplo, pacientes con poliposis adenomatosa familiar).
- Negativa a la firma del consentimiento informado.

## 4. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

El protocolo pretende reproducir, en situación de práctica clínica real, el diagnóstico óptico y estimación del tamaño que realiza el endoscopista en la sala de endoscopias cuando detecta un pólipo, y en base a los cuales pueden establecer unas primeras recomendaciones de seguimiento (que actualmente deben ser comprobadas mediante el análisis histopatológico de la pieza).

Cuando el endoscopista detecta un pólipo durante la colonoscopia realizará los siguientes pasos:

1. Identificación del pólipo (clasificación de París) y estimación del tamaño. Se puede plantear la inclusión del paciente en el estudio si la estimación está entre 5 y 15 mm.

2. Diagnóstico óptico del pólipo por NBI o BLI mediante la clasificación NICE.

3. Aplicación de criterios WASP para la detección de adenoma serrado.

4. Anotación en hoja de recogida de datos de toda la información inicial, incluido tamaño y diagnóstico óptico de cada pólipo encontrado (ver Anexo 1).

5. Resección y recuperación de los pólipos, que se enviarán en frascos separados a Anatomía Patológica.

6. Tras la recuperación del pólipo, se debe expandir sin estirar ni romper sobre una gasa/servilleta, y se debe medir con una regla convencional o con un calibre o pie de rey.

7. El pólipo se remite a Anatomía Patológica en formol.

8. En un segundo tiempo, se recoge la medición del patólogo y su diagnóstico histológico.

Una vez el procedimiento ha terminado y el paciente se

ha recuperado de la sedación en nuestra sala de despertar, el endoscopista informa al paciente de los resultados de la exploración y le explica el proyecto de investigación invitándole a participar. En caso afirmativo, le entregamos la hoja informativa y el consentimiento informado para su lectura y firma si acepta (ver Anexos 2 y 3). En caso negativo, la hoja de recogida de datos se deposita en los contenedores correspondientes para su destrucción y las muestras siguen el mismo procesado, ya que no hay diferencias en el procedimiento que sigue el paciente sometido a polipectomía tanto si participa o como si no en el estudio.

## 5. VARIABLES DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo el estudio se recogieron un total de 47 variables, que fueron las siguientes:

- **Explicativas:**
  - Centro.
  - Número de referencia.
  - Endoscopista.
- **Demográficas y características basales:**
  - Edad, sexo y raza.
  - Comorbilidades medidas mediante escala de riesgo anestésico (ASA).
  - Tratamientos crónicos que sigue el paciente como antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios o estatinas.
  - Antecedentes personales relevantes como haber tenido cáncer



colorrectal, síndrome polipósico de colon, pólipos serrados o adenomas avanzados previos.

– Antecedentes familiares de cáncer colorrectal y grado de parentesco.

- **Endoscópicas:**

- Tipo de endoscopio utilizado.

- Indicación de la colonoscopia.

- Si tiene colonoscopia previa y tiempo desde la misma.

- Exploración completa hasta ciego.

- Preparación medida por escala de Boston.

- Localización de la lesión (usamos como referencia segmentos del colon, no centímetros al margen anal).

- Tamaño estimado de la lesión por el endoscopista en milímetros.

- Clasificación NICE (si es posible Kudo y Sano).

- Si el pólipo cumple o no criterios WASP.

- Tipo de asa con la que se resecan (morfología y tamaño).

- Técnica de resección (en frío o con diatermia).

- Elevación mediante inyección submucosa y sustancia usada para tal efecto.

- Tamaño del pólipo medido tras la extirpación (tamaño «real»).

- Complicaciones asociadas a la colonoscopia (principalmente hemorragia y perforación).

- **Histológicas:**
  - Tamaño medido por el patólogo.
  - Tipo de pólipo.
  - Presencia de displasia.
  - Presencia de carcinoma infiltrante.
- **De evolución del paciente:**
  - Complicaciones tardías.
  - Intervalo de revisión propuesto tras la realización de la colonoscopia.

## 6. ANÁLISIS DE DATOS

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos prospectiva, donde solo se incluye el código de estudio, lo que ha permitido una anonimización de datos más eficaz. Cada pólipo se ha introducido en la base de datos por separado, independientemente de que varios pólipos pertenezcan al mismo paciente.

La variable objetivo es la concordancia en los plazos de revisión aconsejados según lo que el endoscopista diagnostica mediante el diagnóstico óptico y en función de los resultados finales de la anatomía patológica.

Las variables categóricas se describieron como números y porcentajes y las variables cualitativas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico), dependiendo de su parametricidad estudiada previamente con el test de Kolmogorov-Smirnov y análisis gráficos de las variables.

Para las comparaciones de tamaño usamos el Wilcoxon Rank Sum Test, estudiando las correlaciones entre las diferentes medidas según el test de Spearman. La precisión con respecto a lo previamente establecido como diámetro real (el tamaño post-resección), se ha estudiado mediante gráficos de Bland-Altman, obteniendo gráficos

de sesgo medio  $\pm$  desviación estándar entre la estimación actual (real) del endoscopista o del patólogo.

Para abordar el diagnóstico óptico y las recomendaciones de seguimiento establecimos como «patrón oro» histológico el diagnóstico anatomopatológico y para calcular los intervalos de seguimiento las recomendaciones basadas en el diámetro post-resección (diámetro real) y el diagnóstico anatomopatológico.

A partir de ahí, calculamos en tablas de 2x2 sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión general. También, para estudiar la concordancia entre los informes del endoscopista y patólogo y las recomendaciones de seguimiento actuales, usamos el coeficiente kappa ponderado y el coeficiente de contingencia C. Los datos perdidos de la histología de los pólipos se excluyeron del análisis final.

Para el análisis de datos se ha utilizado el software estadístico SPSS 25 (*IBM® SSPS® Statistics 25.0, Armonk, NY, EE. UU*) y MedCalc® Statistical Software versión 20.027 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*).



## **RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron un total de 532 pólipos resecados a 451 pacientes remitidos a nuestra unidad para realización de colonoscopia programada durante el periodo de estudio. La edad media de los pacientes fue de 64 años (tabla 1), siendo un mayor porcentaje hombres (69.2%) que mujeres (30.8%). La mayoría de los pacientes tuvieron un riesgo anestésico bajo, medido por la clasificación sobre el estado físico ASA (*American Society of Anaesthesiologists*) (111, 112), resultando un 85% ASA I o II, es decir, pacientes sanos o con enfermedad sistémica leve. La principal indicación fue una prueba de sangre oculta en heces positiva (47.4%), seguido en frecuencia por revisión de cáncer colorrectal intervenido o revisión de polipectomía previa (19.4%). La mayoría de nuestros pacientes (el 80%) no tenían antecedentes de cáncer colorrectal frente a un 6.8% de ellos que sí lo habían padecido, un 5.1% había tenido ya adenomas de alto riesgo, un 4.7% adenomas de bajo riesgo y un 2.6% cáncer colorrectal y adenomas. El 75% nunca se había realizado una colonoscopia mientras que el 25% tenía al menos una previa.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA COLONOSCOPIA

Las colonoscopias se realizaron con plataforma de endoscopia Olympus Exera III y endoscopios HI90L. La tasa de intubación cecal fue del 98%, con una buena o excelente preparación colónica (escala de Boston  $\geq 6$ ) en el 91% de los pacientes.

### 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PÓLIPOS

El 36.1% de los pólipos estaban localizados en el colon derecho siendo el colon sigmoide la principal localización por tramos (29%) (Tabla 1). La mayoría de estos fueron sésiles (París 0-Is; 58%), seguidos en frecuencia por pediculados (París 0-Ip; 15%) y subpediculados (París 0-Is; 13.6%). En cuanto a la clasificación óptica usando NBI, un elevado porcentaje fueron considerados NICE 2 (81.6%), siendo el 14.3% NICE 1 y sólo un 3.8% NICE 3. Un 8% cumplieron criterios WASP para sospecha diagnóstica de pólipo serrado.

En el 84% se usaron asas de 10 y 15mm como principal herramienta de resección, y la polipectomía con asa fría fue la modalidad elegida en el 45% de los casos. En el 25% se realizó inyección submucosa para resección mucosa endoscópica.

Además de los pólipos incluidos en el estudio, en el 23% de los pacientes se detectaron adicionalmente pólipos de más de 15 mm o neoplasias colorrectales.

El tipo histológico más diagnosticado por el patólogo fue el adenoma tubular en un 66% de los casos, seguido por pólipos hiperplásicos (12.3%) y adenomas túbulo-vellosos (11.3%), tal y como se muestra en la tabla 1. Se halló displasia de alto grado en el 6% de todos los pólipos resecados. El tamaño medio de los pólipos fue de 7mm, tanto el estimado por los endoscopistas, en la medición post-resección y en el laboratorio de anatomía patológica. Se registraron complicaciones en 9 pacientes (1.7%), 8 sangrados leves inmediatos, autolimitados o tratados con hemoclips y 1 perforación endoscópicamente resuelta con colocación de clips. Todos nuestros pacientes pudieron ser dados de alta el mismo día de la exploración y no precisaron ingreso ni terapéutica endoscópica posterior.





**Tabla 1****Características de los pólipos y de los pacientes**

	N	(%)
<b>Pólipos</b>		
< 10mm	377	71
≥ 10mm	154	29
>15 mm	113	21.4
Cáncer colorrectal	10	1.9
NICE 1	76	14.3
NICE 2	434	81.6
NICE 3	20	3.8
<b>Localización pólipos</b>		
Ciego	47	8.8
Colon ascendente	82	15.4
Ángulo hepático	28	5.3
Colon transversal proximal	35	6.6
Colon transversal medio	23	4.3
Colon transversal distal	25	4.7
Ángulo esplénico	27	5.1
Colon descendente	62	11.7
Colon sigmoide	153	28.8
Recto	50	9.4
<b>Colonoscopia</b>		
Incompleta	8	1.5
Escala Boston >6	484	92
<b>Diagnóstico anatomopatológico</b>		
Hiperplásico	65	12.3
Adenoma tubular	354	66.6

**Tabla 1****Características de los pólipos y de los pacientes**

	N	(%)
Adenoma túbulo-velloso	60	11.3
Adenoma serrado	15	2.8
Displasia de alto grado (DAG)	22	4.2
Carcinoma (invasión submucosa) sobre adenoma	6	1.2
Pólipo mixto (adenoma/serrado)	5	0.9
<b>Pacientes</b>		
Mediana (RIC)	63	51-73
Mujeres	164	36.3
ASA 3-4	76	14.3
<b>Fármacos</b>		
AINES	13	2.5%
Acido acetil salicílico	96	18%
Estatinas	133	25%
Anticoagulantes	29	5.9%
<b>Motivo realización colonoscopia</b>		
Sangre oculta en heces	252	47.4%
Sangrado rectal	38	7.1%
Cambio del hábito intestinal	37	7%
Anemia ferropénica	102	19.1%
Antecedentes de CCR o pólipos	103	19.4%
Colonoscopia previa (últimos 10 años)	132	24.8%
CCR	36	6.8%
Adenoma de alto riesgo	27	5.1%
WAdenoma de bajo riesgo	25	4.7%
CCR + adenoma	14	2.6%
Otros (hiperplásicos)	1	0.2%

#### 4. MEDIDA DEL TAMAÑO

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre el tamaño estimado por el endoscopista y el tamaño «real» (medido tras resecar el pólipo) ( $7.71 \pm 3.0$  mm vs.  $7.85 \pm 3.07$  mm;  $p= 0.018$ ) así como entre el tamaño proporcionado por el patólogo y el tamaño «real» ( $7.39 \pm 3.38$  mm vs.  $7.85 \pm 3.07$ mm;  $p<0.0001$ ). Posteriormente, analizamos la correlación entre el tamaño estimado por el endoscopista y el tamaño «real» (coeficiente de Spearman de 0.88;  $p< 0.0001$ ) y la medición del patólogo (coeficiente de Spearman de 0.75;  $p<0.0001$ ).

Categorizamos los tamaños de los pólipos como superiores o inferiores a 10mm, de acuerdo con las clasificaciones de intervalos de seguimiento y nuestra propia hipótesis de estudio, y realizamos un análisis del coeficiente Kappa entre el tamaño «real» y la estimación del endoscopista ( $Kappa=0.85$ ;  $p<0.0001$ ) y la medición del patólogo ( $Kappa=0.68$ ;  $p<0.0001$ ).

Posteriormente, el gráfico de Bland-Altman muestra la tendencia central  $\pm$  la desviación estándar entre el tamaño «real» y el estimado por el endoscopista, siendo  $0.1 \pm 1.33$  mm, y los límites de concordancia entre  $-2.5$  mm y  $2.8$  mm (Fig. 15). Con respecto a las medidas reales vs. las proporcionadas por el patólogo, la tendencia central  $\pm$  desviación estándar fue de  $0.4 \pm 1.94$  mm, siendo los límites de concordancia de  $- 3.5$  mm y  $4.2$  mm (Fig. 16).

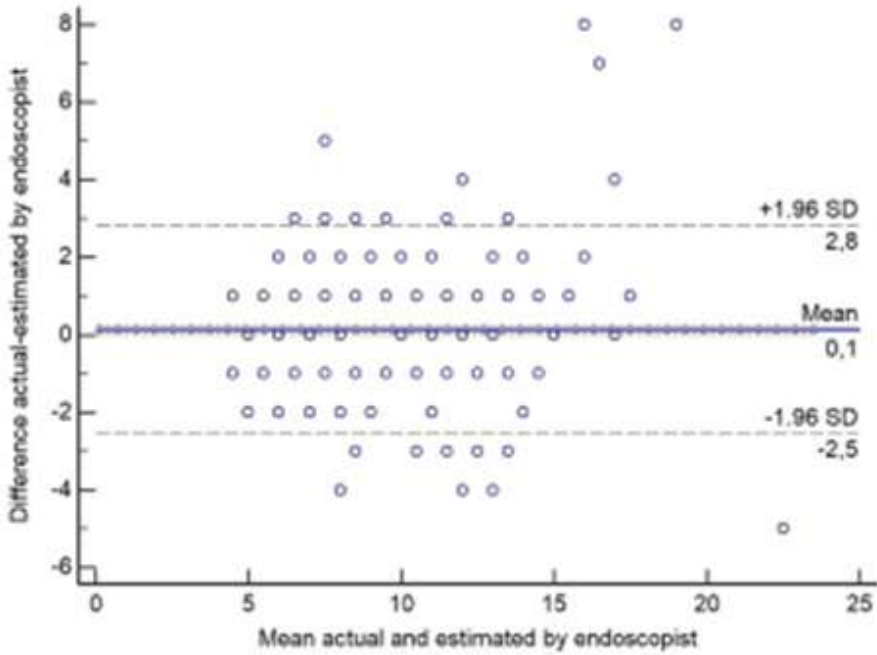


Figura 15. Estimación de tamaño por endoscopista *versus* real.

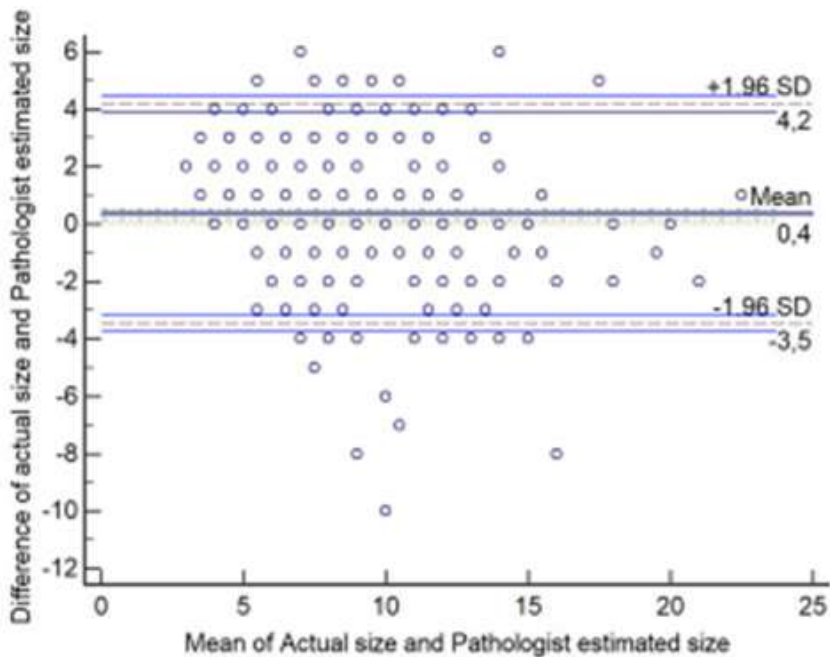
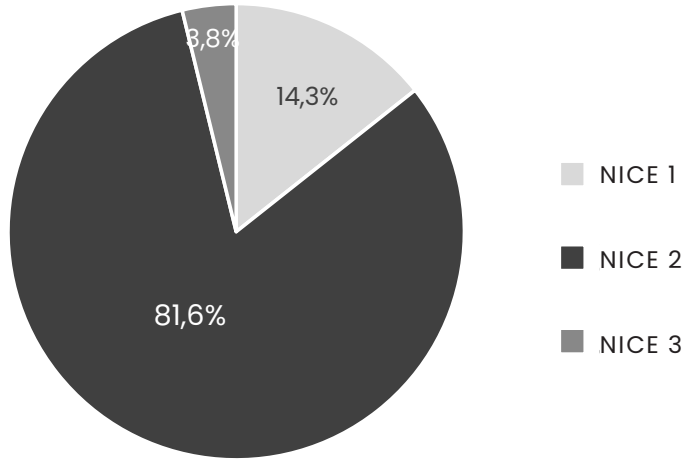


Figura 16. Medida de tamaño por patólogo *versus* real.

## 5. DIAGNÓSTICO ÓPTICO

La mayoría de los pólipos de nuestro estudio (el 82%) fueron clasificados como NICE 2, seguidos por NICE 1 (14%) y NICE 3 (4%) (Fig. 17), y el 8% cumplían criterios WASP para histología serrada.



**Figura 17.** Gráfico representativo categorías NICE de los pólipos.

Analizamos la diferenciación óptica endoscópica entre adenoma o carcinoma vs. pólipos hiperplásicos, y comparamos los resultados con el diagnóstico histológico definitivo, observando un 97.2% de sensibilidad y un 67.6% de especificidad, con un valor predictivo positivo (VPP) del 94.5% y un VPN del 80.6%, así como una concordancia del 92.8%. El índice de Kappa entre ambas pruebas fue de 0.69 (IC 95% 0.60-0.79) (Tabla 2).

Cuando analizamos los criterios WASP frente al diagnóstico anatomopatológico de adenoma serrado, encontramos una baja sensibilidad (38.9%) pero una elevada especificidad (92.8%), con un VPP del 17.1%, un VPN del 97.6% y una concordancia global del 91.1% (índice de Kappa 0.20; IC 95% 0.10-0.42). Sin embargo, si consideramos la posibilidad de clasificación errónea de adenomas serrados y pólipos hiperplásicos y los englobamos conjuntamente, la sensibilidad

cae al 27.5% con una ligera subida de especificidad hasta el 95.5%, un VPP de 53.7% y un VPN de 87.5%. En esta última comparación, el índice Kappa asciende a 0.29 (IC 95% 0.14-0.43) (Tablas 2, 3 y 4).

Sólo hubo dos casos de carcinoma colorrectal en esta serie de pólipos pequeños de entre 5 y 15mm, todos correctamente diagnosticados por el endoscopista.

Si tenemos en cuenta el cáncer y la displasia de alto grado juntos, la sensibilidad de la estimación por el endoscopista fue del 82.6%, la especificidad 97.9%, el VPP 65.5%, el VPN 99.2% y una concordancia global del 97.2%, con un índice de Kappa 0.72 (IC 95% 0.57-0.86).

**Tabla 2**

**Resultados endoscopista vs. patólogo**

<b>Adenoma/Carcinoma vs. Hiperplásico/Serrado</b>	<b>%</b>	<b>IC (%)</b>
Sensibilidad	97.2	95.1-98.4
Especificidad	67.6	56.3-77.1
VPP	94.5	91.9-96.3
VPN	80.6	69.1-88.6
Concordancia	92.8	90.2-94.7
<b>Criterios WASP lesión serrada. Seguimiento 3 años/más</b>		
Sensibilidad	38.9	20.3-61.4
Especificidad	92.8	90.4-95.0
VPP	17.1	8.5 - 21.3
VPN	97.6	95.8-98.7
Concordancia	91.1	88.3-93.3

## 6. RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO

Comparamos las recomendaciones de seguimiento proporcionadas por el endoscopista tras el procedimiento con las reales proporcionadas tras el estudio histopatológico (el «patrón oro» histológico es actualmente el aportado por el patólogo), tomando como «patrón oro» de medida de tamaño el diámetro post-resección para realizar las recomendaciones de seguimiento (86). En este sentido, el coeficiente Kappa ponderado entre ambas variables fue de 0.68 (IC 95% 0.632–0.739) y el coeficiente de contingencia C fue de 0.82 (Cmax Calculado de 0.894). Para las recomendaciones de seguimiento basadas en el informe del patólogo, el coeficiente Kappa ponderado que hallamos fue de 0.663 y el coeficiente de contingencia C de 0.80.

Con respecto a los endoscopistas, en base a la presencia de criterios para decidir un seguimiento a tres años, menor a tres años o ausencia de necesidad de seguimiento, cuando lo comparamos con el estándar de referencia (tamaño post-resección y diagnóstico anatomopatológico), obtuvimos una sensibilidad de un 91.5%, una especificidad del 82.3%, un VPP del 93.2% y un VPN del 78.5%, siendo la concordancia global de un 89%. Teniendo en cuenta estos resultados, 28 pacientes (un 6.51%) deberían haberse realizado una colonoscopia de seguimiento más espaciada si sólo hubiésemos considerado el informe del endoscopista, mientras que 22 (un 4.8%) deberían haberse realizado la colonoscopia de seguimiento antes que lo establecido por protocolo.

Cuando analizamos la necesidad o no de seguimiento para el endoscopista, obtuvimos un 96% de sensibilidad, 73% de especificidad, VPP 98.1% y un VPN del 56.4%, con una concordancia global del 94.5% (Tabla 3). Resulta interesante señalar que 17 pacientes que precisaban seguimiento, no lo hubieran necesitado según las recomendaciones del endoscopista antes del análisis anatomopatológico. Inversamente, 8 pacientes que no precisaban seguimiento sí que fueron considerados para seguimiento por el endoscopista.



Como habíamos establecido que el informe anatomopatológico por sí solo no era suficiente para establecer el programa de seguimiento, comparamos las recomendaciones teniendo en cuenta solo el tamaño y el diagnóstico aportado por el patólogo, con independencia del seguimiento «real» basado en el diagnóstico anatomopatológico y el tamaño del pólipo medido tras la resección por el endoscopista. Si tomamos como objetivo el límite de recomendaciones de seguimiento a tres años o menos, la información proporcionada por el patólogo tuvo una sensibilidad del 89.9%, especificidad de 87.9%, VPP 95.1%, VPN 76.8% y una concordancia global del 89.3% (Tabla 3). En cualquier caso, en cuanto a la necesidad de seguimiento o no, la sensibilidad fue del 97.8%, especificidad de 35.9%, VPP 94.1%, VPN 60.9% y concordancia de 92.4%.

**Tabla 3****Recomendaciones seguimiento 3 años/más**

<b>Endoscopia vs. estándar de referencia</b>	<b>%</b>	<b>IC (%)</b>
Sensibilidad	91.5	88.0-94.1
Especificidad	87.1	74.6-88.0
VPP	93.2	90.0-95.5
VPN	78.5	70.6-80.4
Concordancia	89	85.8-95.6
<b>Patólogo vs. estándar de referencia</b>		
Sensibilidad	89.9	86.1-92.7
Especificidad	87.9	81.0-92.5
VPP	95.1	92.1-97.0
VPN	76.8	69.2-82.9
Concordancia	89.3	86.1-91.9

TABLA 4

## RESULTADOS DIAGNÓSTICO ÓPTICO VS. ANATOMOPATOLÓGICO

		DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO N (%)					
		Hiperplásico	Serrado	Adenoma tubular	Adenoma avanzado	Carcinoma	Total
DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO	Hiperplásico	41 (63.2%)	5 (33%)	5 (1.4%)	0	0	51
	Serrado	2 (3%)	6 (40%)	6 (1.7%)	1 (1.1%)	0	15
	Adenoma tubular	21 (32.3%)	0	278 (78.5%)	33 (37.9%)	2 (33.3%)	334
	Adenoma avanzado	1 (1.5%)	4 (26.6%)	65 (18.4%)	52 (59.8%)	2 (33.3%)	124
	Carcinoma	0	0	0	1 (1.1%)	2 (33.3%)	3
	Total	65	15	354	87	6	527





# **DISCUSIÓN**



El estudio que da origen a esta tesis doctoral va dirigido a evaluar la precisión de las recomendaciones de seguimiento que proporcionamos a los pacientes, en un entorno de práctica clínica real, tomando como muestra pólipos de entre 5 y 15mm, donde los gastroenterólogos habitualmente no se dedican exclusivamente a la realización de endoscopia y en su mayoría no son endoscopistas avanzados.

La ASGE (*American Society of Gastrointestinal Endoscopy*) publicó en 2015 la declaración PIVI (*Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations*), donde tras revisión sistemática y metaanálisis, se establecen una serie de condiciones que deberían cumplir las técnicas de diagnóstico óptico, especialmente *Narrow Band Imaging* (NBI), para poder recomendarlo como equivalente al diagnóstico anatomopatológico en algunos casos (valor predictivo negativo  $\geq 90\%$  para diagnóstico óptico de pólipos milimétricos adenomatosos y  $\geq 90\%$  de coincidencia entre el diagnóstico óptico e histológico a la hora de fijar los intervalos de seguimiento) (40).

En manos expertas, el diagnóstico óptico con luz blanca y NBI ha demostrado ser comparable a la histología en estudios previos (113, 114). Nuestros resultados muestran que, no cumpliendo estrictamente los estándares propuestos en dicho documento (40), las recomendaciones proporcionadas por endoscopistas no avanzados son más fiables con respecto al seguimiento de los pacientes.

Todos los estudios sobre diagnóstico óptico consideran adecuada la precisión del endoscopista en la determinación del tamaño de los pólipos, si bien hay datos en la literatura que evidencian, como mínimo, una variabilidad sustancial (98, 99, 115-118). La precisión en la estimación del tamaño de los pólipos es sin embargo muy importante, sobre todo en torno a 10mm, ya que es el umbral que marca la diferencia entre la colonoscopia de

seguimiento a 3 años (para menores de 10mm) frente a 7-10 años (para iguales o mayores de 10 mm) (86), pudiendo condicionar un impacto significativo en la salud de la población. Los resultados de nuestro trabajo indican que el endoscopista es más preciso que el anatomopatólogo a la hora de estimar el tamaño del pólipo. Por esta razón, consideramos que la práctica que establece como referencia el tamaño consignado en informe anatomopatológico para las recomendaciones de seguimiento es inexacta y no debería recomendarse. Se pueden además establecer una serie de estrategias para reducir estas diferencias de estimación de tamaño, como incorporar la práctica de medir sistemáticamente el pólipo en la sala de endoscopias por el personal auxiliar antes de la fijación en formol, así como el uso de dispositivos de medición graduada que se pueden pasar a través del canal de biopsia y colocar junto a la lesión (119). Sin embargo, algunos años después de su primera descripción, la utilización de estos dispositivos no se ha generalizado por múltiples razones, y a raíz de nuestros resultados consideramos que la precisión del endoscopista en la medición de los pólipos puede ser aceptable.

En numerosos artículos con respecto al diagnóstico óptico el interés se centra en el nivel de coincidencia con el informe anatomopatológico, mientras que las preocupaciones para el paciente son otras: la primera, si se ha encontrado un cáncer y, en caso negativo, saber cuándo se realizará la siguiente colonoscopia y el programa de seguimiento que deberá seguir. En este sentido, los resultados de nuestra investigación muestran una buena capacidad para el endoscopista a la hora de descartar malignidad, con un rendimiento óptimo en la diferenciación entre adenoma o cáncer y lesiones hiperplásicas. De hecho, la sensibilidad para el diagnóstico de adenoma alcanzó el 98.7%, con una precisión global del 92.2%, comparable a la descrita anteriormente en un



metaanálisis (39). Aunque otros estudios anteriores no alcanzaron resultados similares, en el nuestro los procedimientos endoscópicos se realizaron con colonoscopios de alta definición y en su mayoría por gastroenterólogos generales que habían recibido una formación similar en NBI con casos *in vivo* en el mismo centro de referencia. Por ello, la homogeneidad de una formación reglada en endoscopia de colon debería ser universal, pues no es imprescindible ser un endoscopista avanzado para alcanzar excelentes resultados.

Nuestro estudio se ha realizado en un entorno de práctica clínica habitual y como tal, debemos considerar la posibilidad de diagnósticos anatomopatológicos erróneos, aunque la coincidencia entre los diagnósticos en las muestras seleccionadas para realizar el control de calidad fue muy buena. Sin embargo, se han observado previamente diagnósticos anatomopatológicos erróneos en adenoma, estimados hasta en un 10% de los casos cuando son revisados por un segundo patólogo, especialmente cuando el diagnóstico del endoscopista de adenoma basado en NBI se realiza con un buen nivel de confianza (101, 120, 121). En cuanto a la estimación diagnóstica de pólipos serrados sésiles los resultados fueron desalentadores por la baja sensibilidad y valor predictivo positivo, aunque hay dos razones para tener en cuenta: primero, el bajo impacto en las recomendaciones de seguimiento y, segundo, la reconocida dificultad de los patólogos para diagnosticar correctamente este tipo de lesiones (122, 123). De hecho, la tasa de pólipos serrados sésiles en nuestro estudio fue notablemente alta si se compara con la prevalencia comunicada de 0.3-0.5% en los distintos estudios (124), lo que podría suscitar la preocupación de un sobrediagnóstico endoscópico y anatomopatológico y que refleja la inexactitud tanto del endoscopista como del patólogo a este respecto.

Los resultados más interesantes que obtuvimos son los relacionados con las recomendaciones de seguimiento. Como hemos mencionado anteriormente, habíamos establecido el tamaño inmediato medido por el personal auxiliar como el «patrón oro» para el diámetro de los pólipos, según lo referido en estudios previos, para evitar la reconocida subjetividad de los endoscopistas (116-118) y la inexactitud del informe anatomopatológico a este respecto. En general, observamos que las recomendaciones de los endoscopistas de control endoscópico a 3 años, dadas en base al tamaño estimado y el diagnóstico óptico, eran más precisas que las proporcionadas si se tomaban los datos del informe anatomopatológico. También debemos destacar que el VPN global que encontramos para histología adenomatosa estaba por encima de los estándares PIVI, incluso en una muestra procedente de un escenario clínico, académico y comunitario diferente (40, 101). Estos resultados tienen dos consecuencias principales en la práctica clínica diaria: en primer lugar, las recomendaciones proporcionadas en el informe del endoscopista inmediatas a la resección de los pólipos deben ser suficientes para establecer un plan de seguimiento fiable en la mayoría de los casos, y, en segundo lugar, el informe anatomopatológico no debería ser el «patrón oro» para estas recomendaciones. Esto tiene un impacto relevante y directo en el manejo de los pacientes, sin necesidad de citas de revisión con el gastroenterólogo, ya que tan solo precisaríamos realizar una comprobación del informe anatomopatológico, modificando las recomendaciones de seguimiento solo a aquellos pacientes a los que se haya dado un diagnóstico óptico erróneo. También puede haber una serie de implicaciones en los procedimientos, especialmente en lo que respecta al tamaño de los pólipos, que podría determinarse por el técnico *in situ* después de la resección

de los pólipos sin añadir mayor duración a la colonoscopia, así como en la precisión diagnóstica de los pólipos serrados sésiles, que sigue siendo un importante reto diagnóstico.

Ciertamente, un protocolo basado en el diagnóstico óptico podría beneficiar en dos claros sentidos: una reducción considerable de las citas ambulatorias y una indicación más adecuada de los intervalos de seguimiento por colonoscopia.

En los últimos años está en auge el desarrollo de sistemas basados en inteligencia artificial (IA), denominados *Computer-Aided Diagnosis system* (CAD), que ayudan tanto a detectar pólipos (CADe) como a su caracterización (CADx) y están basados en la utilización de redes neuronales convolucionales (cientos o miles de unidades computacionales llamadas neuronas artificiales), que conectadas entre sí pretenden emular el funcionamiento del cerebro humano (125, 126). Entre sus principales utilidades actuales está el aumento de la tasa de detección de adenomas, como demuestran los estudios de Wang *et al.* y Repici *et al.* ambos publicados en 2020 (127, 128), especialmente interesante para pólipos pequeños, planos, de coloración y superficie similar a la mucosa colónica, lo que podría traducir un aumento en la detección de lesiones serradas sésiles, sobre todo cuando se combinan los sistemas de IA con NBI, que mejora significativamente la predicción histológica (129). Sin embargo, estos sistemas no son perfectos, ya que hay datos publicados de hasta un 20% de lesiones no detectadas tampoco por IA, probablemente por estar localizados tras pliegues o bajo áreas con preparación deficiente, por lo que el papel del endoscopista bien entrenado, con una buena técnica endoscópica y formación adecuada en diagnóstico óptico, no puede ser sustituido hoy en día por los sistemas de IA (130).

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, la principal sería la heterogeneidad de los investigadores, ya que podría ocasionar sesgos en los resultados. Sin embargo, también puede considerarse un punto fuerte al reflejar la realidad de los diferentes servicios de endoscopia. Además, la formación previa similar de todos los endoscopistas participantes coincide con estudios anteriores que señalan una mejora en el diagnóstico óptico cuando se aplica un programa de formación estructurado (131-133). Otra limitación puede ser la elevada proporción de pólipos serrados sésiles confirmados por anatomía patológica y sospechados endoscópicamente. En este sentido, creemos que se necesitan más herramientas de diagnóstico para mejorar la sospecha endoscópica y el diagnóstico anatomopatológico de esas lesiones. Por último, la medición de los pólipos tras la resección por parte de nuestro personal de enfermería podría ser un sesgo al extender la lesión o incluir tejido normal circundante en la medida. Sin embargo, nuestras compañeras de enfermería y auxiliares fueron entrenadas para medir correctamente las lesiones antes de iniciar el reclutamiento de pacientes. En cualquier caso, esta práctica ha sido reconocida previamente como el «patrón oro» para obtener una medida precisa de los pólipos de colon (115, 119). En conclusión, nuestro trabajo demuestra que el diagnóstico óptico es adecuado y suficiente para establecer un protocolo de seguimiento para pacientes con pólipos de alrededor de 10 mm en la mayoría de las circunstancias y en la práctica clínica habitual de cualquier servicio de endoscopias. De hecho, las recomendaciones basadas en la información endoscópica son más precisas que las basadas en el informe anatomopatológico, principalmente debido a una estimación más precisa del tamaño del pólipo, así como a un diagnóstico óptico que alcanza los umbrales de la

declaración PIVI. El principal impacto de estos hallazgos se basa en, por un lado, disminuir la necesidad de acudir a revisiones en una consulta para establecer recomendaciones de seguimiento basadas en los resultados anatomopatológicos, y por otro, en una programación más precisa de las colonoscopias de seguimiento, así como poder implantar la estrategia de «resecar y descartar», suponiendo un importante ahorro económico de costes del análisis anatomopatológico.



## **BIBLIOGRAFÍA**





1. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687-96.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
3. United States Cancer Statistics <https://gis.cdc.gov/2022> [
4. Estimaciones de la incidencia de cáncer en España 2022 2022 [Available from: <https://redecanc.org/>].
5. Jung G, Hernandez-Illan E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(2):111-30.
6. Cappell MS. From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, screening and colonoscopic therapy. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007;53(4):351-73.
7. Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8468-73.
8. Khan AA. Exploring polyps to colon carcinoma voyage: can blocking the crossroad halt the sequence? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(8):2199-207.
9. Qumseya BJ, Coe S, Wallace MB. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3:e20.
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
11. Arevalo F, Aragon V, Alva J, Perez Narrea M, Cerrillo G, Montes P, et al. [Colorectal polyps: update on diagnosis]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32(2):123-33.

12. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1296–308.
13. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, Robertson DJ, Anderson JC, Cruise M, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1916–34 e2.
14. Kim JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(4):276–89.
15. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. [Serrated polyps and serrated polyposis syndrome]. *Cir Esp.* 2013;91(3):141–8.
16. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50(1):113–30.
17. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1272–8.
18. Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:17–41.
19. He X, Wu K, Ogino S, Giovannucci EL, Chan AT, Song M. Association Between Risk Factors for Colorectal Cancer and Risk of Serrated Polyps and Conventional Adenomas. *Gastroenterology.* 2018;155(2):355–73 e18.
20. Soltani G, Poursheikhani A, Yassi M, Hayatbakhsh A, Kerachian M, Kerachian MA. Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):113.

21. Nimptsch K, Giovannucci E, Willett WC, Fuchs CS, Wei EK, Wu K. Body fatness during childhood and adolescence, adult height, and risk of colorectal adenoma in women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(10):1710-8.
22. Pan J, Cen L, Xu L, Miao M, Li Y, Yu C, et al. Prevalence and risk factors for colorectal polyps in a Chinese population: a retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6974.
23. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-95.
24. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):561-8.
25. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):325-37.
26. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of colorectal cancer in patients with Barrett's esophagus: A Dutch population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):77-83.
27. Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Increased Risk for Colon Polyps in Patients with Reflux Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):228-33.
28. Teimoorian F, Ranaei M, Hajian Tilaki K, Shokri Shirvani J, Vosough Z. Association of *Helicobacter pylori* Infection With Colon Cancer and Adenomatous Polyps. *Iran J Pathol*. 2018;13(3):325-32.
29. Yang W, Yang X. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Colorectal Adenomatous Polyps. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:7480620.

30. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR, uk CAPTG. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134(1):29-38.
31. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(32):1-206.
32. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):343-8.
33. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3-43.
34. Kessler WR, Imperiale TF, Klein RW, Wielage RC, Rex DK. A quantitative assessment of the risks and cost savings of forgoing histologic examination of diminutive polyps. *Endoscopy*. 2011;43(8):683-91.
35. Paggi S, Radaelli F, Repici A, Hassan C. Advances in the removal of diminutive colorectal polyps. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(2):237-44.
36. Gupta N, Bansal A, Rao D, Early DS, Jonnalagadda S, Wani SB, et al. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1022-30.
37. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, Levin TR, Pohl H, Rastogi A, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(3):419-22.
38. Kaminski MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellise M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2014;46(5):435-49.

39. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, Soetikno RM, Kaltenbach T. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut*. 2013;62(12):1704-13.
40. Committee AT, Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, Wallace MB, Rex DK, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):502 e1- e16.
41. Waschke KA, Anderson J, Valori RM, MacIntosh DG, Kolars JC, DiSario JA, et al. ASGE principles of endoscopic training. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(1):27-34.
42. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2012;143(3):599-607 e1.
43. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):435-64.
44. JE IJ, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. 2016;65(6):963-70.
45. Hazewinkel Y, Lopez-Ceron M, East JE, Rastogi A, Pellise M, Nakajima T, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):916-24.
46. Iacucci M, Trovato C, Daperno M, Akinola O, Greenwald D, Gross SA, et al. Development and validation of the SIMPLE endoscopic classification of diminutive and small colorectal polyps. *Endoscopy*. 2018;50(8):779-89.

47. Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S, Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):631-6.
48. Djinbachian R, Dube AJ, von Renteln D. Optical Diagnosis of Colorectal Polyps: Recent Developments. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):99-114.
49. Oka S, Tanaka S, Takata S, Kanao H, Chayama K. Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying classification for colorectal tumors based on both surface pattern and microvessel features. *Dig Endosc.* 2011;23 Suppl 1:101-5.
50. Sano Y HT, Fu HI, Katagiri A, Mato M, Ishikawa H. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a Narrow-Band Imaging system. *Digestive Endoscopy* 2006;18:S44-S51.
51. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc.* 2016;28(5):526-33.
52. Hewett DG, Sakata S. Classifications for optical diagnosis of colorectal lesions: not 2B with JNET. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(4):822-8.
53. Bisschops R, Hassan C, Bhandari P, Coron E, Neumann H, Pech O, et al. BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging. *Endoscopy.* 2018;50(3):211-20.
54. Subramaniam S, Hayee B, Aepli P, Schoon E, Stefanovic M, Kandiah K, et al. Optical diagnosis of colorectal polyps with Blue Light Imaging using a new international classification. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(2):316-25.

55. Desai M, Kennedy K, Aihara H, Van Dam J, Gross S, Haber G, et al. External validation of blue light imaging (BLI) criteria for the optical characterization of colorectal polyps by endoscopy experts. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2728-34.
56. Dumoulin FL, Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2019;25(3):300-7.
57. Jung YS, Park CH, Nam E, Eun CS, Park DI, Han DS. Comparative efficacy of cold polypectomy techniques for diminutive colorectal polyps: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(3):1149-59.
58. Yuan X, Gao H, Liu C, Cui H, Zhang Z, Xie J, et al. Effectiveness and safety of the different endoscopic resection methods for 10- to 20-mm nonpedunculated colorectal polyps: A systematic review and pooled analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(6):331-41.
59. Hassan C, Rutter M, Repici A. En Bloc Resection for 10-20 mm Polyps to Reduce Post Colonoscopy Cancer and Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(11):2173-5.
60. Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, Stelow EB, Cox DG, Uppal DS, et al. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc.* 2017;31(10):4174-83.
61. Choi AY, Moosvi Z, Shah S, Roccato MK, Wang AY, Hamerski CM, et al. Underwater versus conventional EMR for colorectal polyps: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(2):378-89.
62. Li P, Ma B, Gong S, Zhang X, Li W. Underwater endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(6):3003-13.

63. Klein A, Tate DJ, Jayasekeran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal Ablation of Mucosal Defect Margins Reduces Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Gastroenterology*. 2019;156(3):604-13 e3.
64. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N, Williams CB. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(3):371-5.
65. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):16-25 e1.
66. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2015;27(4):417-34.
67. McKechnie T, Govind S, Lee J, Lee Y, Hong D, Eskicioglu C. Endoscopic Full-Thickness Resection for Colorectal Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res*. 2022;280:440-9.
68. Dolan RD, Bazarbashi AN, McCarty TR, Thompson CC, Aihara H. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(2):216-24 e18.
69. Ichkhanian Y, Zuchelli T, Watson A, Piraka C. Evolving management of colorectal polyps. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021;14:26317745211047010.
70. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270-97.
71. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.



72. Rickert A, Aliyev R, Belle S, Post S, Kienle P, Kahler G. *Oncologic colorectal resection after endoscopic treatment of malignant polyps: does endoscopy have an adverse effect on oncologic and surgical outcomes?* *Gastrointest Endosc.* 2014;79(6):951-60.
73. Kim KM, Eo SJ, Shim SG, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, et al. *Risk factors for residual cancer and lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection of early colorectal cancer.* *Dis Colon Rectum.* 2013;56(1):35-42.
74. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew DA, Giovannucci EL, et al. *Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps.* *Gastroenterology.* 2020;158(4):852-61 e4.
75. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandao C, Chaussade S, et al. *Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.* *Endoscopy.* 2013;45(10):842-51.
76. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, Martin J, Shah U, Perera S, et al. *Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study.* *Lancet Oncol.* 2017;18(6):823-34.
77. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. *Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence.* *JAMA.* 2018;319(19):2021-31.
78. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. *Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020.* *Endoscopy.* 2020;52(8):687-700.
79. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. *A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy.* *Gastroenterology.* 2009;136(3):832-41.

80. Lund M, Trads M, Njor SH, Erichsen R, Andersen B. Quality indicators for screening colonoscopy and colonoscopist performance and the subsequent risk of interval colorectal cancer: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(11):2265–300.
81. Lieberman D, Nadel M, Smith RA, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(6):757–66.
82. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):873–85.
83. Calderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(4):686–92.
84. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):620–5.
85. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143(3):844–57.
86. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dornitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):415–34.
87. Huang JLW, Wang YH, Jiang JY, Yu CP, Wu YL, Chen P, et al. The Association between Distal Findings and Proximal Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(8):1234–45.

88. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(4):382-90.
89. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Seiler CM, Hoffmeister M. Role of colonoscopy and polyp characteristics in colorectal cancer after colonoscopic polyp detection: a population-based case-control study. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):225-32.
90. van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, Ter Borg F, et al. Features of adenoma and colonoscopy associated with recurrent colorectal neoplasia based on a large community-based study. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1410-8.
91. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA.* 2012;308(5):485-92.
92. Perez-Cuadrado-Robles E, Torrella-Cortes E, Bebia-Conesa P, Quesada-Vazquez N, Rodrigo-Agudo JL, Chacon-Martinez S, et al. Intermediate-risk patients with three to four small adenomas should be considered low risk for colorectal cancer screening. *Dig Endosc.* 2016;28(4):450-5.
93. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2014;46(5):388-402.
94. Hervás Molina AJ PG, J.J., Pizarro Moreno, A., Rivas Rivas, M., Rodríguez, Ramos C, Redondo-Cerezo E, Vega Sáenz, J.L., Rodríguez Rosón, P.J., Romero Gómez, M., Pérez Aisa A. . Programa poblacional de cribado de cáncer colorrectal. Documento de posicionamiento de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Requisitos mínimos para un cribado de calidad. *Rev And Pat Digest* 2020;43.

95. Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol.* 2019;25(2):190-204.
96. Committee ASoP, Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):745-52.
97. Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1092-101.
98. Izzy M, Virk MA, Saund A, Tejada J, Kargoli F, Anand S. Accuracy of endoscopists' estimate of polyp size: A continuous dilemma. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(8):824-9.
99. Rex DK, Rabinovitz R. Variable interpretation of polyp size by using open forceps by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):402-7.
100. Shamsi N, Shaukat A, Halperin-Goldstein S, Colton J. Sizing of Polyp Illustrations Differs by Endoscopists' Gender and Improves With a Measurement Reference. *Eval Health Prof.* 2020;43(4):270-3.
101. Mason SE, Poynter L, Takats Z, Darzi A, Kinross JM. Optical Technologies for Endoscopic Real-Time Histologic Assessment of Colorectal Polyps: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1219-30.
102. Kandel P, Wallace MB. Should We Resect and Discard Low Risk Diminutive Colon Polyps. *Clin Endosc.* 2019;52(3):239-46.
103. Gupta N, Bansal A, Rao D, Early DS, Jonnalagadda S, Edmundowicz SA, et al. Accuracy of in vivo optical diagnosis of colon polyp histology by narrow-band imaging in predicting colonoscopy surveillance intervals. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):494-502.

104. Repici A, Hassan C, Radaelli F, Occhipinti P, De Angelis C, Romeo F, et al. Accuracy of narrow-band imaging in predicting colonoscopy surveillance intervals and histology of distal diminutive polyps: results from a multicenter, prospective trial. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(1):106-14.
105. Yoshioka M, Sakaguchi Y, Utsunomiya D, Sonoda S, Tatsuta T, Ozawa S, et al. Virtual scale function of gastrointestinal endoscopy for accurate polyp size estimation in real-time: a preliminary study. *J Biomed Opt.* 2021;26(9).
106. Tang L, Di Re A, El-Khoury T. Accuracy of estimation of polyp size at colonoscopy. *ANZ J Surg.* 2020;90(6):1125-9.
107. Chang CY, Chiu HM, Wang HP, Lee CT, Tai JJ, Tu CH, et al. An endoscopic training model to improve accuracy of colonic polyp size measurement. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(5):655-60.
108. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1077-85.
109. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(4 Pt 1):433-7.
110. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
111. M S. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941(2):281-4.
112. RD D. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963;24:111.

113. Ignjatovic A, East JE, Suzuki N, Vance M, Guenther T, Saunders BP. *Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2009;10(12):1171-8.*
114. Rex DK. *Narrow-band imaging without optical magnification for histologic analysis of colorectal polyps. Gastroenterology. 2009;136(4):1174-81.*
115. Morales TG, Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB, Aickin M. *The difference in colon polyp size before and after removal. Gastrointest Endosc. 1996;43(1):25-8.*
116. Gopalswamy N, Shenoy VN, Choudhry U, Markert RJ, Peace N, Bhutani MS, et al. *Is in vivo measurement of size of polyps during colonoscopy accurate? Gastrointest Endosc. 1997;46(6):497-502.*
117. Elwir S, Shaukat A, Shaw M, Hughes J, Colton J. *Variability in, and factors associated with, sizing of polyps by endoscopists at a large community practice. Endosc Int Open. 2017;5(8):E742-E5.*
118. Chaptini L, Chaaya A, Depalma F, Hunter K, Peikin S, Laine L. *Variation in polyp size estimation among endoscopists and impact on surveillance intervals. Gastrointest Endosc. 2014;80(4):652-9.*
119. Leng Q, Jin HY. *Measurement system that improves the accuracy of polyp size determined at colonoscopy. World J Gastroenterol. 2015;21(7):2178-82.*
120. Rees CJ, Rajasekhar PT, Wilson A, Close H, Rutter MD, Saunders BP, et al. *Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: the Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) study. Gut. 2017;66(5):887-95.*
121. Ponugoti P, Rastogi A, Kaltenbach T, MacPhail ME, Sullivan AW, Thygesen JC, et al. *Disagreement between high confidence endoscopic adenoma prediction and histopathological diagnosis in colonic lesions  $\leq$  3 mm in size. Endoscopy. 2019;51(3):221-6.*

122. Gourevitch RA, Rose S, Crockett SD, Morris M, Carrell DS, Greer JB, et al. Variation in Pathologist Classification of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):431-9.
123. Payne SR, Church TR, Wandell M, Rosch T, Osborn N, Snover D, et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1119-26.
124. East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut*. 2015;64(6):991-1000.
125. van der Zander QEW, Schreuder RM, Fonolla R, Scheeve T, van der Sommen F, Winkens B, et al. Optical diagnosis of colorectal polyp images using a newly developed computer-aided diagnosis system (CADx) compared with intuitive optical diagnosis. *Endoscopy*. 2021;53(12):1219-26.
126. Vinsard DG, Mori Y, Misawa M, Kudo SE, Rastogi A, Bagci U, et al. Quality assurance of computer-aided detection and diagnosis in colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(1):55-63.
127. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut*. 2019;68(10):1813-9.
128. Repici A, Badalamenti M, Maselli R, Correale L, Radaelli F, Rondonotti E, et al. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;159(2):512-20 e7.
129. Lui TKL, Guo CG, Leung WK. Accuracy of artificial intelligence on histology prediction and detection of colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):11-22 e6.

130. Lui TKL, Leung WK. *Is artificial intelligence the final answer to missed polyps in colonoscopy?* *World J Gastroenterol.* 2020;26(35):5248-55.

131. Rastogi A, Rao DS, Gupta N, Grisolano SW, Buckles DC, Sidorenko E, et al. *Impact of a computer-based teaching module on characterization of diminutive colon polyps by using narrow-band imaging by non-experts in academic and community practice: a video-based study.* *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):390-8.

132. Sinh P, Gupta N, Rao DS, Wani S, Sharma P, Bansal A, et al. *Community gastroenterologists can learn diminutive colon polyp histology characterization with narrow band imaging by a computer-based teaching module.* *Dig Endosc.* 2015;27(3):374-80.

133. Higashi R, Uraoka T, Kato J, Kuwaki K, Ishikawa S, Saito Y, et al. *Diagnostic accuracy of narrow-band imaging and pit pattern analysis significantly improved for less-experienced endoscopists after an expanded training program.* *Gastrointest Endosc.* 2010;72(1):127-35.







# **ANEXO I**



**PÓLIPOS ENTRE 5 Y 15 MM:**

***PÓLIPO 1:***

- **Localización:**  Ciego;  Ascendente;  Ángulo hepático;  Transverso;  
 Ángulo esplénico;  Descendente;  Sigmoide;  Recto.
- **Asa empleada:**  Monofilamento;  Trenzada.  
 10 mm;  15 mm;  25 mm;  30 mm
- **Estimación del tamaño:**        **mm.**
- **Diagnóstico óptico:** NICE:                                ; SANO:  
Criterios WASP:  Sí;  No
- **Estimación del diagnóstico**  
Adenoma:  Si;  No  
Adenoma de alto riesgo ( $\geq 10$  mm; Tubular o veloso):  Sí;  No.  
Carcinoma invasivo:  Si;  No.  
Pólipo Hiperplásico:  Si;  No  
Adenoma serrado:  Si;  No
- **Técnica de resección:**  Asa fría;  Asa Caliente.
- **Tamaño del pólipo una vez resecado:**        **mm**
- **Complicaciones inmediatas:**  Hemorragia;  Perforación;  Otras:



## **ANEXO II**

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**Título:** Precisión del diagnóstico Óptico en Pólipos entre 5 y 15 mm y sus implicaciones sobre el Seguimiento. Estudio prospectivo multicéntrico. (Estudio POPS)

**Código del proyecto:** HUVN.POPS.19

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un estudio de investigación. Este formulario le proporcionará información importante sobre este estudio para ayudarle a decidir si desea participar. Tómese el tiempo necesario para leer esta información y haga todas las preguntas que considere al médico del estudio.

Debe saber que su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a participar sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni que se vea afectada su atención médica o que suponga pérdida de los beneficios a los que usted tiene derecho.

### **¿Por qué se lleva a cabo este estudio de investigación?**

La polipectomía endoscópica es una técnica ya de largo recorrido, muy segura y eficaz, la técnica de elección en el tratamiento de las lesiones de menos de 2 cm en el colon. En nuestro medio se emplea desde hace años, siendo entrenados en ella todos los especialistas en Gastroenterología.

Las principales patologías susceptibles de tratamiento con esta técnica son las lesiones polipoides benignas del esófago, estómago y duodeno, los pólipos colónicos y otras diferentes lesiones con potencial de malignidad. Todas son resecables endoscópicamente cuando se encuentran en fases precoces.



Sus principales complicaciones son la hemorragia diferida y la perforación. Ambas son raras en lesiones de pequeño tamaño, pudiendo darse la segunda hasta en un 10% de los casos en lesiones más grandes.

Las técnicas se llevan a cabo mediante un asa de polipectomía, pudiendo cortarse la pared colónica mediante la transmisión de corriente eléctrica a modo de un electrobisturí o mediante un corte sin corriente, mediante asas muy finas que tiene mucha capacidad de corte sin necesidad de aplicar corriente.

¿Por qué he sido seleccionado para participar?

Porque usted tiene una lesión en el tracto digestivo y su médico le va a practicar una resección endoscópica.

¿En qué consiste mi participación en este estudio?

En este estudio no se le va a someter a ningún procedimiento ni tratamiento distinto al que se realizaría si no participara en el estudio. Tampoco se modificará su seguimiento habitual. No obstante, dada la precisión con la que se va a medir el tamaño de su pólipo, puede beneficiarse de una mayor precisión en el cálculo de los intervalos de seguimiento de sus pólipos.

Solicitamos su autorización para recoger los datos clínicos para analizarlos.

¿Cuánto tiempo durará el estudio?

Realmente su participación en el estudio se va a centrar únicamente en la medición de las lesiones que resequemos de su colon. Sí le pedimos también su consentimiento para consultar cómo resultan los siguientes seguimientos endoscópicos en los próximos años, para mejorar el conocimiento del riesgo real que han supuesto para su salud estos pólipos.

¿Cuántas personas participarán en el estudio?

No existe un número máximo de participantes. Sin embargo, una vez se llegue a 200 pólipos resecaados, se hará un análisis de los resultados.

¿Puedo dejar de participar en el estudio?

Su participación es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento. Informe al médico del estudio si piensa abandonar o decide hacerlo. A partir de entonces no se recogerán nuevos datos sobre usted en la base de datos del estudio, pero los datos obtenidos hasta el momento en la investigación sí formarán parte de esta.

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

No podemos garantizarle que usted obtenga un beneficio directo. Sí que seremos especialmente minuciosos en la medición de sus pólipos, en hacer un diagnóstico lo más acertado posible, estudiando muy bien los intervalos de seguimiento que usted seguirá. No obstante, realmente esto es algo que ya hacemos habitualmente con todos nuestros pacientes.

¿Cuáles son los riesgos por participar en el estudio?

Ninguno por participar en el estudio.

¿Me va a costar dinero? ¿Tengo alguna compensación?

No le va a costar dinero ni va a recibir ninguna compensación económica.

¿Qué ocurre si a lo largo del estudio se dispone de nueva información?

Si se dispusiera de nueva información que afectase al estudio se le comunicará inmediatamente. Si la nueva información resultase en un cambio sustancial en el estudio, se le solicitará autorización para la realización de investigaciones posteriores relacionadas con el actual proyecto.

¿Cómo se garantiza la confidencialidad de mis datos personales?

Toda la información que se obtenga durante el estudio será confidencial y ni usted ni sus datos, en ningún caso, estarán identificados en cualquier informe que se emita de este estudio. Estos datos se manejarán de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, teniendo usted los derechos que la citada ley le reconoce de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Solamente los investigadores del estudio tendrán acceso a sus datos personales. Las demás personas implicadas dispondrán de información codificada. Este sistema permite desligar la información que le identifica mediante un código, de manera que su identidad no será revelada. Los resultados obtenidos con este estudio pueden ser publicados en revistas científicas. Sin embargo, nunca serán facilitados datos que permitan su identificación.

Información adicional y teléfono de contacto

El presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves en 2019.

El médico está a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al estudio. Recibirá una copia de este documento de Hoja de Información al Paciente y del Consentimiento Informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador:

Muchas gracias por su participación.



## **ANEXO III**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del proyecto:** Precisión del diagnóstico Óptico en Pólipos entre 5 y 15 mm y sus implicaciones sobre el Seguimiento. Estudio prospectivo multicéntrico. (Estudio POPS)

**Código del proyecto:** HUVN.POPS.19

Yo, (nombre y apellidos) .....

manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el médico responsable.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mi atención médica.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, y que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.
- He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Firma: .....

Fecha: .....

Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente.

Nombre..... Firma: Fecha:

Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, si procede, de que ha recibido la información por incompetencia del paciente.

Nombre.....Firma Fecha:

Declaración de testigo, si procede.

Nombre.....Firma: Fecha:





## **ANEXO IV**





## Accuracy in optical diagnosis for polyps between 5 and 15 mm and its implications on surveillance. A prospective, multicenter study. (POPS study)

Eduardo Redondo-Cerezo<sup>1</sup> · Clara Heredia-Carrasco<sup>1</sup> · Carlos Alegría-Motte<sup>2</sup> · Antonio Caballero-Mateos<sup>2</sup> · Francisco Vadillo-Calles<sup>3</sup> · Eva Julissa Ortega-Suazo<sup>1</sup> · Virgilio Martos-Ruiz<sup>2</sup> · Jose Luis Ariza-Fernández<sup>4</sup> · Elisabet López-González<sup>5</sup> · Juan Gabriel Martínez-Cara<sup>1</sup> · Francisco Valverde-Lopez<sup>1</sup> · Mercedes López de Hierro<sup>1</sup> · Damián Sánchez-Capilla<sup>1</sup> · Javier Luis López-Hidalgo<sup>6</sup> · Rita Jimenez-Rosales<sup>1</sup>

Received: 15 March 2021 / Accepted: 21 November 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

### Abstract

**Background and aims** Polyps histology and diameter up to 1 cm determine whether a patient needs a colonoscopy after 3 years or less, or far ahead. Endoscopists' and pathologists' size estimations can be imprecise. Our aim was to assess endoscopist ability to correctly recommend surveillance colonoscopies for patients with polyps around the 10 mm threshold, based on its endoscopic sizing and optical diagnosis by NBI.

**Methods** NBI-assisted diagnosis and endoscopist estimation of polyp size were compared with reference standard, considering this as the post resection polyp measurements by the nurse assistant and the pathologic results, in a prospective, multicenter, real life study, that recruited adults undergoing colonoscopy in five hospitals. By comparing the endoscopic and pathologist size estimation, with polyps' measurement after resection, and optical and histological diagnoses in patients with polyps between 5 and 15 mm, sensitivity was assessed at the patient level by means of two characteristics: the presence of adenoma, and the surveillance interval. Surveillance intervals were established by the endoscopist, based on optical diagnosis, and by another gastroenterologist, grounded on the pathologic report. Determinants of accuracy were explored at the polyp level.

**Results** 532 polyps were resected in 451 patients. Size estimation was *more precise* for the endoscopist. Endoscopist sensitivity for the presence of adenoma or carcinoma was 98.7%. Considering the presence of high-grade dysplasia or cancer, sensitivity was 82.6% for the endoscopic optical diagnosis. Sensitivity for a correct 3-year surveillance interval was 91.5%, specificity 82.3%, with a PPV of 93.2% and NPV of 78.5% for the endoscopist. 6.51% of patients would have had their follow-up colonoscopy delayed, whereas 22 (4.8%) would have it been performed earlier, had endoscopist recommendations been followed.

**Conclusion** Our study observes that NBI optical diagnosis can be recommended in routine practice to establish surveillance intervals for polyps between 5 and 15 mm.

*Clinical Trials Registration Number:* NCT04232176

**Keywords** Adenomatous polyps · Colon neoplasms · Colonoscopy · NBI · Small polyps

✉ Eduardo Redondo-Cerezo  
eredondoc@gmail.com

<sup>1</sup> Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, "Virgen de Las Nieves" University Hospital, Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain

<sup>2</sup> Internal Medicine Service, Hospital Comarcal "Santa Ana", Motril, Spain

<sup>3</sup> Internal Medicine Service, Hospital Comarcal "Virgen del Puerto", Plasencia, Spain

<sup>4</sup> Gastroenterology Service, Hospital Comarcal de Poniente, El Ejido, Spain

<sup>5</sup> Internal Medicine Service, Hospital Comarcal "Vega Baja", Orihuela, Spain

<sup>6</sup> Pathology Department, "Virgen de Las Nieves" University Hospital, Granada, Spain

Endoscopic resection of adenomatous colorectal polyps has demonstrated to reduce mortality from cancer of the colorectum [1]. Traditionally, the gold standard for the diagnosis of a colorectal adenoma is *ex vivo* histopathologic microscopy; however, 43% of resected polyps are identified as benign, and up to 1% have already undergone malignant transformation [2]. Indeed, some reports have observed that the pathologic diagnosis is not accurate in up to 10% of cases, when they are reviewed by a second expert pathologist [3, 4].

The possibility of a purely optical biopsy has widely been addressed, and even the AGSE established thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps, with the main purposes of reducing the total costs of colonoscopy, without affecting its efficacy or diagnostic accuracy, and shifting towards a paradigm of ‘diagnosing and leave’, in which the endoscopist leaves *in situ* diminutive hyperplastic colorectal polyps, or a ‘resect and discard’ strategy, in which polyps are resected after endoscopic assessment of histology [5].

However, being those goals of great interest, there is an essential threshold in this setting that has not been addressed in depth. A single adenoma of 1 cm or bigger needs a 3 years follow-up colonoscopy, whereas 4 or fewer adenomas smaller than 1 cm could undergo colonoscopy after 7–10 years [6]. Moreover, most of the recent studies about polyps usually lack information about how polyps were measured, assuming that the endoscopist is precise when measuring polyps optically, and focusing the study just on polyps’ histological nature. When deciding whether the patients will be rescheduled for a colonoscopy in 3 or more years, size matters and has an impact on patients and costs. Previous evidence has shown that visual size estimation is suboptimal, even with the open forceps method, usually with a tendency to overestimate polyp size [7–11]. To avoid this, many authors and endoscopists consider the pathologic measurements as the gold standard, although those sizes are sometimes a mere estimation or approximate. Even more, it has been observed a retraction of the polyps size of 12–18% after formalin fixation [7].

Although many papers have focused on the ability of the endoscopist to accurately diagnose diminutive colorectal polyps, no previous research has focused on the 1 cm threshold in polyp diagnosis. The 1 cm threshold implies a significant difference regarding the endoscopic unit workload, being accuracy essential to correctly categorize patients. More, a correct recommendation from the endoscopy suite, immediately after the procedure, might lead to the avoidance of a subsequent outpatient visit relieving GI office workload and eluding patients’ unnecessary visits. A quick check to the pathologic diagnosis, which might be highly concordant with endoscopic evaluation would be sufficient in most cases. A small proportion of patients would need to be about a change in the previous endoscopic diagnosis.

For this purpose, we designed a prospective multicenter study on patients submitted for colonoscopy, to assess endoscopists ability to correctly perform an optical NBI diagnosis of polyps between 5 and 15 mm. *We chose this size interval intending to include all the lesions of 10 mm, which size might be underestimated or overestimated, provided that the inclusion in the study was made after endoscopist sizing estimation.* The main outcomes of the study were precision on optical diagnosis, size estimation, and recommendations regarding the surveillance when compared to the pathologic gold standard.

## Methods

### Study design

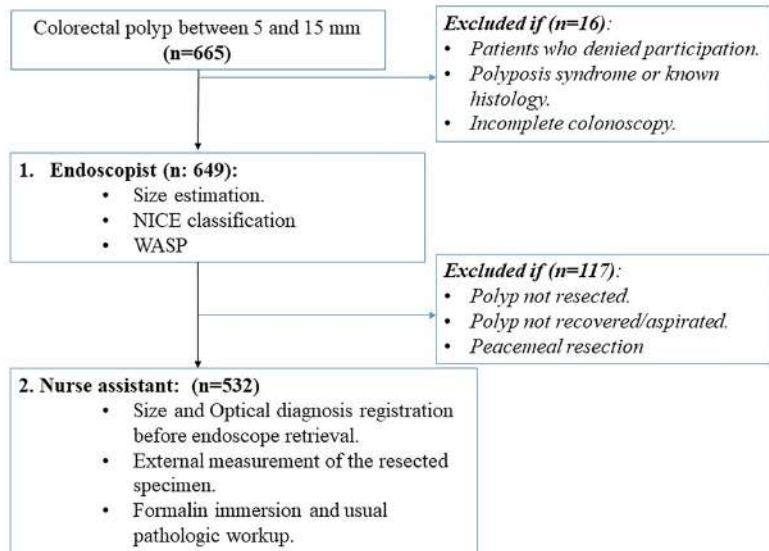
We performed a prospective, multicenter, observational study at five institutions in Spain involving patients who had been sent for a colonoscopy for different indications, including CCR screening program. All colonoscopies were performed by gastroenterologists who had been trained as endoscopists in a single academic institution, with an ‘*in vivo*’ dedicated training program in NBI. All of them had performed at least 100 complete average risk screening colonoscopies with adequate bowel preparation, before the beginning of patients’ enrollment. The study period extended from December 2019 to October 2020.

### Patients selection

*Inclusion in the study was offered to all the patients older than 18 years old, with a colonic polyp with a size between 5 and 15 mm, as estimated by the endoscopist, who accepted to be included in the study and signed the informed consent were included.* All patients with inadequate bowel preparation or incomplete colonoscopy were excluded from the study. We also excluded individuals with polyps that could not be resected or were not recovered for histological analysis, with polyps that were resected by piecemeal resection, or patients who had polyposis syndromes, in which the histology of the polyps is known in advance (Fig. 1).

During the endoscopic procedure, the endoscopist performed white light examination and real-time NBI optical diagnosis, and estimated the polyp size. A nurse assistant took note about location, size, NBI-NICE or WASP criteria and Paris Classification before the retrieval of the endoscope. Afterwards, the polyps were recovered avoiding aspiration through the biopsy channel, *spread out* on a cellulose layer and *were measured with an analogical caliper* and registered by the nurse assistant *before introducing them in a formalin container.* Subsequently, the resected specimens were processed into the Pathology department as usual. All

**Fig. 1** Patient's recruitment flow diagram



polyps were resected by snare polypectomy, with electro-surgical power or cold-snare polypectomy.

Adequacy of bowel preparation by BBPS, retrieval time, date of the procedure, name of the endoscopist, hospital setting and patients' demographic data were also recorded.

Every colonoscopy was performed with Olympus CF-H190L colonoscopes and Evis-Exera III processors.

After the procedure, in view of patients' characteristics and optical diagnosis, the endoscopist stated a follow-up interval in accordance with the available guidelines [6, 12]. At the time of the inclusion of the histologic results in the database, a follow-up interval was established relying on the pathologic results.

Pathologic samples were studied by pathologists with expertise in Gastroenterology, in a centralized lab that usually receive samples from three of the five centers involved. Being a real life study, we did not include in the requirements two pathologists for every sample, but an external expert gastrointestinal pathologist performed random revisions of approximately 20% of the samples.

### Definitions

Advanced adenoma included adenoma  $\geq 1$  cm, tubulovillous or villous adenomas, and adenomatous polyps with high-grade dysplasia. Adenomatous specimens included tubular, tubulovillous, or villous adenomas and adenomatous polyps with high-grade dysplasia. Clinically

significant serrated polyps (SSPs) were defined as any sessile serrated polyp/adenoma, traditional serrated polyp, hyperplastic polyps  $\geq 1$  cm anywhere in the colon, or hyperplastic polyp  $\geq 5$  mm located proximally to the sigmoid colon. We chose this definition based on the expert consensus on serrated polyp by Rex et al. [13], which recommended shorter screening intervals for any hyperplastic polyp  $> 5$  mm located proximally to the sigmoid colon.

Polyps were classified under the *NBI International Colorectal Endoscopic Classification* (NICE), as well as with the *Workgroup on serrated Polyps and Polyposis* (WASP) to avoid NICE classification failure to detect serrated polyps [14, 15].

En-block resection was stated when the polyp was completely resected in a single time and the endoscopist had no doubts about left polyp tissue in the resection site. If the endoscopist did not resect the whole polyp in a single specimen, or had doubts regarding the persistence of adenomatous tissue in the site of resection, requiring additional treatment, we considered it a piecemeal resection and excluded the patient from the analysis.

Low-risk adenoma (LRA) was considered when patients had 1–2 tubular adenomas  $< 10$  mm in diameter. High-risk adenoma (HRA) refers to patients with tubular adenoma  $\geq 10$  mm, 3 or more adenomas, adenoma with villous histology, or high-grade dysplasia (HGD). Advanced neoplasia is defined as adenoma with size  $\geq 10$  mm, villous histology, or HGD [12].

## Data collection

Data were initially documented on a data sheet in the endoscopy suite, and completed with demographic information including patient sex and age. Data regarding polyp size, location within the colon, optical diagnosis, resection technique, complications and polyp size immediately after resection were also collected at the patient's bedside, still in the endoscopy suite.

The database was completed after receiving the definitive pathologic report, with the estimated size by the pathologist, histologic diagnosis, and follow-up schedule in view of the pathologic results.

Additional information about the endoscopist who performed the colonoscopy, participant hospital, BBPS score, type of resection and snares, complications, patients' comorbidities and treatments was collected.

## Outcome definition

Polyp based analysis was made in what referred to size and optical diagnosis. Patient's based analysis was performed when making follow-up recommendations.

The first outcome is the accuracy of the endoscopist to provide the patients with correct recommendations about subsequent follow-up colonoscopies after the procedure. These recommendations are based on two main characteristics: Optical diagnosis and size estimation. Regarding optical diagnosis, pathologic diagnosis was considered the gold standard, whereas the post-resection measurement of the polyp before fixation was considered the gold standard for polyp size estimation.

Time interval to the following colonoscopy was calculated for the endoscopist diagnosis and the pathologic diagnosis, following available guidelines [6, 12]. The endoscopist follow-up interval was established immediately after the colonoscopy, taking into account optical diagnosis and endoscopist sizing. Pathologic follow-up was stated with the pathologic report, considering pathologic sizing and diagnosis. Finally, actual (reference standard) surveillance recommendations were established considering post-resection measurements by the nurse assistant and histologic results.

Additionally, we calculated the diagnosis accuracy of the endoscopist in the different settings studied and overall.

When a colorectal carcinoma or a large polyp (> 15 mm) was found, the additional polyps observed, that had the criteria for their inclusion in the study, were considered for the polyp-based analysis, but the follow up recommendations were not considered for analysis, and the patient was referred for surgical treatment.

## Sample size estimation

The study was designed to estimate a test sensitivity of 95%, based on a sample size of 302 polyps assuming a concordance in endoscopic and pathologic recommendations above 90%, and 5% precision ( $d^2$ ).

## Statistical analysis

Categorical variables were described as number and percentage, and qualitative variables as mean (standard deviation) or median (interquartile range) depending on their parametricity as studied previously with the Kolmogorov-Smirnov test and graphic analysis of the variables.

For mean size comparisons we used the Wilcoxon Rank Sum Test, studying correlations between different measurements by means of the Spearman test. Precision with respect to the beforehand established as the real diameter, the post-resection sizing, was studied with Bland-Altman plots, which give us graphically the mean bias  $\pm$  SD between actual (real) an endoscopist or pathologist estimations.

When addressing optical diagnosis and follow-up recommendations, we established as the gold standard the pathologic diagnosis, and recommendations based on the after resection diameter (real diameter), and on pathologic diagnosis for follow-up intervals calculations [7]. Thereafter, we calculated in tables  $2 \times 2$  Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV), Negative Predictive Value (NPV) and overall accuracy. More, to study agreement between each endoscopist or pathologist reports and actual surveillance recommendations we used also the weighted kappa coefficient and the contingency coefficient C.

Missing data regarding polyps histology were excluded from the final analysis.

## Ethics

The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of 'Virgen de las Nieves' University Hospital, the 11th of December 2019. Written informed consent was required to every patient included in the study. Indeed, the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, as reflected in a prior approval by the institution's human research committee.

## Results

### Patients characteristics

532 polyps were resected in 451 patients submitted to our endoscopy units during the study period. Patients' mean age was 64 years (69.2% male). 85% were ASA I or II, being the

leading indication for colonoscopy a positive occult blood test (47.4%) followed by a follow-up colonoscopy after colorectal cancer resection or a previous polypectomy. Most of our patients (80%) had no previous history of colorectal cancer (CRC), 6.8% had suffered colorectal cancer, 5.1% a high-risk adenoma, 4.7% a low-risk adenoma and 2.6% a CRC plus an adenoma. 75% of patients had no previous colonoscopy, whereas 25% had undergone at least one previous procedure.

### Colonoscopy characteristics

Colonoscopies were performed with Olympus Exera III platform and H190L colonoscopes. Cecal intubation was achieved in 98% of procedures, a good or excellent colonic cleansing (Boston Score  $\geq 6$ ) was achieved in 91%.

### Polyp characteristics

36.1% of polyps were located in the right colon, with sigmoid as the main location within the colon (29%) (Table 1). Most of the polyps were sessile (Paris 0-Is; 58%), pedunculated (0-Ip, 15%) or subpedunculated (0-Isp; 13.6%) 81.6% of the polyps were considered NICE 2, 14.3% NICE 1 and only 3.8% NICE 3. 8% were found to have WASP criteria. 10 mm or 15 mm snares were used in 84% of patients as the main resection tool, and cold snare polypectomy was performed in 45% of cases, with submucosal injection for endoscopic mucosal resection in 25%. Added to the polyps included in the study, additional large polyps (> 15 mm) or CRC were found in 23% of patients. Endoscopists optical diagnosis and Pathologic diagnosis are shown in Table 1. Dysplasia of any grade was found in 6% of all resected polyps. Median polyps size was 7 mm for the endoscopist, in the after resection on site measurement and in the Pathology laboratory. Complications were observed in 9 patients (1.7%), 8 immediate minor bleeding, self-contained or treated with hemoclips, and 1 perforation endoscopically resolved by clipping. All of our patients could be discharged the same day with no further need for admission or endoscopic therapy.

### Size measurement

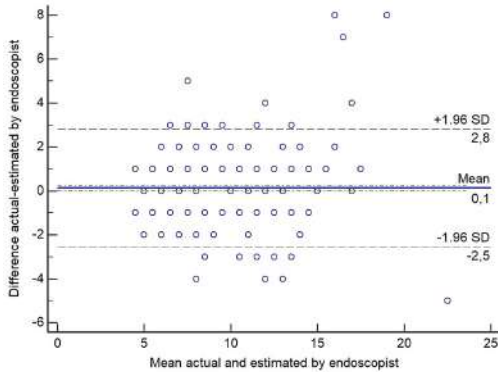
We found significant differences between endoscopist size estimation and actual size measurement ( $7.71 \pm 3.0$  mm vs.  $7.85 \pm 3.07$  mm;  $p=0.018$ ), as well as between pathologist sizing and actual size measurement ( $7.39 \pm 3.38$  mm vs.  $7.85 \pm 3.07$  mm;  $p < 0.0001$ ). Subsequently, we explored the correlation between the endoscopist size estimation and actual size (Spearman coefficient: 0.88;  $p < 0.0001$ ) and

**Table 1** Patients and polyps characteristics

Polyps	N	Percent (%)
Small (< 10 mm)	377	71
Large ( $\geq 10$ mm)	154	29
Larger polyps (> 15 mm)	113	21.4
Colorectal cancer	10	1.9
NICE 1	76	14.3
NICE 2	434	81.6
NICE 3	20	3.8
Polyp location		
Cecum	47	8.8
Ascending	82	15.4
Hepatic flexure	28	5.3
Transverse proximal	35	6.6
Transverse médium	23	4.3
Transverse distal	25	4.7
Splenic flexure	27	5.1
Descendent	62	11.7
Sigmoid	153	28.8
Rectum	50	9.4
Cononoscopy		
Incomplete	1.5%	
Boston Score > 6	92%	484
Pathologic diagnosis		
Hyperplastic	65	12.3
Tubular adenoma	354	66.6
Tubulo-Villous	60	11.3
Serrated adenoma	15	2.8
HGD	22	4.2
Submucosal carcinoma on adenoma	6	1.2
Mixed serrated/adenoma	5	0.9
Patients		
Age (median, IQR)	63	51–73
Gender (% female)	164	36.3
Smoker		
Alcohol use		
ASA Score (%3–4)	76	14.3
Medications		
NSAIDS	13	2.5
Aspirin	96	18
Statin	133	25
Anticoagulants	29	5.9
Primary reason for colonoscopy		
BCSP	252	47.4
Rectal bleeding	38	7.1
Change in bowel habit	37	7
Iron deficiency anemia	102	19.1
Previous CRC/polyps	103	19.4
Previous colonoscopy (10 yrs)	132	24.8
CRC	36	6.8
High risk adenoma	27	5.1
Low risk adenoma	25	4.7

**Table 1** (continued)

Polyps	N	Percent (%)
CRC + adenoma	14	2.6
Other (Hyperplastic)	1	0.2



**Fig. 2** Endoscopist size estimation vs. real diameter. Bland–Altman plot

the pathologist measurement (Spearman coefficient: 0.75;  $p < 0.0001$ ).

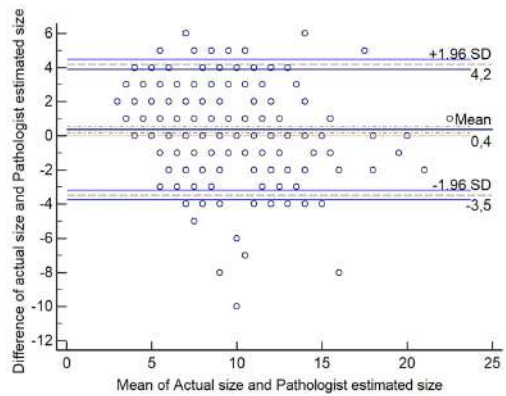
We categorized polyps' sizes above or below the threshold of 10 mm, according to the polypectomy revision schedule and our study hypothesis, with an analysis of the kappa coefficient between actual size and endoscopist estimation (Kappa = 0.85;  $p < 0.0001$ ) and pathologist measurement (Kappa = 0.68;  $p < 0.0001$ ).

Finally, the Bland–Altman plot showed the mean bias  $\pm$  SD between actual and endoscopist estimated sizes as  $0.1 \pm 1.33$  mm, and the limits of agreement were  $-2.5$  mm and  $2.8$  mm (Fig. 2). With regard to actual vs pathologist measurements the mean bias  $\pm$  SD was  $0.4 \pm 1.94$  mm, being the limits of agreement  $-3.5$  mm and  $4.2$  mm (Fig. 3).

**Optical diagnosis**

We found a majority of NICE 2 polyps (82%) followed by NICE 1 (14%) and NICE 3 (4%). 8% had WASP criteria for serrated histology.

Differentiation between adenoma or carcinoma vs. hyperplastic polyps was studied for endoscopy, comparing its results with the definitive histological diagnosis. 97.2% of sensitivity and 67.6% specificity was observed, with positive predictive value (PPV) of 94.5%, negative predictive value (NPV) of 80.6% and accuracy of 92.8%. Kappa index between both test was 0.69 (CI 95% 0.60–0.79) (Table 2).



**Fig. 3** Pathologist size measurement vs. real diameter. Bland–Altman plot

**Table 2** Test performance summary on optical diagnosis

Endoscopy vs. Pathologic results		
Adenoma/Carcinoma vs. Hyperplastic/Serrated		
Sensitivity	97.2%	95.1–98.4%
Specificity	67.6%	56.3–77.1%
Positive predictive value	94.5%	91.9–96.3%
Negative Predictive value	80.6%	69.1–88.6%
Accuracy	92.8%	90.2–94.7%
Wasp criteria for SSP diagnosis		
Surveillance (3 years/more)		
Sensitivity	38.9%	20.3–61.4%
Specificity	92.8%	90.4–95.0%
Positive predictive value	17.1%	8.5–1.3%
Negative predictive value	97.6%	95.8–98.7%
Accuracy	91.1%	88.3–93.3%

When considering WASP criteria and the pathological diagnosis of serrated adenomas, we found a poor sensitivity (38.9%) but a good specificity (92.8%) with a PPV of 17.1% and a NPV of 97.6% and overall accuracy of 91.1% (Kappa 0.20; CI 95% 0.10–0.42) However, if we contemplate the possibility of misclassification of serrated adenomas and hyperplastic polyps and consider them together, sensitivity fell to 27.5%, specificity was 95.5%, PPV 53.7% and NPV 87.5%. In this last comparison, kappa rose to 0.29 (CI 95% 0.14–0.43) (Tables 2, 3 4).

There were only two cases of colorectal carcinoma in this series of small polyps, all correctly diagnosed by the endoscopist.

When considering cancer and high-grade dysplasia together, endoscopist sensitivity was 82.6%, specificity



Surgical Endoscopy

**Table 3** Test performance summary. Surveillance recommendations

Endoscopy vs. Reference standard		
Surveillance (3 years/more)		
Sensitivity	91.5%	88.0–94.1%
Specificity	87.1%	74.6–88%
Positive predictive value	93.2%	90.0–95.5%
Negative predictive value	78.5%	70.6–80.4%
Accuracy	89%	85.8–95.6%
Pathology vs. Reference standard		
Surveillance (3 years/more)		
Sensitivity	89.9%	86.1–92.7%
Specificity	87.9%	81–92.5%
Positive predictive value	95.1%	92.1–97.0%
Negative predictive value	76.8%	69.2–82.9%
Accuracy	89.3%	86.1–91.9%

97.9%, PPV 65.5% and NPV 99.2% with an overall accuracy of 97.2% (Kappa 0.72 (CI 95% 0.57–0.86)).

**Follow-up recommendations**

We compared follow-up recommendations made by the endoscopist immediately after the procedure and the real recommendations after the pathologic results, with the post-resection size of the polyp as the real size for follow-up considerations [7]. In this sense, the weighted kappa coefficient between both variables was 0.68 (CI 95% 0.632–0.739), and the contingency coefficient C was 0.82 (Calculated Cmax was 0.894). In the case of the follow-up recommendations based only on the pathologist report, we found a weighted kappa coefficient of 0.663 and a contingency coefficient C of 0.80.

For the endoscopists, based on the presence of criteria for deciding a 3 years or less follow up or not, when compared with the reference standard, endoscopic sensibility was 91.5%, specificity 82.3%, with a PPV of 93.2% and NPV of 78.5%. Overall accuracy was 89%. *In this regard, 28 (6.51%) patients would have had their follow-up colonoscopy delayed if only the endoscopic report had been taken*

*into account, whereas 22 (4.8%) would have had their colonoscopy performed earlier than by-protocol established. When considering the need of follow up or not, sensitivity was 96%, specificity 73%, PPV 98.1% and NPV 56.4%, with an overall accuracy of 94.5%. (Table 3). Interestingly, 17 patients who needed follow-up were not considered so by the endoscopist. Conversely, 8 patients who did not need endoscopic follow up were considered for it after endoscopic evaluation.*

As we had established that the pathologist was not exactly the gold standard, we compared the recommendations considering only the sizing and diagnosis of the pathologic report, with the independent ‘real’ follow-up based on the pathologic diagnosis and the post-resection measured size of the polyps. When considering the targeted threshold of the 3 years or less follow-up schedule, information provided by the pathologic report had a sensitivity of 89.9%, specificity of 87.9%, PPV of 95.1% and NPV of 76.8%, with an overall accuracy of 89.3% (Table 3). However, regarding the need or not of a follow-up, sensitivity was 97.8%, specificity 35.9%, PPV 94.1%, NPV 60.9% and accuracy 92.4%.

**Discussion**

This multicenter prospective real-live study on small polyps, between 5 and 15 mm, evaluates the precision of follow-up recommendations given by average gastroenterologists not usually dedicated to endoscopy. Our data show that, even not reaching the ASGE PIVI thresholds [5], recommendations regarding surveillance offered even by non-specifically dedicated endoscopists are the most reliable with respect to patients’ follow-up.

The Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations (PIVI) statement released by the American Society of GI Endoscopy has issued advice on acceptable performance thresholds for real-time endoscopic assessment of diminutive polyps required before optical diagnosis should be recommended for routine clinical practice [5]. The PIVI statement established that optical diagnosis for small (6–9 mm) polyps can be used to determine

**Table 4** Pathologist vs. Optical diagnosis results

Endoscopist optical diagnosis	Pathologic results n (%)					Total
	Hyperplastic	Serrated	Tubular adenoma	Advanced adenoma	Carcinoma	
Hyperplastic	41 (63.2%)	5 (33.3%)	5 (1.4%)	0	0	51
Serrated	2 (3%)	6 (40%)	6 (1.7%)	1 (1.1%)	0	15
Adenoma	21 (32.3%)	0	278 (78.5%)	33 (37.9%)	2 (33.3%)	334
Advanced adenoma	1 (1.5%)	4 (26.6%)	65 (18.4%)	52 (59.8%)	2 (33.3%)	124
Carcinoma	0	0	0	1 (1.1%)	2 (33.3%)	3
Total	65	15	354	87	6	527

surveillance. In expert hands, optical diagnosis using white light and NBI has been shown to be comparable to histology [16, 17]. However, every study on optical diagnosis considers endoscopist accuracy on sizing the polyps as adequate, whereas some evidence points to, at least, a substantial variability [7–11]. In this sense, polyp measurement is of paramount importance, especially around the 10 mm frontier, which marks the difference of the 3 years surveillance vs. the 7–10 years follow-up colonoscopy [6]. Our results observe that the endoscopist is more accurate than the pathologist when estimating the polyp size. For this reason, the practice in some centers that follow the pathologic report to offer surveillance recommendations is inaccurate and should not be endorsed. Moreover, the practice of systematically measuring the polyp by a technician before fixation could reduce inaccuracy in this matter, as well as devices such as the graduated measurement ones that can be passed down the biopsy channel and placed alongside the lesion to aid measurement as previously described [18]. However, some years after their first description those devices have not been widely adopted by endoscopists for several reasons, and we could state from our results that endoscopist precision sizing polyps can be considered acceptable.

When considering optical diagnosis in those lesions, an interest about the coincidence with the pathologic report has arisen in several papers, whereas the main concerns for the patient is, first, whether a cancer is found and second, when the next colonoscopy should be performed. After excluding malignancy, the patient needs to know the subsequent surveillance schedule. In this regard, our results show a good performance for the endoscopist when ruling out a malignancy, with very good results in the differentiation between adenoma or cancer and hyperplastic lesions. Indeed, sensitivity for the diagnosis of adenoma reached 98.7%, with an overall accuracy of 92.2%, comparable to what has been previously described in a meta-analysis [19]. Although other previous studies did not reach similar results, the procedures in our study were performed with HD colonoscopes and mostly by general gastroenterologist who had undergone a similar structured training in NBI with 'in vivo' cases in the same referral center.

Ours is a real life study, and we should consider the possibility of pathologic misdiagnoses, although the coincidence between diagnoses in the samples selected to perform a quality control were very good. However, it has been previously observed pathologic misdiagnoses in adenoma, especially when the endoscopist diagnosis of adenoma based on NBI is made with a good level of confidence [4]. Our results with sessile serrated polyps were discouraging, although there are two reasons to take those results with caution, first is the low impact on follow-up recommendations, and second, the recognized suboptimal ability of pathologists in the diagnosis of those lesions

[20, 21]. Indeed, the rate of SSPs in our study was remarkably high when compared with the reported prevalence of 0.3–0.5% [22], which might rise concerns about an endoscopic and pathologic overdiagnosis. In this regard, maybe both endoscopist and pathologist are still quite inaccurate.

The most interesting results of our research are related to surveillance recommendations. Previously, we established the immediate after-resection sizing by the technician as the gold standard for polyp diameter, following former reports that have launch this method to avoid the recognized endoscopists' subjectivity [7, 11], and the usual inaccuracy of the pathologic report in this regard. Overall, we observed that endoscopists recommendations regarding the 3-year colonoscopy follow-up threshold, given on the basis of the estimated sizing and the optical diagnosis, were more accurate than the ones provided when following the pathologic report. We should also highlight that the overall NPV for adenomatous histology we found was above the PIVI thresholds, even in a sample from quite different clinical settings, academical and community based [5, 23]. These observations have two main consequences in daily clinical practice: First, endoscopist immediate recommendations after polyp resection should be enough to offer a reliable surveillance plan in most cases, and second, the pathologic report should not be the gold standard for those recommendations. This has a direct impact on patients' management, with no need for follow-up visits to the Gastroenterologist office, but maybe just a pathologic report check and an appointment for patients with an optical misdiagnosis. There can also be a number of procedure implications, especially on polyps sizing, that could be done after polyp retrieval with no added length to the endoscopic procedure, as well as on the diagnosis accuracy of SSPs, which remains as an important diagnostic challenge. Certainly, an optical diagnosis-based protocol might lead to considerable less outpatient visits and a more appropriate indication for the colonoscopy surveillance interval.

The main limitations of our study is the heterogeneity of the researchers, that might bias the results. However, it can be also considered a strength, because it shows the real life experience in different endoscopy settings. Moreover, the similar previous training for all the endoscopist involved in the study confirm findings on previous reports that point to an improvement in *optical diagnosis* when a structured training program is implemented [24]. Another limitation relies on the high proportion of SSPs pathologically confirmed and endoscopically suspected. In this regard, we believe more diagnostic tools are needed to improve the endoscopic suspicion and the pathologic diagnosis of those lesions. Finally, polyps' measurement after resection by our nurses might bear some bias when spreading the tumor or including normal tissue in the measurements. However, nurses were taught to perform it properly before including patients, and

it has been previously recognized as a gold standard for polyps' sizing [9, 18].

In conclusion, our paper shows that optical diagnosis is adequate and enough to establish a surveillance protocol in patients with polyps of around 10 mm in most circumstances, in real life endoscopy. Indeed, endoscopist based recommendations are more accurate than the ones based on the pathologic report, mainly due to a *more precise* estimation of the polyp size, as well as to an optical diagnosis that reach the PIVI thresholds. The main impact of those findings lies on the need of outpatient visit to a gastroenterology clinic for surveillance advice based on the pathologic results, and a more accurate scheduling of follow-up colonoscopies.

**Acknowledgements** This research is part of Dr Heredia-Carrasco PhD thesis.

**Authors contributions** RC and HC designed the study, all of the authors performed the procedures and collected data. LH performed a centralized quality control of the biopsy samples RC performed the statistical analysis and wrote the paper. All the authors made comments to the final draft and approved the final version. Full study protocol can be requested from the corresponding author.

**Funding** Authors have no financial support to declare. All of the patients were enrolled from the public Spanish National Health Service, were all the procedures were performed.

## Declarations

**Disclosures** Dr. Eduardo Redondo-Cerezo, Dr. Clara Heredia-Carrasco, Dr. Carlos Alegría-Motte, Dr. Antonio Caballero-Mateos, Dr. Francisco Vadillo-Calles, Dr. Eva Julissa Ortega-Suazo, Dr. Virgilio Martos-Ruiz, Dr. Jose Luis Ariza-Fernández, Dr. Elisabet López-González, Dr. Juan Gabriel Martínez-Cara, Dr. Francisco Valverde-Lopez, Dr. Mercedes López de Hierro, Dr. Damián Sánchez-Capilla, Dr. Javier Luis López-Hidalgo, and Dr. Rita Jimenez-Rosales have no conflict of interest or financial ties to disclose.

## References

- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD (2012) Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 366:687–696
- Qumsey B, Coe S, Wallace MB (2012) The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol* 3:e20
- Rees CJ, Rajasekhar PT, Wilson A, Close H, Rutter MD, Saunders BP, East JE, Maier R, Moorghen M, Muhammad U, Hancock H, Jayaprakash A, MacDonald C, Ramadas A, Dhar A, Mason JM (2017) Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: the detect inspect characterise resect and discard 2 (DISCARD 2) study. *Gut* 66:887–895
- Ponugoti P, Rastogi A, Kaltenbach T, MacPhail ME, Sullivan AW, Thygesen JC, Broadley HM, Rex DK (2019) Disagreement between high confidence endoscopic adenoma prediction and histopathological diagnosis in colonic lesions. *Endoscopy* 51:221–226
- Committee AT, Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, Wallace MB, Rex DK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Maple JT, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S (2015) ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 81:502 e501–502 e516
- Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK (2020) Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 115:415–434
- Gopalswamy N, Shenoy VN, Choudhry U, Markert RJ, Peace N, Bhutani MS, Barde CJ (1997) Is in vivo measurement of size of polyps during colonoscopy accurate? *Gastrointest Endosc* 46:497–502
- Rex DK, Rabinovitz R (2014) Variable interpretation of polyp size by using open forceps by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc* 79:402–407
- Morales TG, Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB, Aickin M (1996) The difference in colon polyp size before and after removal. *Gastrointest Endosc* 43:25–28
- Elwir S, Shaikat A, Shaw M, Hughes J, Colton J (2017) Variability in, and factors associated with, sizing of polyps by endoscopists at a large community practice. *Endosc Int Open* 5:E742–E745
- Chaptini L, Chaaya A, Depalma F, Hunter K, Peikin S, Laine L (2014) Variation in polyp size estimation among endoscopists and impact on surveillance intervals. *Gastrointest Endosc* 80:652–659
- Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR (2012) Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 143:844–857
- Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J (2012) Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 107:1315–1329; quiz 1314, 1330
- Ij JE, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, Schoon EJ, Bisseling TM, Spaander MC, van Lelyveld N, Bargeman M, Wang J, Dekker E, Dutch Workgroup serrated polyp S, Polyposis (2016) Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 65:963–970
- Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK (2012) Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 143:599–607 e591
- Ignjatovic A, East JE, Suzuki N, Vance M, Guenther T, Saunders BP (2009) Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect Characterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 10:1171–1178
- Rex DK (2009) Narrow-band imaging without optical magnification for histologic analysis of colorectal polyps. *Gastroenterology* 136:1174–1181
- Leng Q, Jin HY (2015) Measurement system that improves the accuracy of polyp size determined at colonoscopy. *World J Gastroenterol* 21:2178–2182

19. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, Soetikno RM, Kaltenbach T (2013) Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut* 62:1704–1713
20. Schachschal G, Sehner S, Choschzick M, Aust D, Brandl L, Vieth M, Wegscheider K, Baretton GB, Kirchner T, Sauter G, Rosch T (2016) Impact of reassessment of colonic hyperplastic polyps by expert GI pathologists. *Int J Colorectal Dis* 31:675–683
21. Gourevitch RA, Rose S, Crockett SD, Morris M, Carrell DS, Greer JB, Pai RK, Schoen RE, Mehrotra A (2018) Variation in pathologist classification of colorectal adenomas and serrated polyps. *Am J Gastroenterol* 113:431–439
22. East JE, Vieth M, Rex DK (2015) Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut* 64:991–1000
23. Mason SE, Poynter L, Takats Z, Darzi A, Kinross JM (2019) Optical technologies for endoscopic real-time histologic assessment of colorectal polyps: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 114:1219–1230
24. Rastogi A, Rao DS, Gupta N, Grisolano SW, Buckles DC, Sidorenko E, Bonino J, Matsuda T, Dekker E, Kaltenbach T, Singh R, Wani S, Sharma P, Olyae MS, Bansal A, East JE (2014) Impact of a computer-based teaching module on characterization of diminutive colon polyps by using narrow-band imaging by non-experts in academic and community practice: a video-based study. *Gastrointest Endosc* 79:390–398

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.











