Universitat Autònoma de Barcelona

Aplicabilitat de les tècniques d'endoscòpia avançada en la caracterització dels pòlips de còlon

Fausto Riu Pons

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

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

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

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesi doctoral

Aplicabilitat de les tècniques d'endoscòpia avançada en la caracterització dels pòlips de còlon

Fausto Riu Pons

Programa de doctorat en Medicina, Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Director de Tesi

Dr. Xavier Bessa i Caserras

Dra. Montserrat Andreu Garcia*

Tutor de Tesi

Dr. Alberto Goday Arno

Dr. Ricard Solà i Lamoglia**

Barcelona, 2020

*Directora de Tesi fins data jubilació, el 2 de desembre de 2018

**Tutor de Tesi fins data jubilació, el 20 de setembre de 2019

A la mare,

a Pilar,

a Claudia.

Brick walls are there for a reason.

They give us a chance to show how badly we want something.

RANDY PAUSCH (1960-2008)

«The Last Lecture: Really Achieving Your Childhood Dreams».

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi ha estat possible gràcies a la col·laboració directa o indirecta de companys, amics i familiars que d'una manera u altra han confluït en la meva trajectòria durant aquests anys.

A Felipe Bory, anterior Cap de Servei de l'Hospital del Mar, qui vas saber confiar en mi i en la meva feina com a endoscopista. Sempre n'estaré agraït.

A Montse Andreu, per tot l'esforç i empenta que has dedicat en aquest projecte. Si no fos per aquesta proximitat, això no hauria sortit mai a la llum. Ara que ja gaudeixes de la teva merescuda jubilació, espero que la figuera *coll de dama* d'Alguaire et duri durant molts anys i en gaudeixis dels seus fruits.

A Xavi Bessa, per la teva diligència, estar sempre disposat a "donar-li un cop d'ull" a les coses i ser la palanca del motor quan la "cosa" no arrenca. Tu i la Montse heu fet que tot això fos possible. Us estic ben agraït.

A tot el Servei de Digestiu, que tot i la feina del dia a dia, un sempre aprèn dels consells i experiències de cadascú.

Als meus companys endoscopistes, Marco Antonio Álvarez, Agustín Seoane, Josep Mª Dedeu i Luis Barranco, sense vosaltres aquest treball no hauria estat possible.

Al personal d'endoscòpia, infermeres, auxiliars i secretària. Nombrar-vos a tots pot ser que em deixés algú, així que no us ho preneu malament. Sou vosaltres qui em "sofriu" cada dia de les meves cabòries i compartim les penes entre quatre parets. Part d'aquest esforç el comparteixo amb tots vosaltres.

A Pilar Meler, la meva dona. Per tot el que hem viscut junts, tan emocional com professional, i per tot el que has hagut de suportar durant aquests anys. Ara a més, per la nostra filla Claudia, perquè aquest petit tresor que tenim entre mans i que ens dona el sentit de la vida segueixi creixent i ens mantingui sempre units.

A la meva família. Al pare per inculcar en el treball constant i apreciar el valor de les coses. A la meva germana Montse, perquè aconsegueixi el que es

proposi. A tota la família Meler-Amella, que no són pocs, perquè pujar al poble de San Esteban de Litera segueixi sent una mena de “dieta *detox*” en tots els sentits.

A la meva mare, que abans de què marxessis, en un acte complaent i gairebé premonitori, em vares dir: «Estudia, perquè jo ja no puc ensenyar-te més».

Potser és ara el moment d’agrair-te tot allò que has fet per mi.

LLISTA D'ABREVIACIONS

ASA	American Society of Anesthesiologists ('Societat Americana d'Anestesiòlegs')
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy ('Societat Americana d'Endoscòpia Digestiva')
AUC	Area under the [ROC] curve ('àrea sota la corba de rendiment diagnòstic')
BLI	Blue Light Imaging ('imatge de llum blava') també com Blue Laser Imaging
BMI	Body Mass Index ('índex de massa corporal')
CCD	Charge-coupled device ('dispositiu de càrrega acoblada')
CCR	Càncer colorectal
CIMP	CpG island methylator phenotype ('fenotip metilador illes CpG')
EMR	Endoscopic mucosal resection ('resecció mucosa endoscòpica')
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy ('Societat Europea d'Endoscòpia Gastrointestinal')
GCHP	Globet cell-rich hyperplastic polyp ('pòlip hiperplàstic tipus cèl·lules caliciformes enriquides')
HP	Hyperplastic polyp ('pòlip hiperplàstic')
IC	Interval de confiança
IMIM	Institut de Recerca Biomèdica de l'Hospital del Mar (Barcelona)
LCI	Linked Color Imaging ('imatge de color enllaçada')
LST	Laterally spreading tumor ('tumor/lesió d'extensió lateral')
MMR	Mismatch repair ('reparador de desajustos')
MVHP	Microvesicular hyperplastic polyp ('pòlip hiperplàstic tipus microvesicular')
NBI	Narrow-Band Imaging ('imatge de banda estreta')
NICE	Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic classification ('classificació endoscòpica internacional de NBI')
OR	Odds ratio ('oportunitat relativa')
RME	Resecció mucosa endoscòpica
SD	Standard deviation ('desviació estàndard')
SPS	Síndrome de poliposi serrada
SSL	Sessile serrated lesion ('lesió serrada sèssil')
SSLD	Sessile serrated lesion with dysplasia ('lesió serrada sèssil amb displàsia')
TSA	Traditional serrated adenoma ('adenoma serrat tradicional')
WLE	White Light Endoscopy ('endoscòpia de llum blanca')

X

ÍNDEX

AGRAÏMENTS ..... **VII**

LLISTA D'ABREVIACIONS ..... **IX**

CONTINGUT DE FIGURES I TAULES ..... **XIII**

1 RESUM **1**

1.1 Resum (CAT) **1**

1.2 Abstract (ENG) **2**

2 INTRODUCCIÓ **3**

2.1 Imatge endoscòpia avançada **3**
2.1.1 Narrow-Band Imaging 3
2.1.2 Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement 7
2.1.3 i-Scan 7
2.1.4 Blue Light Imaging 9
2.1.5 Altres tecnologies 10

2.2 Pòlips de còlon **11**
2.2.1 Epidemiologia i prevenció del càncer colorectal 11
2.2.2 Classificació 12
2.2.3 Patogènesi 14
2.2.4 Diagnòstic 16
2.2.5 Resecció endoscòpica 21

2.3 Pòlips serrats **23**
2.3.1 Classificació 23
2.3.2 Epidemiologia 26
2.3.3 Patogènesi 27
2.3.4 Síndrome de poliposi serrada 29
2.3.5 Detecció i resecció 30

3 HIPÒTESI **35**

4 OBJECTIUS **37**

5 MATERIAL I MÈTODES **39**

5.1 Estudi 1 ..... **39**

5.2 Estudi 2 ..... **44**

6 RESULTATS 49

6.1 Estudi 1 49

6.2 Estudi 2 58

7 DISCUSSIÓ 65

8 CONCLUSIONS 73

9 LÍNIES DE FUTUR 75

10 BIBLIOGRAFIA 77

11 ANNEXOS 95

11.1 Aprovació CEIC i registre ClinicalTrials 103

11.2 Full de consentiment informat 109

11.3 Full de recollida de dades 117

11.4 Publicació article original (Estudi 1) 121

CONTINGUT DE FIGURES I TAULES

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1 Visió tricromàtica....5
Figura 2 Sistema NBI....6
Figura 3 Classificació morfològica de Paris....14
Figura 4 Carcinogènesi de la via tradicional adenoma-carcinoma....16
Figura 5 Recomanacions ESGE polipectomia i resecció mucosa endoscòpica...21
Figura 6 Carcinogènesi de la via serrada....28
Figura 7 Diagrama protocol (Estudi 1)....41
Figura 8 Diagrama protocol (Estudi 2)....46
Figura 9 Diagrama de flux (Estudi 1)....50
Figura 10 Corbes de rendiment diagnòstic (Estudi 1)....57
Figura 11 Diagrama de flux (Estudi 2)....58
Figura 12 Percentatge pòlips detectats per cada grup (Estudi 2)....62

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1 Comparativa models colonoscopis....8
Taula 2 Classificació NICE....20
Taula 3 Criteris clínics diagnòstic poliposi serrada (WHO 2019)....30
Taula 4 Característiques basals dels pacients (Estudi 1)....52
Taula 5 Característiques entre grups (Estudi 1)....54
Taula 6 Rendiment diagnòstic de WLE i NBI per a cada grup (Estudi 1)....56
Taula 7 Característiques basals dels pacients (Estudi 2)....60
Taula 8 Característiques entre grups (Estudi 2)....61
Taula 9 Histologia de tots els pòlips resecats per a cada grup (Estudi 2)....62
Taula 10 Característiques dels pacients revalorats amb criteris SPS (Estudi 2)..64

ÍNDEX DE TAULES D'ANNEXOS

Taula A.1 Classificació patró de criptes de Kudo....96
Taula A.2 Classificació The Japan NBI Expert Team (JNET)....97
Taula A.3 Exemples de pòlips segons la classificació NICE....98
Taula A.4 Algorisme Grupo Español Resección Mucosa Endoscópica....99
Taula A.5 Característiques principals dels pòlips serrats....100
Taula A.6 Intervals de colonoscòpia de vigilància de pòlips serrats....101

1 RESUM

1.1 Resum (CAT)

Les tècniques d'endoscòpia avançada utilitzen sistemes d'alta definició juntament amb la cromoendoscòpia convencional (aplicació de colorants sobre la lesió) o virtual (aplicació de filtres digitals que realcen la vascularització de la mucosa) que permeten una millor caracterització i detecció de lesions preneoplàsiques en comparació amb la colonoscòpia convencional (llum blanca). El sistema Narrow-Band Imaging (NBI) és la tecnologia més emprada de cromoendoscòpia virtual que com avantatges està incorporada en els endoscopis i no requereix de materials accessoris. La Societat Europea d'Endoscòpia Digestiva (ESGE) ha elaborat la primera guia d'aplicació de la imatge d'endoscòpia avançada en la detecció i diferenciació de la neoplàsia colorectal. Aquesta tesi doctoral s'enfoca en l'ús de NBI i llum blanca d'alta definició en dos grups de població de risc de càncer colorectal (CCR) on la qualitat de l'evidència és baixa. El primer estudi avalua la caracterització de la cicatriu al primer seguiment d'una polipectomia resecada en fragments amb NBI i llum blanca per detectar neoplàsia residual/recurrent. El segon estudi compara l'ús de NBI respecte llum blanca en la detecció de lesions serrades en una població amb lesions serrades però sense complir criteris de síndrome de poliposi serrada (SPS), entitat amb elevat risc de CCR. Els resultats que s'han obtingut tenen una aplicabilitat en la pràctica clínica com és la caracterització de la cicatriu amb llum blanca i NBI i la importància de millorar la detecció de lesions serrades en pacients considerats d'alt risc que pot fer canviar el diagnòstic a SPS en una proporció dels pacients. Aquesta tesi segueix la línia d'investigació en l'aplicació de tècniques de diagnòstic òptic per tal de millorar la predicció histològica dels pòlips colorectals.

1.2 Abstract (ENG)

Advanced imaging endoscopy use high-definition endoscopes in combination with conventional (application of dyes sprayed over the lesion) or virtual (application of digital filters that enhance the mucosal and vascular pattern) chromoendoscopy to improve better detection and characterization of preneoplastic colorectal lesions compared to conventional colonoscopy (white light endoscopy). Narrow-Band Imaging (NBI) is one of the most widely used technology of virtual chromoendoscopy that is incorporated in the endoscope as a push-button on the handle of the scope. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) has developed the first guideline of advanced endoscopic imaging in the detection and differentiation of colorectal neoplasia. This doctoral thesis focuses on the use of high-definition white light and NBI in two populations with high risk of colorectal neoplasia in which the quality of the evidence is low. The first study was designed to assess the characterization of the scar at the first follow-up of a piecemeal endoscopic mucosal resection with NBI and white light to detect residual/recurrent neoplasm. The second study was designed to compare NBI and white light in detecting serrated lesions in a population with serrated lesions not fulfilling the serrated polyposis syndrome (SPS) criteria, an entity with a high risk of colorectal cancer. The findings obtained have applicability in clinical practice, such as the characterization of the scar with white light and NBI, and the relevance of detecting serrated lesions in patients considered as high-risk, allowing to be reclassified as having SPS in a proportion of patients. This thesis follows the line of research in the application of optical diagnostic techniques to improve the histological prediction of colorectal polyps.

2 INTRODUCCIÓ

2.1 Imatge endoscòpia avançada

2.1.1 Narrow-Band Imaging

La idea inicial d'usar una càmera capaç de produir imatges espectroscòpiques es remunta a l'any 1999. Kazuhiro Gono va poder rebel·lar que l'ús d'un filtre per delimitar tot l'espectre de la llum blanca a una banda estreta de 415 nm millora el contrast de les imatges dels capil·lars sanguinis. Ell mateix va fer-se voluntari per usar la seva pròpia llengua com a patró vascular en els primers experiments.[1] Posteriorment, el desenvolupament del sistema Narrow-Band Imaging (NBI) i la seva aplicació en lesions gastrointestinals a través de la colonoscòpia i de la endoscòpia digestiva alta va ser possible gràcies a la col·laboració del Dr. Yasushi Sano del National Cancer Center Hospital East, Tòquio, Japó.[2]

A finals de l'any 2005, Olympus comercialitza el sistema NBI amb la sortida al mercat del processador EVIS EXERA II (sèrie 100), equipat amb imatges d'alta definició a 1080 píxels. Paral·lelament, el processador EVIS LUCERA SPECTRUM (sèrie 200) es comercialitza al Regne Unit, Japó i països asiàtics. Ambdós sistemes presenten mínimes diferències si es comparen les imatges sense magnificació. L'aplicació del sistema NBI en la imatge en temps real és gràcies a la pulsació d'un botó del comandament de l'endoscopi.

La segona generació NBI, introduïda al mercat l'any 2012 i fins l'actualitat, inclou la sèrie 190 d'Olympus en el processador EVIS EXERA III (Estats Units i Europa) i el processador EVIS LUCERA ELITE (Japó i Regne Unit). Com a principals millores, respecte la primera generació, són una nova font de llum —que augmenta la brillantor i la profunditat de la imatge—, i un nou sistema de lents de magnificació òptica dual, passant d'una imatge normal a ampliada, a través del sistema Dual Focus.[3]

2.1.1.1 El concepte NBI

La llum és una radiació electromagnètica que té característiques d'ona i de partícula. La llum blanca que és visible a l'ull humà té una longitud d'ona que va des dels 400 nm fins als 700 nm. Per cada longitud d'ona concreta, es percep un color diferent (del violeta al vermell): una longitud d'ona al voltant dels 400 nm es percep de color blau, a 550 nm de color verd i a 660 nm de color vermell. De tal manera, per veure un objecte en el seu color real, cal projectar la llum blanca perquè la llum que no s'absorbeix per l'objecte es reflecteixi.

Tots els sistemes de vídeo i de processament d'imatge funcionen gràcies al concepte de la visió tricromàtica que percep l'ull humà.[4] La sensibilitat del color és gràcies a les cèl·lules fotosensibles situades a la part de la fòvea de la retina, els cons, que són de tres tipus i sensibles per cada longitud d'ona específica: ona curta per la llum blava, ona mitjana per la llum verda i ona llarga per la llum vermella (445, 535 i 570 nm, respectivament). Els bastons, en canvi, són un altre tipus de cèl·lules fotoreceptores situats a la perifèria de la retina responsables de la visió perifèrica i la visió nocturna al sensibilitzar-se en situacions de poca il·luminació (el pic màxim d'absorció de la llum és de 505 nm). Gràcies al concepte de la visió tricromàtica, gairebé qualsevol color es pot compondre a partir d'aquests tres colors específics, també anomenats colors primaris: vermell, verd i blau o RGB (*red, green, blue*) i és la manera en què els sistemes d'imatge electrònica reprodueixen els colors (v. **Figura 1**).

En el cas de la vascularització sanguínia, el que interessa és realçar els vasos sanguinis i en aquest cas la llum blanca no és necessària. En el cas dels teixits biològics, part de la llum es reflecteix i part es dispersa al contactar amb els nuclis de les cèl·lules. L'hemoglobina és la proteïna transportadora del ferro que forma part dels eritròcits i es considera un material cromòfor, ja que és capaç d'absorbir la llum blava i verda. A part dels nuclis cel·lulars i el teixit fibrós, la resta de la mucosa gastrointestinal no té color. A més, la llum vermella, amb una longitud d'ona més gran, és capaç de difondre's més profundament als teixits. En canvi, la llum blava, de longitud d'ona més curta, es difon en un espai més estret.[5]

Si dividim la llum en tres bandes estretes obtenim que per la llum blava (415 nm) s'absorbeix en els vasos superficials de la mucosa. La llum verda (540 nm) s'absorbeix en els vasos submucosos i la llum vermella (600 nm) en els vasos més profunds. Donat que el sistema NBI només interessa clínicament la visualització dels vasos superficials per detectar un càncer precoç, no disposa de la banda de llum vermella i solament genera dues bandes estretes (llum blava i verda).

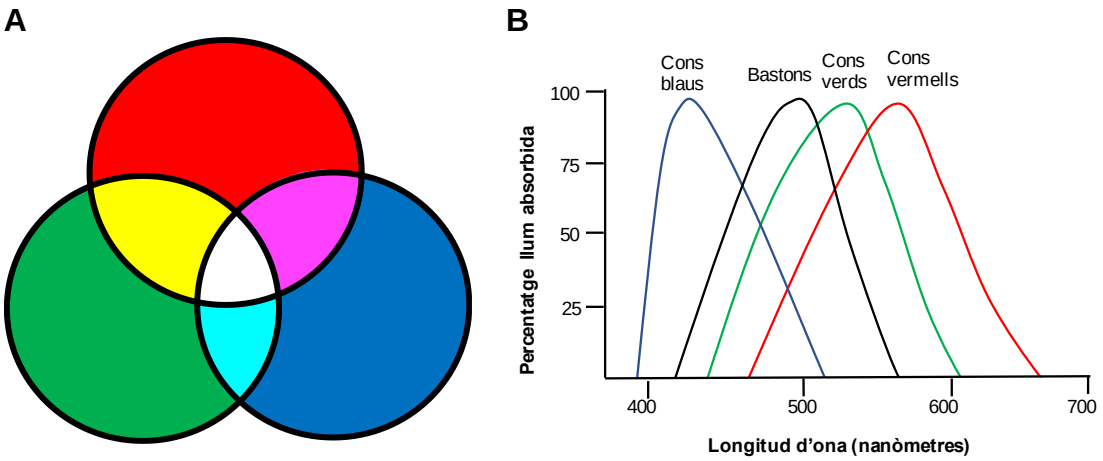


Figura 1 Visió tricromàtica

(A) Model dels colors primaris additius. A partir del vermell, verd i blau, l´ull humà és capaç de formar tot l'espectre de colors. La barreja de vermell i verd forma el groc; verd i blau, cian; vermell i blau, magenta i la suma de tots tres, el color blanc. (Adaptat de Barlow DE. The Video Colonoscope. A: Waye JD, Rex DK i Williams CB. Colonoscopy:Principles and Practice. 2a ed. Blackwell; 2009. p. 280).[6] **(B)** Absorció de la llum a través de la retina humana segons la longitud d'ona captada pels pigments dels bastons (línia negra) i pels tres tipus de cons, cadascun amb un pigment diferent, sensibles als tres colors primaris (blau, verd i vermell). (Adaptat de Hall JE. The Eye: II. Receptor and Neural Function of the Retina. A: Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 652).[4]

2.1.1.2 Il·luminació i captació de la imatge de vídeo

Per produir i processar la imatge en el monitor són necessaris diversos passos. Primer, la font de llum disposa d'una làmpada de Xenó de 300 W que produeix llum blanca i alhora desprèn energia. Per dissipar el calor es col·loquen filtres d'infraroig i sistemes de refrigeració dins la font de llum. En aquesta font és on es situa el filtre de NBI per delimitar la longitud d'ona en les dues ones de banda estreta (llum blava i verda). Un feix de fibres òptiques transmetran la llum a través de l'endoscopi fins a la punta distal per il·luminar la mucosa del còlon. De

manera automàtica existeix un control en l'obertura de la quantitat de llum per regular la lluminositat segons si interessa més o menys brillantor (v. **Figura 2**).

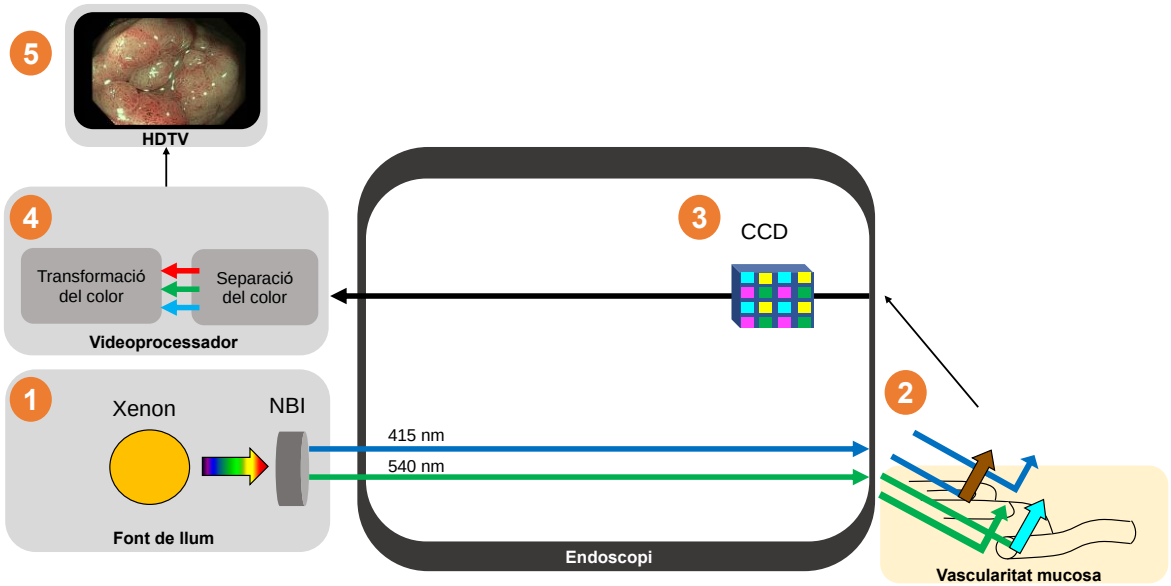


Figura 2 Sistema NBI

La tecnologia Narrow-Band Imaging (NBI, Olympus) utilitza filtres de banda estreta per produir ones curtes de la llum visible, les quals penetren en les capes superficials de la mucosa per realçar la mucosa anormal i el patró vascular. **(1)** Quan s'activa NBI, un filtre òptic situat dins la font de llum, limita l'espectre de llum visible (~400-700 nm) emesa per la làmpada de Xenó de 300 W, a dos bandes de llum de longitud d'ona determinada: blava (415nm) i verda (540 nm). Les ones més curtes només poden penetrar les capes superficials de la mucosa mentre que les ones més llargues penetren les capes més profundes. **(2)** Aquestes longituds d'ona corresponen als pics d'absorció primari i secundari de la llum per part de l'hemoglobina. Els capil·lars de la superfície mucosa apareixen de color marró quan es realcen amb l'ona més estreta (415 nm); en canvi, la mucosa més profunda i la submucosa apareixen de color blau-verd quan la longitud de l'ona és més llarga (540 nm). **(3)** El xip CCD (*Charge-coupled device*) que es localitza a la punta de l'endoscopi rep la imatge en petits filtres que corresponen a la resolució de la imatge. **(4)** El videoprocessador separa el color en tres canals vermell, verd i blau o RGB (*red, green, blue*) per tal de produir la imatge al monitor. **(5)** Posteriorment es transforma la imatge per a que sigui enviada al monitor d'alta definició HDTV (*High Definition TV*). (Adaptat de Barlow DE. The Video Colonoscope. A: Waye JD, Rex DK i Williams CB. Colonoscopy:Principles and Practice. 2a ed. Blackwell; 2009. p. 287)[6]

A l'extrem distal de l'endoscopi es situa una lent que capta la imatge en un angle de visió de 170º i es projecta al xip CCD (*Charge-coupled device*), el qual es situa a pocs mil·límetres de la punta de l'endoscopi. El primer videocolonoscopi que incorpora un xip CCD fou introduït el 1983 per la companyia americana Welch Allyn[7]. Fins llavors, l'endoscopista era l'únic que tenia una visió única a través d'un ocular incorporat en l'endoscopi amb imatge de fibra òptica. El xip CCD és un dispositiu de circuits integrats basat en sílice que és sensible a la llum produint un

efecte fotoelèctric. La superfície del xip es divideix en milers de punts fotosensibles, que reben el nom de píxels (*Picture element*).[6] A major nombre de píxels, es produeix una millora en la resolució de la imatge. Actualment, els xips CCD contenen un filtre en mosaic multicolor (cian, groc i magenta), que permeten el pas de més llum, a diferència dels colors primaris, produint una imatge més natural del moviment. Finalment, la imatge es transmet electrònicament des del xip CCD fins al processador de vídeo que separa el color en els tres canals RGB i posteriorment transforma la imatge per ser reproduïda al monitor HDTV (v. **Figura 2**).

2.1.2 Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement

Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement (FICE) és una tecnologia creada per Fujifilm, Tòquio, Japó, que realça els patrons de superfície i la vascularització a través d'un processament posterior de la imatge. Aquesta tecnologia fa una estimació espectral que processa les imatges a diferents longituds d'ona basat en les imatges captades a temps real en llum blanca. El sistema FICE té predefinits deu patrons de longitud d'ona, no existeixen uns estàndards definits en quan al seu ús i per tant és difícil trobar estudis comparatius.[8]

Un estudi prospectiu, controlat i aleatoritzat de colonoscòpia en tàndem que compara NBI, FICE i llum blanca d'alta definició a 1650 pacients asimptomàtics de risc mig per càncer de còlon, no va objectivar una millora en la detecció d'adenomes o la proporció de pòlips perduts entre NBI i FICE, ni diferències en eficàcia en el diagnòstic entre ambdues modalitats respecte llum blanca, inclús en endoscopistes no experts.[9]

2.1.3 i-Scan

El sistema i-Scan és una tecnologia de Pentax, Tòquio, Japó. Es basa en la mateixa idea que FICE en crear un filtre de color digital d'alta resolució a les imatges un cop processades per realçar canvis en la superfície de la mucosa.[10]

Existeixen tres modes o algoritmes que milloren la superfície de les estructures, el contrast i la tonalitat, a través de modificar els components RGB per cada píxel de la imatge convencional, reconvertint la nova imatge per realçar lesions en tres configuracions predefinides per a esòfag, estómac i còlon. Tots tres modes poden ser intercanviats i aplicats en temps real polsant un botó.

La majoria dels estudis publicats amb i-Scan en colonoscòpia són unicèntrics i no existeixen estudis aleatoritzats controlats multicèntrics. Recentment, un document de consens realitzat per un grup d'experts conclou que l'aplicació d'i-Scan requereix d'un aprenentatge previ i que el rendiment en la caracterització de pòlips colorectals és comparable a NBI o FICE, amb un nivell d'evidència baix a moderat.[11]

A la **Taula 1** es comparen les principals tecnologies de cromoendoscòpia virtual segons la casa comercial (solament es mostren els colonoscopis).

Taula 1 Comparativa models colonoscopis

	Olympus	**Olympus**	**Fujifilm**	**Pentax**	**Pentax**
Processador	Evis Exera III (CV-190)	Evis Exera II (CV-180)	EPX 4440HD	EPK-i5010	EPK-i5010
Model colonoscopi	CF-HQ190L/I	CF-H180AI/L	EC 590 ZW/L	EC 3890Li	EC 3490Li
Cromoendoscòpia virtual	NBI	NBI	FICE	i-Scan	i-Scan
Alta Definició, píxels	1280x1024	1280x1024	1280x1080i	1920x1080	1920x1080
Magnificació digital, augments	1,5x	1,5x	2x	2x	2x
Magnificació òptica, augments	150x		135x		
Camp de visió, graus	170º	170º	140º	140º	140º
Diàmetre, mm	12,8	12,8	12,8	13,2	11,6
Longitud, mm	1680	1680	1690	1700	1700
Angulació: amunt-avall / dreta-esquerra, graus	180º/160º	180º/160º	180º/160º	180º/160º	180º/160º
Canal de treball, mm	3,7	3,7	3,8	3,8	3,2

(Adaptat de ASGE Technology Committee on Electronic chromoendoscopy, 2015[3])

2.1.4 Blue Light Imaging

Recentment a Europa s'ha comercialitzat el sistema ELUXEO (sèrie 700, Fujifilm Co., Tòquio, Japó) que ofereix cromoendoscòpia virtual a través de la combinació d'una font de llum integrada per quatre LEDs (*light-emitting diode*).[12] Al Japó i la Xina es comercialitza el sistema LASEREO que aplica la il·luminació a través de dos llums làsers de diferent longitud d'ona (*Blue Laser Imaging*).[13] El principi és similar a NBI, gràcies a la intensitat del pic més alt de la llum d'ona curta (blava-violeta i blava) augmenta la visualització de l'hemoglobina, i per tant realça la vascularització. Una configuració de la llum específica enfoca les capes de la mucosa millorant el contrast i la definició de la imatge.

A partir de la modificació de l'espectre de la llum dels 4 LEDs independents es generen dos modes d'observació: el BLI (*Blue Light Imaging*) i el LCI (*Linked Color Imaging*) que s'activen polsant un botó del comandament de l'endoscopi. LCI, augmenta el contrast entre les diferents tonalitats de vermell de la mucosa. Així, les imatges són més brillants. Aquest mode permet la detecció de lesions neoplàsiques, especialment adenomes i lesions inflamatòries. BLI és capaç de millorar la visibilitat de la superfície mucosa i el contrast de la vascularització gràcies a la llum blava de longitud d'ona curta (410nm). Aquest mode, juntament amb la magnificació a 135x que disposa el sistema, facilita la caracterització de les lesions neoplàsiques.

Estudis inicials en països asiàtics amb el sistema LASEREO i posteriorment un estudi europeu amb el sistema ELUXEO demostren que LCI millora la detecció d'adenomes colorectals[14,15] i disminueix la proporció de pòlips perduts de còlon dret respecte llum blanca.[16] No obstant, en un estudi recentment publicat que compara de manera directa el sistema LCI amb el sistema NBI, aleatoritzat i en tàndem amb la mateixa tècnica (primera i segona retirada amb el mateix sistema assignat), NBI mostra superioritat en la detecció de pòlips colorectals (71,3% *vs.* 55,9%; P=0,008) i en la detecció de pòlips serrats (34,6% *vs.* 22,1%; P=0,02), tot i que ambdues tècniques presenten una proporció de pòlips perduts del 20% en la primera retirada.[17]

2.1.5 Altres tecnologies

Autofluorescència

L'autofluorescència per imatge endoscòpica és una tècnica que consisteix en activar substàncies biològiques endògenes, anomenades fluoròfors, mitjançant llum de longitud d'ona curta sense administrar agents fluorescents exògens. Un filtre situat per davant del xip CCD de l'endoscopi elimina la llum d'excitació blava i amplifica la llum verda representant una imatge de color artificial en temps real: la mucosa sana es mostra de color verd i el teixit neoplàsic de color porpra.[18]

Un estudi va demostrar que no hi ha diferències en la precisió diagnòstica de pòlips de còlon entre autofluorescència i NBI i que la precisió augmenta quan es combinen ambdues tècniques.[19] No obstant, la precisió diagnòstica és més elevada quan s'avalua per endoscopistes no experts.[20] Una revisió sistemàtica i metaanàlisi de 6 estudis no troba diferències en la proporció d'adenomes detectats entre autofluorescència i llum blanca (OR 1,01; IC 95%: 0,74 a 1,37) o pòlips detectats (OR 0,86; IC 95%: 0,57 a 1,30).[21] Aquests resultats fútils, el fet que només existeixi un model d'endoscopi amb imatge trimodal per part d'Olympus, que la resolució de la imatge amb autofluorescència sigui inferior a la imatge en definició estàndard o que moviments ràpids de l'endoscopi degradin la qualitat de la imatge,[22] fan d'aquesta tècnica poc viable en un futur.

Endomicroscopia làser confocal i endocistoscòpia

Ambdues tecnologies permeten magnificar característiques de la superfície mucosa a nivells similars als obtinguts per un microscopi d'alta potència (1000x) i avaluar la histologia en temps real. No obstant, degut als costos, ús de contrasts i la dificultat per fer una correcta predicció diagnòstica han fet que aquests sistemes no s'hagin estès en la pràctica diària.[23]

2.2 Pòlips de còlon

2.2.1 Epidemiologia i prevenció del càncer colorectal

El càncer colorectal (CCR) és la tercera causa de càncer amb més incidència i la segona causa de mortalitat globalment, amb més de 1,8 milions de nous casos de CCR i 881.000 morts estimades a l'any 2018.[24] Per sexes, en homes representa la tercera causa amb més incidència, després del càncer de pulmó i de pròstata i la quarta causa de mortalitat, després del càncer de pulmó, de fetge i estómac respectivament. En el cas de les dones, representa la segona causa amb més incidència, després del càncer de mama i la tercera causa de mortalitat, després del càncer de mama i de pulmó respectivament.

Les xifres del càncer a España publicades per la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)[25] amb dades de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)[26] i del Instituto Nacional de Estadística (INE), mostren que el CCR és el primer càncer amb una incidència estimada per l'any 2019 de 44.937 nous casos (seguits pel càncer de pròstata, de mama, de pulmó i de bufeta urinària) i és la segona causa de mortalitat després del càncer de pulmó.

Existeixen diferents tests de cribratge del CCR dirigides a la població de risc mig —individus majors de 50 anys, sense antecedents familiars ni personals de CCR—, cadascun amb els seus avantatges i limitacions.[27] No obstant, la colonoscòpia és el pas final d'avaluació del còlon en els programes de cribratge de CCR doncs permet detectar lesions neoplàsiques, extreure biòpsies pel seu diagnòstic i en el cas dels pòlips de còlon, realitzar una polipectomia. Estudis de cohorts com el registre nacional d'Estats Units (National Polyp Study) demostren que gràcies a la polipectomia endoscòpica s'aconsegueix una reducció de la incidència i la mortalitat deguda al CCR (76% i 53%, respectivament).[28,29]

L'eficàcia de la colonoscòpia de cribratge ve donada per uns criteris de seguretat i qualitat ben definits relacionats tant amb les unitats d'endoscòpia com als endoscopistes i que poden ser auditats pels programes de cribratge.[30] Per tal de simplificar els criteris i facilitar l'avaluació continuada, la Societat Europea

d'Endoscòpia Gastrointestinal (ESGE) resumeix a set indicadors de qualitat per la colonoscòpia: (1) adequada preparació del còlon (mínim del 90%), (2) proporció d'intubació al cec (mínim del 90%), (3) proporció detecció d'adenomes (mínim del 25%), (4) tècnica de polipectomia adequada (mínim del 80%), (5) proporció de complicacions, (6) experiència del pacient i (7) adequada vigilància postpolipectomia.[31]

Aquestes mesures de qualitat pretenen disminuir les pròpies limitacions de la colonoscòpia. Per una banda, un de cada cinc pòlips no es detecta. En una revisió sistemàtica de 6 estudis a 465 pacients de colonoscòpia convencional en tàndem —dos exploracions en el mateix acte—, va demostrar que el 21% dels pòlips no foren detectats en la primera colonoscòpia (22% adenomes i 27% no adenomes), encara que aquests eren generalment de mida petita.[32] D'altra banda, s'ha descrit la presència de CCR postcolonoscòpia o càncer d'interval, en un 2% a 9% dels individus sotmesos a una exploració endoscòpica prèvia (càncer que ocorre després d'una colonoscòpia i abans de la següent colonoscòpia programada).[33] La major part dels càncers que es detecten són de còlon proximal. Els càncers d'interval són sovint la progressió d'un adenoma o un adenocarcinoma incipient que ja estava present en la colonoscòpia prèvia però no foren detectats —per ser morfologia plana o sèssil, per una inadequada preparació del còlon o un temps inadequat d'exploració—; secundaris a una polipectomia incompleta (suposa el 20% i 30% dels càncers d'interval), o la presència de tumors agressius amb un ràpid creixement.[34–36]

2.2.2 Classificació

Un pòlip de còlon és el creixement discret o la protrusió d'una massa de teixit a partir de l'epiteli del còlon o el recte, que pot correspondre a diverses alteracions histopatològiques. Segons la World Health Organization (WHO) de 2019, els tumors del còlon i recte es classifiquen en el grup de tumors epitelials. Amb menys freqüència poden afectar el còlon: tumors hematolimfoides; tumors mesenquimals (del teixit adipós, múscul llis, vascular o neural); altres tumors del tracte digestiu (melanoma, metàstasis) i tumors genètics associats a síndromes

de poliposi (poliposi adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, poliposi juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers, entre altres).

A la vegada, els tumors epitelials poden ser benignes o malignes. Els tumors epitelials benignes són l'adenoma colorectal convencional, el pòlip serrat (v. Cap. **2.3**) i la neoplàsia intraepitelial glandular de la malaltia inflamatòria intestinal. Els tumors epitelials malignes inclouen l'adenocarcinoma, amb tots els seus variants, i les neoplàsies colorectals neuroendocrines.

L'adenoma colorectal convencional és una neoplàsia premaligna benigna, composta d'epiteli displàstic. Els criteris essencials que recomana la WHO de 2019 per diagnosticar un adenoma colorectal són: descriure la lesió polipoide o vellosa; estratificar la displàsia en dos nivells (baix grau i alt grau), encara que existeix elevada variabilitat interobservador entre patòlegs;[37] classificar segons els subtipus histològics (tubular, tubulovellós o vellós), i informar l'absència d'invasió verdadera.[38] El pòlip maligne es defineix com el pòlip amb càncer que envaeix la muscularis mucosa i infiltra la capa submucosa[39] (considerat pT1 de la classificació TNM[40]).

La morfologia del pòlip es descriu segons la classificació de Paris, actualitzada l'any 2005, com lesió polipoide (sèssil o pedunculada), lesió no polipoide (plana o discretament deprimida) i lesió excavada.[41,42] Aquesta valoració permet realitzar una estimació del grau d'invasió submucosa especialment de les lesions deprimides (tipus IIc). A més, es considera lesió d'extensió lateral (LST, *laterally spreading tumor*), terme descrit per Kudo,[43] si la lesió presenta un creixement transversal i és major de 10 mm. Es distingeix en granular (homogènia o nodular-mixta) i no granular (elevada o pseudodeprimida) (v. **Figura 3**).

La mida del pòlip és un dels factors més importants que relaciona l'adenoma amb el risc de càncer. Segons la mida, els pòlips es classifiquen en: diminuts (1 a 5 mm de diàmetre), petits (6 a 9 mm), intermedis (10 a 19 mm), grans (majors o igual a 20 mm) i gegants (majors o igual a 30 mm).[44] Es considera adenoma avançat quan la mida del pòlip és major de 10 mm, presenta arquitectura vellosa o tubulovellosa, i/o displàsia d'alt grau. En estudis de

prevalença s'identifiquen adenomes fins un 50% dels individus asimptomàtics majors de 50 anys, el 3,4% a 7,6% d'aquests adenomes són avançats i el 0,2% a 0,6% són càncers.[33]

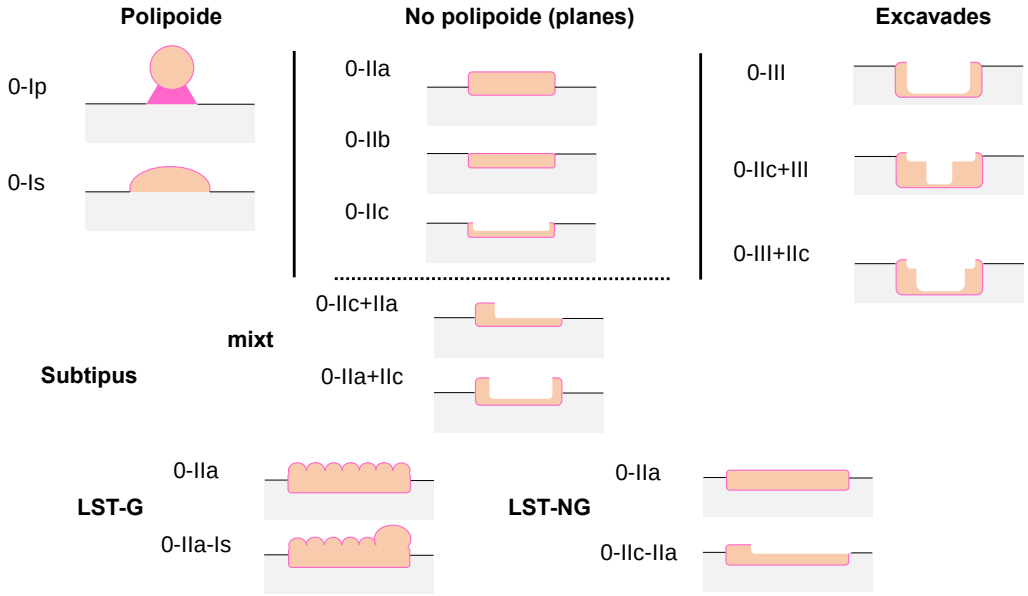


Figura 3 Classificació morfològica de Paris

Classificació esquemàtica de la morfologia de les lesions colorectals superficials tipus 0 confinades a la mucosa i la submucosa. La lesió polipoide inclou el pòlip pedunculat (0-Ip) i el pòlip sèssil (0-Is). El pòlip semipedunculat o subpedunculat de tipus intermedi (0-Isp) —no representat a la figura—, no té repercussió clínica i es considera com pòlip sèssil (0-Is).[41] La lesió no polipoide inclou el pòlip pla-elevat (0-IIa), el pòlip pla (0-IIb) i el pòlip pseudodeprimit (0-IIc). La lesió polipoide es distingeix de la no polipoide quan mesura més de 2,5 mm per sobre la mucosa. Poden haver combinacions de lesions planes i pseudodeprimides. La lesió d'extensió lateral (LST), quan mesura més de 10 mm, es divideix en granular (G) —subtipus homogènia (IIa) o nodular-mixta (IIa-Is) —, i no granular (NG) —subtipus elevada (IIa) o pseudodeprimida (IIc-IIa)—. La lesió excavada inclou el pòlip deprimit (0-III) que és infreqüent al còlon.
(Adaptat de Endoscopic Classification Review Group: Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 2005;37:570-578)[42]

2.2.3 Patogènesi

La majoria dels pacients amb un adenoma colorectal no complicat estan asimptomàtics. Els símptomes i signes ocorren en lesions més grans, en forma de sagnat evident o rectorràgia, dolor abdominal i canvi del ritme deposicional. La major part dels càncers creixen a partir d'un pòlip en un període estimat de 10 a 15 anys. En aquests casos, el sagnat ocult és freqüent i és la base dels tests de sang oculta en femta dels programes de cribratge de CCR.[27]

Globalment existeixen dues vies principals de desenvolupament del CCR a partir de lesions precursores: (1) la via tradicional adenoma-carcinoma,[45] per inestabilitat de cromosomes, responsable del 70-90% dels càncers; i (2) la via de la neoplàsia serrada (v. Cap. **2.3.3**). Existeix una tercera via de progressió ràpida que es coneix com via d'inestabilitat de microsatèl·lits, que és la causant del CCR en la síndrome de Lynch, i suposa el 2-7% de tots els càncers.[46]

L'origen de la majoria dels CCR s'assumeix que és a partir d'una cèl·lula mare (*stem cell*) o semblant (*stem-cell-like*) situada a la base d'una cripta aberrant. Posteriorment es converteix en lesió precursora neoplàsica (pòlip colorectal) a partir de l'acumulació progressiva d'alteracions genètiques i epigenètiques que inactiven gens supressors i reparadors de tumors i activen oncògens en un ordre seqüencial (v. **Figura 4**).[47]

Els canvis més precoços involucren aberracions de la via de senyalització WNT, majoritàriament per mutacions del gen *APC*, la proteïna de la qual actua dins el citoplasma en un complex proteic de degradació de β-catenina. Quan no es produeix la degradació, β-catenina migra al nucli de la cèl·lula i indueix factors de transcripció que formaran les proteïnes ciclina-D i c-Myc. Aquestes són responsables del creixement, supervivència i migració cel·lular. La mutació hereditària del gen *APC* causa la poliposi adenomatosa familiar, entitat que presenta un número elevat de pòlips adenomatosos.[48]

L'activació de l'oncogen *KRAS* contribueix al creixement irregular de la cèl·lula a través de la via de la proteïna-cinasa activada per mitogen, anomenada via MAPK. Anomalies de la via PI3K, a partir de la mutació del gen supressor de tumors *PTEN*, o l'activació de l'oncogen *PIK3CA*, inhibeixen l'apoptosi i promouen la supervivència de la cèl·lula neoplàstica. Altres anomalies interrompen la via inhibitòria del factor de creixement TGF-β degudes a la deleció del gen *SMAD4*. La mutació de la línia germinal de *SMAD4* dona lloc a la poliposi juvenil.[38]

El gen supressor de tumors *TP53* a partir de la proteïna p53, és responsable de regular lesions substancials del DNA i altres estressos cel·lulars

que tant activa la mort cel·lular per apoptosi com la detenció del cicle cel·lular. La mutació d'aquest gen comporta la proliferació cel·lular.

A mesura que l'adenoma creix de mida, ocorre la neoangiogènesi per incrementar l'aportació sanguínia, i es desenvolupa un estroma tumoral de cèl·lules inflamatòries, immunes i miofibroblastes.

En un petit grup d'adenomes s'adquireixen defectes en els gens reparadors dels desajustos del DNA, degut a hipermetilació del promotor del gen *MLH1*, tant esporàdica com heretada de mutacions als gens *MLH1* o *MSH2* (més rarament *MSH6*) en famílies amb síndrome de Lynch.

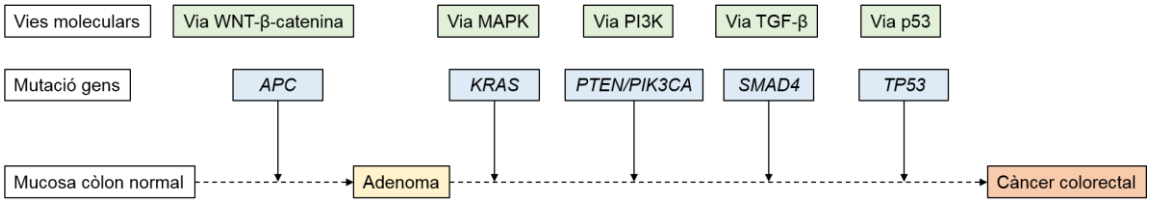


Figura 4 Carcinogènesi de la via tradicional adenoma-carcinoma

Esquema de la via de progressió adenoma a carcinoma amb la implicació de múltiples vies de senyalització i les seves respectives mutacions genètiques principals.
WNT, *Wingless-Int1*; APC, *adenomatous polyposis coli*; KRAS, *Kirsten Rat Sarcoma virus*; MAPK, *mitogen-activated protein kinase*; PIK3CA, *phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha*; TGF-β, *transforming growth factor-β*; SMAD4, *mothers against decapentaplegic homolog 4*; PTEN, *phosphatase and tensin homolog*.

2.2.4 Diagnòstic

La primera guia de posicionament europea d'endoscòpia (ESGE), publicada l'any 2014, descriu el paper de la imatge endoscòpica avançada en la detecció i caracterització dels pòlips colorectals.[49]

2.2.4.1 Detecció

La colonoscòpia d'alta definició de llum blanca és superior a la definició estàndard i és la tecnologia que es recomana per la detecció de pòlips en la població de risc mig. Un metaanàlisi de 5 estudis, tres aleatoritzats i dos

retrospectius, amb 4222 pacients, va demostrar que la llum blanca alta definició augmentava la detecció d'adenomes en un 3,5%, però no d'adenomes avançats.[50]

Respecte la cromoendoscòpia virtual amb tècniques d'imatge avançada (NBI, FICE o i-Scan) per la detecció de pòlips esporàdics a individus de risc mig, la guia europea ESGE no en recomana el seu ús. Un resum de 6 metaanàlisis —analitzant entre 5 i 14 estudis i entre 758 i 5074 pacients— considera que NBI, FICE, i-Scan o autofluorescència no mostren un benefici significatiu per a la detecció d'adenomes en la població de risc mig per a qualsevol modalitat.[51]

La guia ESGE recomana realitzar cromoendoscòpia convencional (amb tinció de colorants) o cromoendoscòpia virtual (amb tècniques d'imatge avançada) usant endoscopis d'alta definició en el seguiment de pacients de risc alt com la síndrome de Lynch i la síndrome de poliposi serrada; i cromoendoscòpia convencional en la detecció de displàsia en la colitis ulcerosa de llarga evolució.[49]

2.2.4.2 Caracterització

La caracterització de les lesions del còlon amb llum blanca inclou la morfologia, la mida i la localització. La descripció del patró de superfície —patró de criptes i patró vascular—, es realitza amb cromoendoscòpia convencional o cromoendoscòpia virtual, que ens ajuden a sospitar malignitat.

Diferenciació entre neoplàsia i no neoplàsia en pòlips colorectals diminuts

Degut a que els pòlips diminuts i petits són els més freqüentment detectats durant la colonoscòpia (entre el 80-90%),[52,53] s'han proposat dues estratègies per part de la ESGE i la societat americana d'endoscòpia (ASGE) a partir de la iniciativa PIVI (*Preservation and Incorporation of Valuable endoscopic Innovations*)[54] per tal de reduir costos, tant en l'anàlisi histològic com en el número de colonoscòpies de seguiment. El diagnòstic òptic en temps real, mitjançant tècniques d'imatge avançada, per a pòlips diminuts, permet diagnosticar i no extirpar pòlips hiperplàstics de recte i sigma (*diagnose and leave*). Aquesta

aproximació requereix un valor predictiu negatiu ≥ 90% per histologia adenoma. Una segona estratègia és la d'extirpar i descartar pòlips diminuts sense l'avaluació histològica (*resect and discard*), que requereix ≥ 90% de concordança en l'estratègia de vigilància postcolonoscòpia. No obstant, el seu ús es troba limitat a personal degudament entrenat i auditat.[55,56]

La ESGE recomana l'ús de cromoendoscòpia virtual (NBI, FICE i i-Scan) i cromoendoscòpia convencional per al diagnòstic òptic de pòlips diminuts (≤ 5 mm) en condicions estrictament controlades, mentre que la ASGE solament recomana l'ús de NBI com a cromoendoscòpia virtual.

Imatge endoscòpia avançada en el tractament de la neoplàsia colorectal

La morfologia, la mida i la localització són predictors de càncer invasiu ocult. En una cohort longitudinal de 2277 lesions grans (mida mitjana de 36,9 mm) derivades per a resecció mucosa endoscòpica, els factors associats a malignitat foren lesions LST de major mida, morfologia Paris 0-Is i Paris 0-IIa+Is no granulars i localitzades a còlon esquerre. Per contra, les lesions localitzades a còlon proximal, Paris 0-IIa granulars, presentaven un baix risc d'invasió.[57]

La guia ESGE recomana l'ús de cromoendoscòpia convencional o virtual amb magnificació per la predicció de càncer invasiu i invasió submucosa profunda en lesions amb component deprimit (Paris 0-IIc) o lesions d'extensió lateral no granulars o de tipus mixt (LST-NG), com també per l'avaluació dels marges d'una lesió no polipoide abans o durant la resecció endoscòpica.

A més a més, la guia europea recomana l'ús de cromoendoscòpia convencional o virtual a més de la llum blanca per la detecció de neoplàsia residual en el lloc de la cicatriu de la polipectomia prèvia resecada en fragments (recomanació forta però amb nivell d'evidència de baixa qualitat).[49]

Tradicionalment, la cromoendoscòpia convencional amb magnificació s'ha aplicat per visualitzar el patró de criptes (*pit pattern*), que és una característica de l'obertura de la cripta en la superfície de la mucosa. La classificació del patró de

criptes de Kudo es correlaciona bé amb la histologia dels pòlips i permet un tractament endoscòpic o quirúrgic més dirigit (v. Annexos, **Taula A.1**).[58] Els colorants usats habitualment al còlon són el carmí d'indi i la violeta cristall.

Lesions amb un patró de Kudo I o II es consideren no neoplàsiques. En canvi, lesions amb un patró de Kudo III, IV o V són neoplàsiques. S'ha descrit un subtipus Kudo II-O neoplàsic per distingir la lesió serrada sèssil (v. Cap. **2.3.1**).[59] Les lesions amb un patró irregular (Kudo Vi) requereixen una valoració amb cromoendoscòpia i violeta de cristall o inclús una ecoendoscòpia per decidir entre resecció endoscòpica o cirurgia. Quan el patró és desestructurat o amorf (Kudo Vn) el tractament és quirúrgic.[60]

El patró vascular, o la microvascularització de la superfície s'avalua amb tècniques d'imatge endoscòpia avançada (NBI, FICE, BLI, i-Scan). En aquest cas, NBI és la tecnologia que més s'ha investigat. La primera descripció del patró vascular es descriu per Sano et al.[61] l'any 2006. Posteriorment, un comitè d'experts japonesos unifica la caracterització amb cromoendoscòpia emprant NBI i magnificació. Així es crea la classificació JNET (*The Japan NBI Expert Team*),[62] que agrupa les lesions en quatre tipus de menor a major risc de sospita d'invasió (v. Annexos, **Taula A.2**).

Per tal de simplificar la classificació Sano i poder ser utilitzada a Occident, es crea un consens internacional, anomenada classificació NICE (*NBI International Colorectal Endoscopic Classification*) que no requereix magnificació òptica. Es divideix en tres tipus i en tres característiques que són el color, la presència de vasos i el patró de la superfície mucosa (v. **Taula 2**). El tipus 1 inclou els pòlips hiperplàstics. El tipus 2 són tots els adenomes, incloent la displàsia d'alt grau i invasió superficial de la submucosa (pT1). El tipus 3 presenta una disrupció dels vasos, amb un patró absent o a vegades ulcerat, propi del càncer invasiu. Després d'una validació dels criteris, la classificació obté en temps real una alta sensibilitat i un elevat valor predictiu negatiu en detectar lesions (sensibilitat 98%, especificitat 69%, valor predictiu negatiu 95% i precisió diagnòstica 89%).[63]

Taula 2 Classificació NICE

	Tipus 1	Tipus 2	Tipus 3
Color	Igual o més clar que el voltant de la lesió	Més marronós que el voltant de la lesió	Marró a marró fosc en relació amb el voltant i, de vegades, zones més blanques irregulars
Vasos	Cap, o poden estar presents de forma aïllada, puntiformes a través de la lesió	Vasos marrons que envolten les estructures blanques	Àrea o àrees d'interrupció o vasos desapareguts
Patró superfície	Taques fosques o blanques de mida uniforme o absència de patró homogeni	Oval, tubulars o estructures blanques ramificades envoltades per vasos marrons	Absència de patró superficial
Patologia probable	Hiperplàstic	Adenoma	Invasió submucosa profunda o càncer
Tractament	Seguiment	Polipectomia (resecció mucosa endoscòpica o dissecció mucosa)	Cirurgia

Classificació NICE (Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic classification)[63]
(Adaptat de Hayashi N et al. Gastrointest Endosc 2013;78(4):625-632)[64]

La **Taula A.3** (v. Annexos) mostra tres exemples de pòlips segons la classificació NICE i el resultat histològic.

Recentment s'han publicat dues classificacions que apliquen altres tècniques d'imatge avançada. La classificació BASIC (*BLI Adenoma Serrated International Classification*) per a la caracterització dels pòlips colorectals amb BLI, inclou característiques de la superfície, el patró de criptes i la vascularització, en la que la concordança interobservador millora amb magnificació.[65]

La classificació SIMPLE (*Simplified Identification Method for Polyp Labeling during Endoscopy*) desenvolupada i validada per un comitè internacional d'experts amb el nou sistema i-Scan Optical Enhancement, aconsegueix una elevada precisió diagnòstica en pòlips colorectals diminuts i petits, complint els estàndards PIVI. Inclou el patró de superfície, el patró de vasos i el marge de la lesió, per distingir lesions no neoplàsiques (pòlip hiperplàstic) de les neoplàsiques (lesió serrada sèssil i adenoma). Aquesta classificació té l'avantatge de poder-se aplicar en diferents sistemes, tant i-Scan com NBI.[66]

2.2.5 Resecció endoscòpica

El tractament dels pòlips colorectals es basa en funció de la mida de la lesió, la morfologia i el grau de sospita d'invasió a submucosa, que en la majoria dels casos serà endoscòpic. Existeixen diverses tècniques endoscòpiques de resecció amb diferent grau de complexitat: polipectomia amb nansa freda; polipectomia amb nansa calenta; resecció mucosa endoscòpica amb injecció submucosa de solució salina o col·loide; resecció mucosa endoscòpica sota immersió d'aigua (*underwater EMR*); dissecció submucosa endoscòpica, o resecció endoscòpica transmural del còlon (*endoscopic full-thickness resection*).

La ESGE ha publicat una guia de polipectomia i resecció mucosa endoscòpica en funció de la morfologia, mida i el risc d'invasió submucosa del pòlip colorectal (v. **Figura 5**).[67]

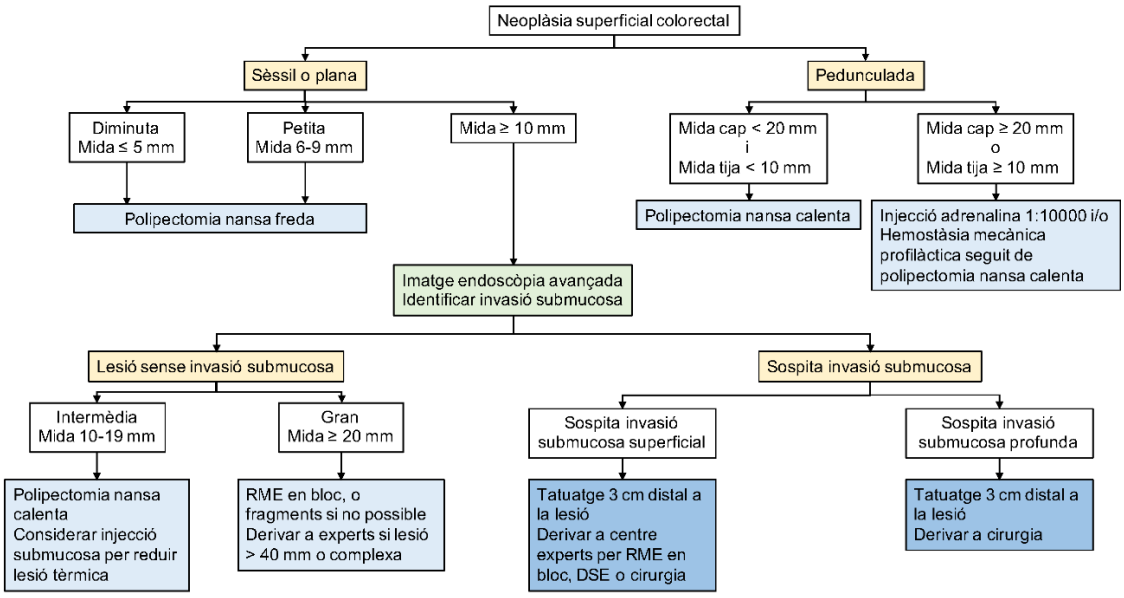


Figura 5 Recomanacions ESGE polipectomia i resecció mucosa endoscòpica

Recomanacions de tècniques resecció endoscòpica segons morfologia, mida i sospita invasió submucosa. Lesions ≤ 3 mm es considera pinça freda com a segona opció. Lesions 6-9 mm s'accepta en fragments però cal recuperació histològica. Pedunculades < 20 mm i tija < 10 mm considerar hemostàsia mecànica individualitzada (fàrmacs antiagregants o anticoagulants o coagulopatia de base). Lesions ≥ 10 mm es pot aplicar cromoendoscòpia estàndard si no es disposa d'imatge endoscòpica avançada. Lesions 10-19 mm es considera resecció en fragments amb nansa freda si risc lesió tèrmica. La RME en bloc és possible si la mida és ≤ 25 mm, especialment còlon esquerre i recte. Es defineix polipectomia complexa si: lesió ≥ 20 mm sèssil o d'extensió lateral; localització difícil o mal accés (vàlvula ileocecal, zona apendicular, unió anorectal, darrera plecs, còlon sigmoide estret o peridiverticular); tractada prèviament; signe no elevació i nivell 4 SMSA (*Size, Morphology, Site and Access*).[68] Es sospita invasió submucosa superficial si patró Kudo Vi, i profunda si Kudo Vn o NICE tipus 3 amb ulceració, zona excavada o depressió marcada.
RME, resecció mucosa endoscòpica; DSE, dissecció submucosa endoscòpica.
(Adaptat de Ferlitsch M, et al. Endoscopy 2017;49:270-297).[67]

El Grupo Español de Resección Mucosa Endoscópica de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva proposa un algorisme terapèutic segons la morfologia del pòlip, histologia i la mida (v. Annexos, **Taula A.4**).[69]

La polipectomia amb nansa calenta o la RME amb injecció submucosa tant en bloc com la resecció en fragments amb la nansa és la terapèutica més adequada per la majoria dels pòlips colorectals no malignes. No obstant, la resecció fragmentada o també anomenada *piecemeal EMR* de lesions grans s'associa sovint a una resecció incompleta[70] i a una recurrència als 3-6 mesos del 20% aproximat.[71,72] Tot i així, la recurrència sol ser de mida petita i la majoria de casos (més del 90%) es tracta endoscòpicament després d'una colonoscòpia de vigilància.[73]

Diverses guies de pràctica clínica com la guia de la societat Europea d'Endoscòpia Digestiva (ESGE) de l'any 2013[74], el Pla Estratègic de neoplàsia colorectal de la Societat Catalana de Digestologia (SCD) de l'any 2016[75] i la recent espanyola de l'Asociación Española de Gastroenterología (AEG) actualitzada l'any 2018,[76] proposen una vigilància postpolipectomia en funció de les troballes. Si la lesió presenta signes d'invasió a submucosa (pT1) és necessari derivar el pacient a la consulta d'alt risc per decidir seguiment endoscòpic o cirurgia si presenta criteris de mal pronòstic. En el cas d'una RME en fragments de lesions grans, una resecció incompleta o una colonoscòpia incompleta per mala preparació és necessari una colonoscòpia dins els 6 mesos. A més, en el cas de la polipectomia fragmentada de lesions grans es recomana una revisió endoscòpica dins els 6 mesos i a l'any per avaluar la cicatriu de polipectomia i la presa de biòpsies. Si l'exploració ha estat completa, la vigilància dependrà del número, mida i la histologia dels pòlips. Es considera de risc baix si 1-2 adenomes de < 10 mm amb displàsia de baix grau. En aquests casos, es recomana retornar al programa de cribratge poblacional o bé colonoscòpia a 10 anys. En el cas de risc alt (≥ 3 adenomes, o histologia vellosa, o displàsia alt grau, o mida ≥ 10 mm) es recomana una colonoscòpia als 3 anys. Si ≥ 10 adenomes, es recomana derivar els pacients a consell genètic i realitzar una colonoscòpia precoç abans dels 3 anys.

2.3 Pòlips serrats

Els pòlips serrats del còlon es caracteritzen per tenir una estructura histològica de l'epiteli serrada o de vores dentades en "dents de serra" o "estrellades".[77,78] Antigament tots els pòlips serrats es consideraven hiperplàstics i benignes però actualment s'ha demostrat que un subgrup de lesions serrades presenten potencial de malignitat i són l'origen del 30% de tots els CCR esporàdics.[79,80] Des de l'any 2010, la WHO classifica els pòlips serrats en tres subtipus: pòlip hiperplàstic, adenoma o pòlip serrat sèssil i adenoma serrat tradicional.[81] En la recent cinquena edició, publicada al juny de 2019,[82] a més d'un millor coneixement de la via serrada, anomena lesió serrada sèssil i no recomana l'ús de la terminologia pòlip serrat sèssil o adenoma serrat sèssil, acceptats habitualment per l'acrònim 'SSA/P' en la literatura anglosaxona,[39] ja que no totes les lesions contenen displàsia citològica o tenen forma polipoide.[83]

2.3.1 Classificació

Segons la nova classificació de la WHO de 2019,[82] els pòlips serrats es distingeixen en els següents subtipus: pòlip hiperplàstic, que engloba el pòlip hiperplàstic tipus microvesicular i el pòlip hiperplàstic tipus cèl·lules caliciformes enriquides; lesió serrada sèssil; lesió serrada sèssil amb displàsia; adenoma serrat tradicional i adenoma serrat no classificat.

A la **Taula A.5** (v. Annexos) es descriuen les característiques histològiques, moleculars i endoscòpiques dels pòlips serrats.

Pòlip hiperplàstic

Els pòlips hiperplàstics (HP, *Hyperplastic polyp*) presenten les criptes allargades i d'aspecte serrat predominantment en la part superior de la cripta. La zona de proliferació es troba de forma uniforme en la porció basal de les criptes i els nuclis són petits i localitzats en la base.

Solen ser benignes quan són diminuts (inferiors a 5 mm), discretament elevats de la mucosa i es localitzen majoritàriament a còlon distal i recte.[84] Són els pòlips serrats més freqüents (85% aproximadament).[85] La imatge endoscòpica mostra lesions llises, simètriques, de coloració pàl·lida i en endoscopis de magnificació mostren un patró superficial de criptes tipus Kudo II.

Es subdivideixen histològicament, segons les característiques del revestiment de l'epiteli, en microvesicular (MVHP, *Microvesicular hyperplastic polyp*), per la presència de petites gotes de mucina i d'aspecte serrat més marcat en els dos terços superiors de la cripta i en tipus cèl·lules caliciformes enriquides (GCHP, *Globet cell-rich hyperplastic polyp*), que es caracteritzen gairebé exclusivament per cèl·lules caliciformes, amb criptes allargades i poc serrades. Els MVHP es consideren precursors de la lesió serrada sèssil quan mostren mutació del gen *BRAF* i posterior metilació de les illes CpG. En canvi, els GCHP es consideren precursors de l'adenoma serrat tradicional a partir de mutacions del gen *KRAS*.

Lesió serrada sèssil

Les lesions serrades sèssils (SSL, *Sessile serrated lesion*) es distingeixen dels HP per la distorsió de les criptes, la zona de proliferació migra al lloc de la cripta causant desorganització i dilatació de l'arquitectura en el terç basal, donant l'aspecte de criptes en forma de "T" invertida, forma de "L", de "bota" o "d'àncora".[86] En la definició, es recomana la presència d'almenys una cripta serrada distorsionada, dilatada i/o ramificada horitzontalment inequívoca, particularment si s'associa a maduració invertida.[84,87]

La imatge endoscòpica mostra lesions planes o discretament elevades, habitualment més grans de 5 mm, localitzades predominantment a còlon dret,[88] llises i de marges irregulars o poc definits, de coloració pàl·lida, recobertes de moc i les vores amb restes fecaloides.[89,90] En endoscopis de magnificació, s'observen unes criptes més rodones i àmplies, que dona lloc al patró modificat de Kudo tipus II-O (*type II open-shape*), que és específic però poc sensible per

detectar SSL i altament associats a mutació *BRAF* i fenotip metilador d'illes CpG (CIMP).[59]

Lesió serrada sèssil amb displàsia

Les lesions serrades sèssils amb displàsia (SSLD, *Sessile serrated lesion with dysplasia*) són SSL que presenten focus de displàsia similar a l'adenoma convencional (tubular o tubulovellós), que inclou aglomeració de criptes, ramificacions complexes i cribiformes i un aspecte serrat en excés o per defecte en comparació a la resta de SSL. La progressió d'una lesió serrada sèssil a displàsia ocorre entre un 4% i 8% aproximadament.[91] La pèrdua d'expressió de MLH1 pot ajudar en casos de dubte quan els canvis displàstics són subtils, ja que no tots els patrons de displàsia presenten pèrdua MLH1.[92] Degut a aquest fet i a la heterogeneïtat dels múltiples canvis morfològics de displàsia que mostren les SSLD, com és la "displàsia serrada" —patró poc freqüent però amb expressió MLH1—, no es recomana estratificar la displàsia en alt o baix grau ja que pot ser difícil i no reproduïble.[82,84]

En un estudi prospectiu multicèntric de resecció endoscòpica de SSL majors de 20 mm, el 32,4% foren SSLD. Els factors de risc que s'associen a la displàsia en la lesió serrada foren l'edat del pacient, la mida de la lesió serrada, un patró de criptes semblant a l'adenoma en el component displàstic (tipus Kudo III, IV o V) i a qualsevol component nodular o sèssil (0-Is) dins la lesió serrada que és predominantment plana (0-IIa).[93]

Adenoma serrat tradicional

Els adenomes serrats tradicionals (TSA, *Traditional serrated adenoma*) mostren una configuració tubulovellosa o vellosa ("filiforme") amb criptes serrades en forma "esquerdada" (*slit-like serration*), sovint amb formació de criptes ectòpiques orientades fora de la base de les criptes i la muscularis mucosa.[94] Els nuclis són allargats, amb estratificació nuclear i citoplasma eosinofílic que es

considera displàsia. A nivell molecular, presenten mutacions *KRAS* i menys freqüent mutacions *BRAF* com les SSL, pel que es consideren lesions semblants als adenomes clàssics.[85]

Solen ser lesions polipoides, localitzades a còlon distal i que són fàcilment detectables per endoscòpia. Presenten característiques macroscòpiques com imatge en forma de "pinya" (*pinecone-like appearance*) o formació elevada en "doble-pis" (*two-tier raised appearance*),[95,96] però l'aspecte és similar a un adenoma convencional i el patró de criptes de Kudo és variat (tipus II, IIIs, IIIL, IV).[97]

Adenoma serrat no classificat

La WHO considera aquest subtipus per alguns pòlips amb displàsia i amb arquitectura serrada que són difícils de classificar tant per SSLD com TSA. A més, s'inclou en aquest grup l'adenoma tubulovellós serrat, recentment descrit.[98]

2.3.2 Epidemiologia

Estudis poblacionals estimen fins gairebé un 40% dels pacients adults presenten almenys un pòlip serrat.[99] De tots els pòlips serrats, els més freqüents són els HP (70-90%), les SSL representen el 10-25% i els TSA el 1%.[85,100–102]

La prevalença de les SSL s'estima entre el 2% i el 14% en pacients de risc mig de càncer colorectal.[100–103] No obstant, la detecció de les lesions serrades i els pòlips hiperplàstics varia significativament entre endoscopistes —en relació a la proporció de detecció d'adenomes—, el motiu d'indicació de la colonoscòpia —major risc en pacients amb antecedents familiars de CCR i colonoscòpia de vigilància— i per diferències de criteris en la classificació de les SSL per part dels patòlegs.[100,103]

En una revisió sistemàtica i metaanàlisi, els factors de risc que s'associen de manera significativa amb els pòlips serrats són el tabac, la ingesta d'alcohol, l'obesitat i la ingesta elevada de greix o carn vermella. De manera directa, el tabac

i l'alcohol s'associen específicament més amb les lesions serrades sèssils respecte als pòlips serrats en general. D'altra banda, els factors que disminueixen el risc són la ingesta d'antiinflamatoris no esteroïdals, l'aspirina, la ingesta elevada de folat i, en menor mesura, el calci i la fibra.[104]

2.3.3 Patogènesi

La via de la neoplàsia serrada, a diferència de la seqüencia clàssica adenoma-carcinoma,[45] involucra una seqüència d'alteracions genètiques i epigenètiques que donen lloc al desenvolupament de carcinomes esporàdics amb hipermetilació amb o sense inestabilitat de microsatèl·lits. Aproximadament un terç de tots els carcinomes colorectals creixen a través de lesions serrades.[84]

Es creu que a l'inici del desenvolupament dels pòlips serrats es produeixen alteracions genètiques que comporten mutacions en la via de la proteïna-cinasa activada per mitogen, anomenada via MAPK/ERK (coneguda també com la via RAS-RAF-MEK-ERK), que regula processos vitals de les cèl·lules controlant la proliferació, diferenciació i supervivència.[105] Les mutacions en l'oncogen *BRAF* predominen en el cas del MVHP, la SSL i alguns TSA, per contra, mutacions en l'oncogen *KRAS* predominen en el cas del GCHP i el TSA. Ambdues mutacions donen lloc a la divisió incontrolada cel·lular que contribueix al procés de neoplàsia i són mutualment exclusives al formar part de la mateixa via (v. **Figura 6**).[82]

El desenvolupament de displàsia i el carcinoma invasiu de la SSL s'associa a metilació excessiva o hipermetilació de les illes CpG —les regions del promotor, que codifiquen gairebé la meitat del genoma humà, presenten freqüentment seqüències de parelles de nucleòtids Citosina i Guanina enllaçades per un grup fosfat "p"—,[106] que dona lloc al fenotip metilador d'illes CpG (CIMP) silenciant l'expressió de gens supressors de tumors.[107,108]

La metilació del promotor en el gen supressor *MLH1* és un pas crític que ocorre en el 75% de les SSL amb displàsia, resultant en un dèficit en la reparació dels desajustos del DNA o deficiència en MMR (*mismatch repair*), fenotip conegut com inestabilitat de microsatèl·lits. La resta del 25% dels SSLD són competents

en la reparació dels desajustos i sovint contenen mutacions en el gen supressor *TP53*. Alteracions en la via de senyalització WNT també ocorren en la transició de lesió serrada sèssil a displàsia i carcinoma.

El període de temps d'evolució entre la SSL a la SSLD, estimat en base a la mitjana d'edat d'aparició, és de 17 anys —de 12 anys quan les lesions presenten estabilitat de microsatèl·lits—, però l'edat és similar quan es compara SSLD i lesions serrades amb càncer, indicant que la progressió de SSLD a carcinoma és ràpida.[108]

Els TSA mostren algunes diferències amb SSL, com mutacions descrites en els dos oncogens. La mutació *KRAS* dels TSA que progressen, s'associa a nivells baixos CIMP, mutació *TP53* i competència MMR. En canvi, la mutació *BRAF*, amb pitjor pronòstic, s'associa a CIMP i progressa a carcinoma *BRAF* mutat amb competència MMR.[79]

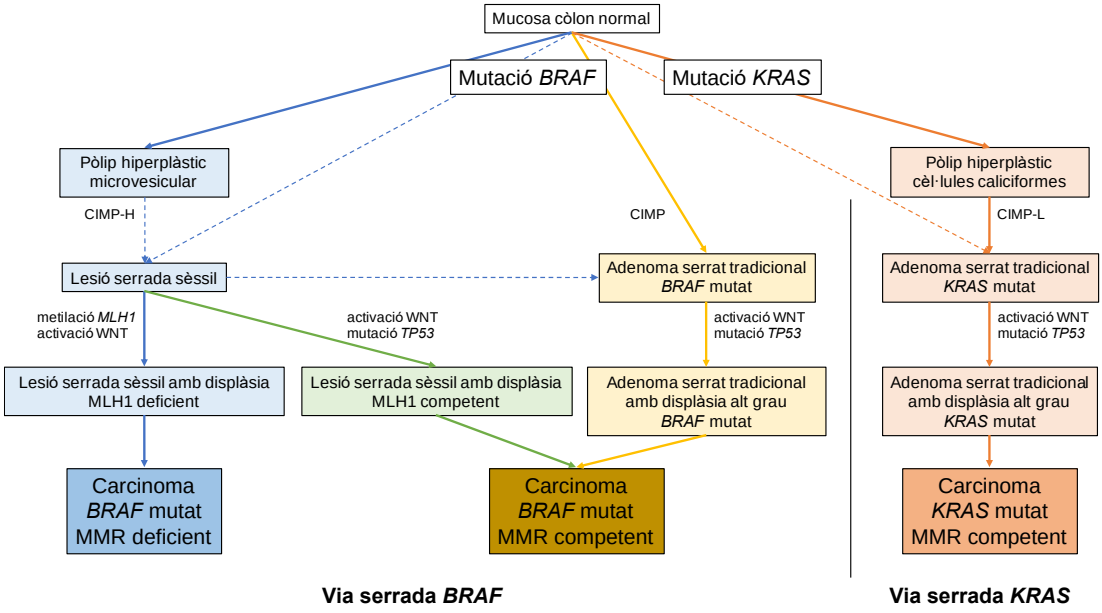


Figura 6 Carcinogènesi de la via serrada

La via serrada que involucra la mutació de l'oncogen *BRAF* és pas inicial de la lesió serrada sèssil a partir del pòlip hiperplàstic microvesicular o bé directament. La metilació de *MLH1* a través del fenotip metilador d'illes CpG elevat (CIMP-H) és la responsable de la displàsia amb inestabilitat de microsatèl·lits, que dona lloc al carcinoma *BRAF* mutat, MMR deficient. La mutació del gen supressor *TP53*, més freqüent en estabilitat de microsatèl·lits, dona lloc al carcinoma *BRAF* mutat, MMR competent. La via serrada de l'oncogen *KRAS* i nivells baixos CpG (CIMP-L) són precursors de l'adenoma serrat tradicional, a partir del pòlip hiperplàstic de cèl·lules caliciformes o bé directament, però també a partir de la via serrada *BRAF*. Alteracions en la via de senyalització WNT ocorren en la transició de la lesió serrada sèssil a displàsia i carcinoma. Les línies discontínues són possibles vies de progressió no demostrades. (Font: WHO, 2019)[82]

2.3.4 Síndrome de poliposi serrada

La síndrome de poliposi serrada (SPS) és la poliposi colorectal més freqüent, que s'associa a un elevat risc de CCR i que es considera com una síndrome de poliposi hereditària tot i que no s'ha identificat un defecte genètic específic de la malaltia.[109]

A l'any 2010 la WHO va definir la SPS si compleix un o més dels següents tres criteris clínics: (1) La presència d'almenys 5 pòlips serrats proximals a còlon sigmoide amb 2 o més d'aquests majors de 10 mm; (2) Qualsevol pòlip serrat proximal a còlon sigmoide en un individu amb un parentiu de primer grau amb poliposi serrada, i/o (3) Més de 20 pòlips serrats de qualsevol mida distribuïts per tot el còlon.[81] En la nova revisió de la WHO de 2019, solament es defineixen dos criteris i s'elimina el criteri 2 que relaciona algun parentiu de primer grau amb poliposi serrada donada la poca freqüència de casos familiars en pacients amb SPS. A més, s'inclou el còlon sigmoide en ambdós criteris (v. **Taula 3**).[110]

En una revisió sistemàtica, la prevalença de SPS, en població de cribratge amb test en sang oculta en femta positiva, és del 0,34%-0,66% i del 0,09% en colonoscòpia de cribratge oportunista.[111] Aquesta proporció és superior, en un estudi de cinc cohorts europees, quan es comptabilitza globalment la colonoscòpia diagnòstica i la de seguiment, del 0,8% en colonoscòpia de cribratge amb test en sang oculta en femta positiva i del 0,4% en la colonoscòpia de cribratge oportunista.[112]

Estudis previs han mostrat un risc acumulat de CCR a 5 anys del 7%, sota vigilància endoscòpica,[113] i un augment en el risc de CCR en familiars de primer grau de pacients amb SPS.[114] Posteriorment, dos estudis multicèntrics de cohorts holandès-britànic i espanyol de pacients amb SPS seguits amb endoscòpia intensiva han demostrat un menor risc absolut estimat de CCR a 5 anys del 1,5% i 1,9%, respectivament.[115,116] Aquests resultats indiquen que en pacients amb SPS sense CCR, la detecció precoç i el tractament dels pòlips serrats en centres dedicats és crucial per tal de disminuir el risc de CCR i alhora assegurar que la vigilància per colonoscòpia sigui factible.[117]

La recent guia de la ESGE de síndromes de poliposi, en referència a la SPS, recomana la resecció endoscòpica de tots els pòlips ≥ 5 mm i de tots els pòlips de qualsevol mida però amb sospita òptica de displàsia, en individus amb SPS abans —fase de colonoscòpia d'aclariment— i després d'entrar en la vigilància endoscòpica. Recomana una vigilància a l'any després d'una colonoscòpia amb ≥ 1 pòlip avançat[1] o ≥ 5 pòlips clínicament rellevants no avançats[2], i una vigilància als dos anys en aquells individus amb pòlips no avançats o menys de 5 pòlips clínicament rellevants no avançats (v. Annexos, **Taula A.6**). A més, recomana als familiars de primer grau dels pacients amb SPS la colonoscòpia de cribratge de CCR als 45 anys i de vigilància cada 5 anys o en funció dels pòlips detectats.[118]

Taula 3 Criteris clínics diagnòstic poliposi serrada (WHO 2019)

Criteris	Definicions
Criteri 1	≥ 5 lesions serrades/pòlips proximals al recte, tots de mida ≥ 5 mm, amb ≥ 2 de mida ≥ 10 mm
Criteri 2	> 20 lesions serrades/pòlips de qualsevol mida distribuïts per tot el còlon, amb ≥ 5 proximals al recte

- Qualsevol subtipus histològic de lesió serrada/pòlip (pòlip hiperplàstic, lesió serrada sèssil amb o sense displàsia, adenoma serrat tradicional, i adenoma serrat no classificat) s'inclou en el recompte final de pòlips.
- El recompte de pòlips és acumulatiu per les múltiples colonoscòpies.

(Font: WHO, 2019)[110]

2.3.5 Detecció i resecció

Les lesions serrades tenen una aparença endoscòpica diferent, solen ser lesions subtils, planes o sèssils i localitzades a còlon dret, fet que les fa més difícils de detectar que els adenomes convencionals.[90] Existeix variabilitat en la detecció de pòlips serrats entre endoscopistes, en relació a una preparació

[1] Pòlip avançat: adenoma (tubulo)vellós, adenoma amb displàsia alt grau, adenoma ≥ 10 mm, adenoma serrat tradicional, lesió serrada amb displàsia, lesió serrada ≥ 10 mm.

[2] Pòlip clínicament rellevant no avançat: pòlip adenoma o serrat que no compleix criteri de pòlip avançat, amb l'excepció de pòlips hiperplàstics < 5 mm (els quals es poden deixar in situ).

adequada del còlon, el temps de retirada, la proporció d'intubació al cec i la tècnica de polipectomia.[84,99] Estudis en colonoscòpia en tàndem demostren que fins un 31% de les lesions serrades es perden durant la colonoscòpia convencional, i això és especialment rellevant en condicions d'alt risc com és la SPS.[119]

La guia de l'ESGE en relació al paper de la imatge endoscòpica avançada en la detecció de neoplàsia colorectal, recomana l'ús de la cromoendoscòpia convencional o virtual en la detecció i seguiment de pacients amb SPS però amb nivell d'evidència baix.[49]

En una revisió sistemàtica i metaanàlisi de 13 estudis que avalua el diagnòstic de lesions serrades sèssils, en vàries modalitats d'endoscòpia d'imatge avançada, mostra una elevada heterogeneïtat entre els diferents estudis. No obstant, NBI és la que presenta millor precisió diagnòstica, sobretot en estudis de NBI amb magnificació amb una sensibilitat del 0,80 i una especificitat del 0,75. Quan es compara NBI i llum blanca, NBI mostra una millor sensibilitat (0,89 *vs.* 0,75) i especificitat (0,96 *vs.* 0,79).[120]

Per millorar la identificació endoscòpica de les lesions serrades es va crear la classificació WASP (*Workgroup Serrated Polyps and Polyposis*) a partir de la classificació NICE per distingir el tipus 1 (pòlip hiperplàstic) i tipus 2 (adenoma) de la lesió serrada sèssil, si presenta almenys dos dels quatre criteris:[121] (1) superfície en forma de núvol (*cloud-like surface*), (2) marges poc definits, (3) forma irregular i (4) punts negres dins les criptes. L'estudi demostra que la precisió del diagnòstic òptic amb alta confiança per una lesió serrada sèssil augmenta de 0,83 a 0,93 i es manté als sis mesos a 0,91 (IC 95%: 0,88 a 0,94).[122] No obstant, es requereix validació en estudis prospectius en vida real abans d'aplicar el seu ús en la pràctica diària.[123]

La utilitat de NBI en la vigilància de SPS s'ha investigat en dos estudis creuats i aleatoritzats holandesos. En el primer estudi unicèntric realitzat a 22 pacients per un únic endoscopista, demostra menor proporció de pòlips perduts amb NBI quan es compara amb llum blanca d'alta definició: 10% *vs.* 36%,

respectivament (OR 0,21; IC95%: 0,09 a 0,45).[124] No obstant, en el segon estudi multicèntric realitzat a 51 pacients, no demostra diferències però sí una tendència a una menor proporció de pòlips perduts, a expenses de pòlips hiperplàstics i no a lesions serrades sèssils, amb NBI respecte llum blanca d'alta definició (20% *vs.* 29%, respectivament; P=0,065).[125]

Recentment, un estudi controlat aleatoritzat i multicèntric espanyol ha avaluat l'ús de la cromoendoscòpia convencional amb carmí d'indi en la detecció de pòlips de còlon a 86 pacients amb SPS. L'estudi ha demostrat una proporció significativament elevada de pòlips detectats amb cromoendoscòpia respecte llum blanca d'alta definició (39% *vs.* 22%; P<0,001), de lesions serrades (40% *vs.* 21%; P<0,001), de lesions serrades proximals a còlon sigmoide (40% *vs.* 24%; P=0,001) i de lesions serrades majors de 5 mm proximals a còlon sigmoide (37% *vs.* 18%; P=0,013). Malgrat que la majoria de pòlips detectats són petits, es podria considerar el seu ús en la vigilància de SPS però valorant la incomoditat de la tècnica.[126]

A més a més, en un estudi controlat, aleatoritzat i multicèntric espanyol realitzat a 122 pacients amb SPS durant la vigilància, demostra que l'ús del dispositiu Endocuff® (caputxó de vuit extremitats elàstiques col·locat a la punta de l'endoscopi i que aplana les haustres per millorar la detecció de lesions) no és superior respecte llum blanca d'alta definició en la detecció global de lesions serrades per pacient (5,8 *vs.* 5,0; P=0,36), lesions serrades sèssils (2,5 *vs.* 2,0; P=0,54) i adenomes (0,9 *vs.* 0,5; P=0,12).[127]

La guia ESGE no especifica una tècnica de resecció diferent a l'adenoma per les lesions serrades i les indicacions segons la mida de la lesió són similars.[67] Les lesions petites de mida inferior a 10 mm són ideals per polipectomia amb nansa freda. Les lesions intermèdies de 10 a 20 mm es poden resecar tant per polipectomia nansa calenta com per resecció mucosa endoscòpica. Tot i que per evitar els riscs associats a la diatèrmia com el sagnat, la perforació o la síndrome postpolipectomia, i el fet que les lesions serrades sèssils solen ser superficials i no

presentar habitualment fibrosi a la submucosa, alguns autors suggereixen la polipectomia amb nansa freda en fragments.[123] També s'ha descrit la tècnica de resecció mucosa endoscòpica amb nansa freda (elevació del pòlip amb sèrum fisiològic i resecció amb nansa sense diatèrmia) per lesions serrades majors de 10 mm amb un baix risc d'hemorràgia.[128] En una revisió sistemàtica i anàlisi agrupat de 8 estudis de polipectomia amb nansa freda de lesions majors de 10 mm s'observa un baix risc d'esdeveniments adversos i una menor recurrència en lesions serrades.[129] Les lesions grans de més de 20 mm es resequen habitualment per resecció mucosa endoscòpica, en bloc o en fragments quan són majors de 25 mm. La resecció mucosa endoscòpica de lesions serrades grans és una tècnica segura, fàcil i amb una proporció baixa de recurrència en endoscopistes experts si es compara amb adenomes als 24 mesos de seguiment (7% *vs.* 28,4%, respectivament).[130] No obstant, la resecció incompleta varia fins a tres cops entre endoscopistes especialment en lesions de mida gran i la histologia serrada respecte adenoma (31,0% *vs.* 7,2%).[70]

Si el control endoscòpic de les múltiples lesions en la poliposi serrada no és factible, la cirurgia està indicada per poliposi. Els procediments habituals són la hemicolectomia dreta ampliada o colectomia subtotal. La vigilància endoscòpica anual del còlon i/o recte romanent està indicada.[131]

Segons les guies clíniques es recomana un seguiment estret en funció de la histologia, la mida i el nombre de lesions serrades extirpades en la colonoscòpia basal (v. Annexos **Taula A.6**).[76,84,118,132–134]

3 HIPÒTESI

Les tècniques d'endoscòpia avançada, entenent com l'ús i aplicabilitat de la cromoendoscòpia virtual mitjançant Narrow-Band Imaging (NBI), poden suposar una milloria en la pràctica clínica diària en el reconeixement, maneig i seguiment de dues poblacions amb pòlips de còlon i elevat risc de càncer colorectal.

4 OBJECTIUS

OBJECTIU GENERAL

Avaluar la utilitat de la cromoendoscòpia virtual mitjançant NBI respecte llum blanca en la detecció de teixit residual de la polipectomia resecada en fragments i en la detecció de pòlips serrats en pacients amb pòlips serrats rellevants però sense criteris de SPS.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

1. Avaluar l'eficàcia de NBI respecte llum blanca en detectar neoplàsia residual en la cicatriu d'una polipectomia resecada en fragments, amb l'anàlisi histològic com a referència.

2. Avaluar el percentatge i tipus de teixit residual que es detecta en la cicatriu d'una polipectomia resecada en fragments.

3. Valorar l'eficàcia de NBI i llum blanca en la detecció de pòlips serrats i comparar el nombre de lesions perdudes després d'aplicar NBI o llum blanca, entenent com el nombre de pòlips detectats en la segona retirada respecte el nombre de pòlips trobats en les dues retirades.

4. Avaluar el número de pacients amb pòlips serrats rellevants que serien reclassificats com a síndrome poliposi serrada després d'una colonoscòpia programada.

5 MATERIAL I MÈTODES

5.1 Estudi 1

Disseny de l'estudi

Es va realitzar un estudi observacional a la unitat d'endoscòpia digestiva del servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital del Mar, Barcelona, entre els mesos de maig de 2015 a maig de 2016 en el que es comparava la precisió diagnòstica de NBI i llum blanca d'alta definició en la detecció de teixit residual neoplàsic després d'una polipectomia de còlon resecada en fragments.

El protocol de l'estudi va seguir les directrius nacionals i internacionals (codi deontològic, Declaració de Hèlsinki de 1975). A més de garantir els principis bàsics recollits en la Llei 41/2002 i la normativa legal sobre la confidencialitat de les dades segons la *Llei Orgànica 15/1999 de Protecció de Dades de caràcter personal* (LOPD). Fou aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) del Parc de Salut MAR el 21 d'abril de 2015 (2015/6152/I) i va ser registrat a la base de dades online d'estudis clínics a Clinicaltrials.gov (estudi **CROMOPIE**, reg: NCT02448693) (v. Annexos **11.1**). El consentiment informat es va recollir de tots els pacients inclosos a l'estudi (v. Annexos **11.2**).

Població de l'estudi

Es van seleccionar de la base de dades electrònica de la unitat d'endoscòpia digestiva de l'Hospital del Mar de manera consecutiva pacients d'edat superior a 18 anys que s'havien realitzat en els últims dotze mesos una colonoscòpia amb la resecció fragmentada d'un o més pòlip sèssil o pla, independentment de la mida de la lesió però major de 10 mm. Totes les colonoscòpies basals foren realitzades per gastroenteròlegs o endoscopistes experts de la mateixa unitat. Els pacients foren exclosos de l'estudi si es diagnosticava un càncer colorectal a la colonoscòpia basal, si no es presentaven

a la colonoscòpia de seguiment o no firmaven el consentiment informat, si presentaven un risc elevat de complicacions degut a la sedació —incloent pacients amb comorbiditat elevada (ASA IV o superior de l'escala *American Society of Anesthesiologists*)—, o una preparació del còlon inadequada definida per una puntuació de l'escala de Boston ≤ 1 punts en qualsevol dels tres trams (còlon dret, transvers o esquerre).[135]

Procediment

Les colonoscòpies de seguiment foren realitzades per cinc endoscopistes experts (experiència de més de 4000 colonoscòpies) usant endoscopis d'alta definició amb NBI (EVIS EXERA III CV-190; Olympus Inc., Tòquio, Japó).[136] Totes les colonoscòpies compliren els estàndards de qualitat (intubació cecal, adequada preparació del còlon i temps de retirada). Tots els pacients van rebre solució evacuant basada en polietilenglicol de 4 litres distribuïda en dues preses (*split-dose*) la nit anterior i la matinada del procediment. El nivell de consciència fou assistida per infermeria capacitada en sedació profunda amb propofol únicament o una combinació de midazolam i fentanil a discreció de l'endoscopista. En casos individuals foren realitzats sota la supervisió directe d'un equip d'Anestèsia.

Cada procediment fou realitzat pel mateix endoscopista. L'aleatorització es realitzava abans de l'inici del procediment. L'ocultació de l'assignació de la primera tècnica fou generada electrònicament pel servei d'estadística biomèdica de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. A més, tres patòlegs del servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar, amb dedicació especial a la patologia del còlon, foren emmascarats del protocol d'estudi en relació a les mostres rebudes per avaluació de la cicatriu de polipectomia.

La inspecció del còlon es realitzava amb llum blanca durant la retirada. A la proximitat de la cicatriu o cicatrius en cas de multiplicitat, llum blanca (WLE) i NBI eren aplicats una després de l'altre (WLE — NBI o NBI — WLE) segons l'aleatorització assignada. Si NBI era la primera tècnica a usar, s'activava just

abans de localitzar la cicatriu, evitant tot el possible, detectar i avaluar la lesió amb llum blanca (v. **Figura 7**).

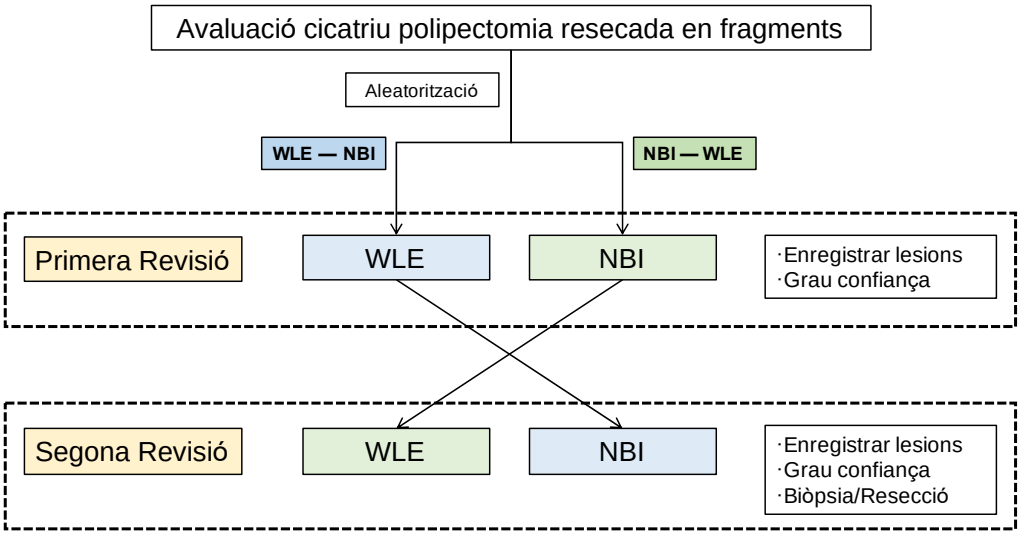


Figura 7 Diagrama protocol (Estudi 1)

L'avaluació de la cicatriu de polipectomia resecada prèviament en fragments s'aleatoritza a dues revisions seqüencials WLE — NBI o NBI — WLE. La predicció de teixit residual de les lesions sospitoses ve donada per l'endoscopista amb un grau de confiança: Positiu o Negatiu. WLE, *White Light Endoscopy* (llum blanca d'alta definició); NBI, *Narrow-Band Imaging.*

En la primera revisió de la cicatriu, qualsevol lesió macroscòpicament sospitosa o davant la presència d'alguna nodularitat (considerat com punt d'avaluació) se l'assignava un nivell de confiança i es registrava en el full de recollida de dades per part de l'endoscopista (v. Annexos **11.3**). El nivell de confiança representava una predicció de la neoplàsia residual categoritzat en positiu: alt nivell de confiança per diagnòstic de certesa o negatiu: baix nivell de confiança o cicatriu d'aspecte normal. La morfologia de cada punt d'avaluació es descrivia com pla-elevat o nodular. La neoplàsia residual es va definir com qualsevol adenoma o lesió serrada que es confirmava posteriorment a l'anàlisi histopatològic. Després de la primera avaluació, l'endoscopista canviava a la segona tècnica endoscòpica i revisava la cicatriu de polipectomia un altre cop.

Qualsevol lesió sospitosa o detectada de nou es classificava donant una predicció amb un nivell de confiança i s'enregistrava separadament de la primera revisió en el full de recollida de dades. Per aquelles irregularitats sospitoses de nou i considerades com positives, però prèviament no detectades, la primera revisió es considerava com negativa. Després de les dues avaluacions, tots els punts d'avaluació foren extirpats (fins un màxim de tres punts diferents), incloent l'obtenció de biòpsies d'una cicatriu aparentment normal. Si les lesions detectades eren més grans de 5 mm, l'endoscopista podia usar qualsevol tractament endoscòpic per destruir el teixit residual ja sigui amb nansa freda, nansa calenta, resecció mucosa endoscòpica o coagulació amb argó plasma. La resta del còlon s'explorava de forma convencional amb llum blanca.

Les dades de la colonoscòpia basal inclogueren: mida de la lesió i localització, classificació morfològica de Paris,[41] classificació NICE,[63] histologia, classificació ASA, ús de clips hemostàtics, ús de tatuatge endoscòpic per marcatge, número de fragments resecats en la resecció mucosa endoscòpica (categoritzat com 2 a 5 o més de 5 fragments),[137] els endoscopistes que realitzaven la resecció mucosa endoscòpica en fragments i la mediana de temps entre la colonoscòpia basal i la colonoscòpia d'estudi.

Anàlisi estadístic

Totes les dades foren recollides de manera prospectiva i registrades en una base de dades informàtica. Les variables contínues de distribució normal foren comparades amb la prova t de Student i amb la prova de Mann-Whitney com a prova no paramètrica. Les variables categòriques foren comparades usant la prova de khi quadrat o el test exacte de Fisher. La precisió de cada tècnica en detectar neoplàsia residual fou avaluada de manera global per a cada cicatriu. Els anàlisis de la corba ROC (Receiver operating characteristic) es realitzaren per determinar la relació entre la sensibilitat i la especificitat de NBI i WLE. El test estadístic Kappa es va aplicar per avaluar la concordança interobservador entre endoscopistes per a cada tècnica amb la histologia. Els punts de tall dels valors

de Kappa es defineixen segons Landis i Koch[138] en: 0,0 concordança no superior a la casualitat; 0,01-0,2 lleugera, 0,21-0,4 favorable; 0,41-0,6 moderada; 0,61-0,8 substancial i 0,81-1,0 concordança gairebé perfecta. Els valors de P <0,05 es consideraven estadísticament significatius. Els anàlisis foren realitzats amb el paquet estadístic STATA/IC versió 13.1 (StataCorp, College Station, TX, United States).

En base a estudis previs,[139] ens proposàvem millorar la sensibilitat de NBI en detectar teixit residual després d'una resecció mucosa endoscòpica en fragments o *piecemeal* (WLE *vs.* NBI) del 70% al 85%. Per assolir aquest objectiu es va determinar que es requeria una mostra de 120 lesions (60 per cada grup) amb una potència del 80% per detectar una diferència amb un risc alfa = 0,05.

5.2 Estudi 2

Disseny de l'estudi

Es va realitzar un assaig clínic creuat i aleatoritzat a la unitat d'endoscòpia digestiva del servei d'Aparell digestiu de l'Hospital del Mar, Barcelona, entre els mesos de març de 2015 i abril de 2016 en el que es comparava NBI respecte la llum blanca d'alta definició en la detecció de lesions serrades en pacients amb lesions serrades resecades prèviament que no complien criteris de SPS.

El protocol de l'estudi va seguir les directrius nacionals i internacionals (codi deontològic, Declaració de Hèlsinki de 1975). A més de garantir els principis bàsics recollits en la Llei 41/2002 i la normativa legal sobre la confidencialitat de les dades segons la LOPD 15/1999. Fou aprovat pel CEIC del Parc de Salut MAR el 6 de febrer de 2015 (2014/5964/I) i es va registrar a Clinicaltrials.gov (estudi **CROMOSER**, reg: NCT02406547) (v. Annexos **11.1**). El consentiment informat es va recollir de tots els pacients inclosos a l'estudi (v. Annexos **11.2**). L'estudi es va adherir a la guia CONSORT 2010 d'assajos clínics.[140]

Població de l'estudi

Es van seleccionar de manera consecutiva de la base de dades electrònica de la unitat d'endoscòpia digestiva de l'Hospital del Mar, pacients que s'havien realitzat una colonoscòpia completa en els últims dotze mesos amb una de les següents troballes: ≥ 1 pòlip serrat proximal a còlon sigmoide major o igual a 10 mm, o ≥ 3 pòlips serrats proximals a còlon sigmoide majors de 5 mm. Tots els pòlips detectats en la colonoscòpia basal foren resecats completament. Es va usar la terminologia anglesa, basada en els criteris de la WHO, per definir lesions serrades, incloent els pòlips hiperplàstics (HP), les lesions serrades sèssils (SSL) amb o sense displàsia, l'adenoma serrat tradicional (TSA) i el pòlip mixt.[141]

Els pacients foren exclosos de l'estudi si: (1) es diagnosticava un càncer colorectal a la colonoscòpia basal; (2) si no es presentaven a la colonoscòpia de

seguiment o no firmaven el consentiment informat; (3) si presentaven un risc elevat de complicacions degut a la sedació —incloent pacients amb comorbiditat elevada (ASA IV o superior)—, i (4) si presentaven una preparació del còlon inadequada definida per una puntuació de l'escala de Boston 0 o 1 punts en qualsevol dels tres trams (còlon dret, transvers o esquerre).[135,142]

Procediment i aleatorització

Els pacients foren avaluats pel mateix endoscopista mitjançant colonoscòpia en tàndem. Això significa que es realitzaven dos procediments en el mateix acte, en aquest cas, dues retirades des del cec fins a còlon sigmoide usant les dues tècniques (NBI o WLE) de manera consecutiva. La primera introducció de l'endoscopi fins a la intubació cecal es realitzava amb llum blanca. Un cop arribat a cec, cada pacient s'aleatoritzava a un dels dos grups assignats NBI — WLE o WLE — NBI en una relació 1:1, després d'obrir un sobre segellat amb l'aleatorització assignada. Tots els pòlips detectats foren classificats macroscòpicament i resecats per cada retirada, primera i segona (v. **Figura 8**). Quan es detectava un pòlip durant la retirada amb NBI, l'endoscopista podia decidir en mantenir NBI o canviar a WLE per tal de realitzar la polipectomia i un cop feta, seguir la retirada amb NBI. Cada pòlip fou enregistrat en un full de recollida de dades pel personal d'infermeria de la sala d'endoscòpia (v. Annexos **11.3**). Tots els pòlips hiperplàstics diminuts resecats al recte o còlon sigmoide foren exclosos de l'anàlisi. Els endoscopistes i els pacients de l'estudi eren cecs a la llista d'aleatorització, creada pel servei d'estadística biomèdica de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona.

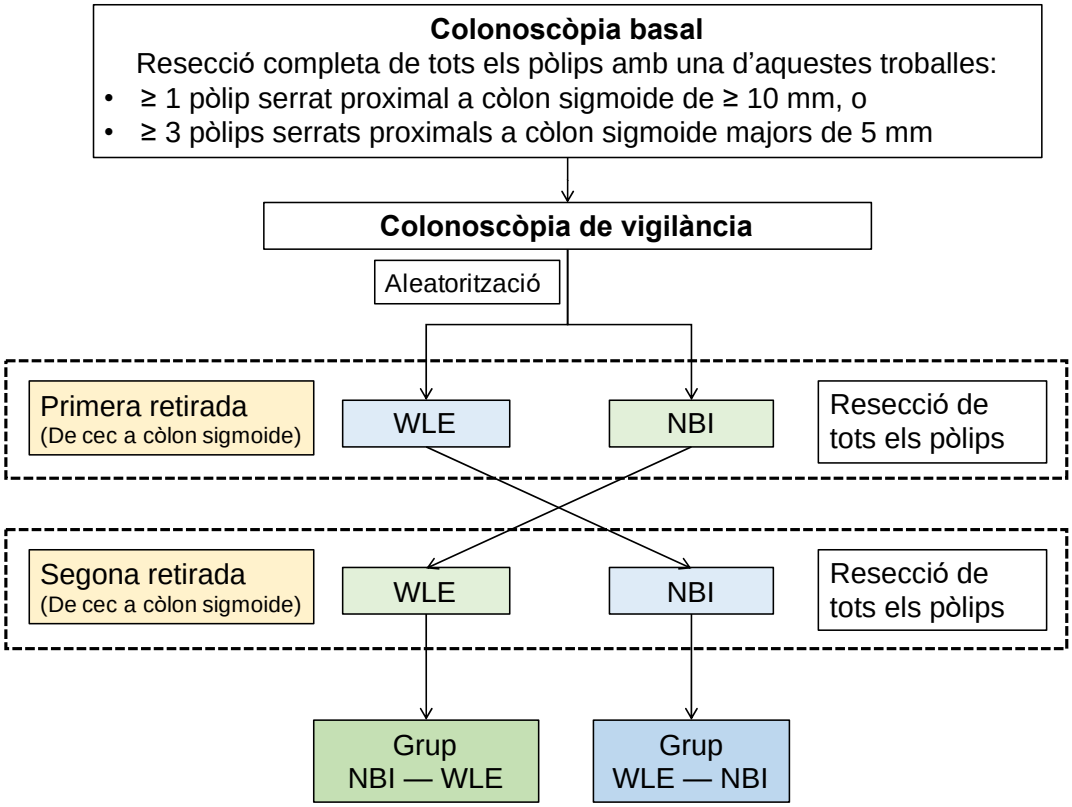


Figura 8 Diagrama protocol (Estudi 2)

S'aleatoritza a dues revisions seqüencials WLE-NBI o NBI-WLE. WLE, *White Light Endoscopy* (llum blanca d'alta definició); NBI, *Narrow-Band Imaging.*

Els pacients havien rebut una solució evacuant basada en polietilenglicol de 4 litres distribuïda en dues preses (*split-dose*) la nit anterior i la matinada al procediment. El nivell de consciència fou assistida per infermeria capacitada en sedació profunda amb propofol únicament o una combinació de midazolam i fentanil, segons preferències de l'endoscopista. En casos individuals foren realitzats sota la supervisió directe d'un equip d'Anestèsia.

Es van usar colonoscopis d'alta definició (EVIS EXERA III CV-190; Olympus Inc., Tòquio, Japó)[136] per cinc endoscopistes sèniors (experiència de més de 4000 colonoscòpies).

Totes les mostres histològiques foren processades i revisades per patòlegs experts en patologia gastrointestinal del servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital

del Mar. Aquests no disposaven de la procedència de la mostra o informació del protocol d'estudi.

Les dades del pacient de la colonoscòpia basal inclogueren: edat, sexe, pes i talla, comorbiditats, història personal i familiar de CCR i hàbit tabàquic. Les dades del protocol d'estudi inclogueren: mediana de temps des de la colonoscòpia basal a la colonoscòpia d'avaluació, temps per cada retirada (excloent el temps per la polipectomia terapèutica), histologia de les lesions, localització, morfologia segons la classificació de Paris[41] i preparació del còlon segons escala de Boston. La localització dels pòlips es va dividir en cinc segments anatòmics: cec, còlon ascendent, transvers (inclou les flexures hepàtica i esplènica) i còlon descendent (des de la flexura esplènica fins a còlon sigmoide).

Objectius

L'objectiu primari fou mesurar el número de pòlips serrats detectats amb NBI i WLE. Els objectius secundaris foren el número de lesions no detectades a la primera tècnica usada per a cada grup (NBI o WLE), definit com la proporció de pòlips detectats a la segona retirada en relació al número de pòlips trobats durant les dues exploracions, i avaluar el número de pacients que serien reclassificats com una síndrome de poliposi serrada després d'una colonoscòpia programada.

Anàlisi estadístic

Totes les dades foren recollides de manera prospectiva i registrades en una base de dades informàtica. Les variables contínues foren analitzades amb la mitjana i la desviació estàndard (SD), les variables asimètriques amb la mediana i el rang interquartílic (IQR) i les variables categòriques amb freqüències (%). Les variables contínues de distribució normal foren comparades amb la prova t de Student i la prova de Mann-Whitney com a prova no paramètrica. Les variables categòriques foren comparades usant la prova de khi quadrat o el test exacte de Fisher. Les associacions entre els percentatges de pòlips, lesions serrades i

adenomes perduts foren calculades usant oportunitats relatives (OR, odds ratio) amb intervals de confiança del 95%. Es van considerar valors de P <0,05 bilateral com estadísticament significatius. Els anàlisis foren realitzats amb el paquet estadístic STATA/IC versió 13.1 (StataCorp, College Station, TX, United States).

En un estudi previ amb pacients amb SPS, NBI va demostrar un augment en la detecció de pòlips hiperplàstics de fins a tres vegades superior a llum blanca. Assumint que la proporció de pòlip perduts en la colonoscòpia és del 22%,[32] es va suposar que NBI podria disminuir la proporció del 22% al 7%.[124] Per detectar aquesta diferència amb una potència del 80% i un nivell de significació del 0,05, es requereixen 81 pòlips. Assumim que almenys dos pòlips s'haurien de trobar en aquests pacients, es van incloure 41 pacients (81 pacients / 2 pòlips perduts) per realitzar l'estudi.

6 RESULTATS

6.1 Estudi 1

Característiques basals

Un total de 164 polipectomies resecades en fragments a 156 pacients foren elegibles. Finalment, 120 lesions de 111 pacients foren incloses en l'estudi i 44 lesions foren excloses per diversos motius (v. **Figura 9**). Els pacients inclosos foren aleatoritzats i dividits en dos grups (WLE — NBI o NBI — WLE). Després de l'aleatorització, 8 lesions es van excloure degut a que no foren detectades durant la revisió endoscòpica, per tant, l'anàlisi es va efectuar a 112 cicatrius postpolipectomia.

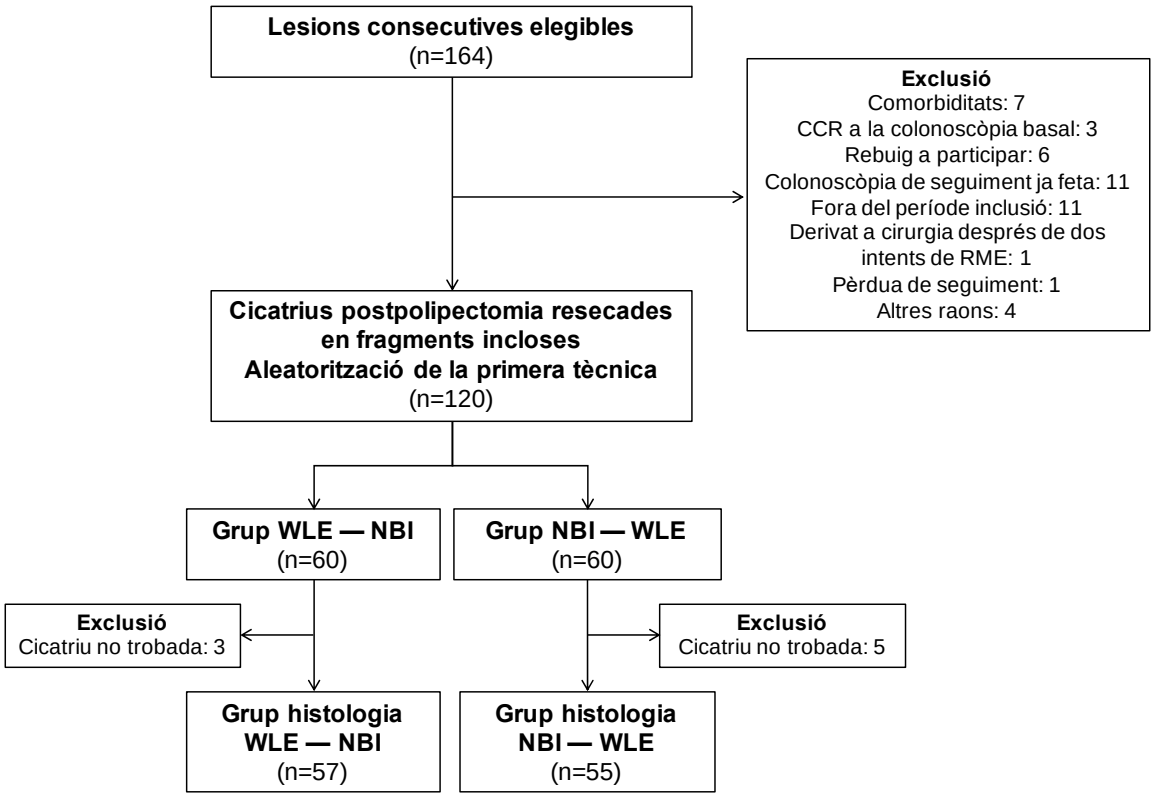


Figura 9 Diagrama de flux (Estudi 1)

WLE, *White Light Endoscopy* (llum blanca d'alta definició); NBI, *Narrow-Band* Imaging, RME, resecció mucosa endoscòpica

Les característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi es mostren a la **Taula 4**. El sexe masculí va ser el més freqüent (57,1% homes) i l'edat mitjana de 67,7 anys (SD: 10,1) en el moment del procediment de la resecció mucosa endoscòpica en fragments. La mida de la lesió va ser de mediana 20 mm (rang interquartílic [IQR]: 14-30). Les lesions foren més freqüentment localitzades al còlon proximal, de cec fins a còlon transvers (78,6%). La morfologia del pòlip era sèssil 0-Is (42,9%), plana-elevada 0-IIa (44,6%), o la combinació de morfologia no polipoide (12,5%), amb predomini histològic d'adenoma amb displàsia de baix grau (47,3%). La tècnica de resecció endoscòpica es va realitzar amb injecció de sèrum salí barrejada amb carmí d'indi i opcionalment adrenalina diluïda.

L'ús de clips hemostàtics es va aplicar en 59 de les 112 lesions (52,7%), amb una mediana de tres clips (IQR: 1-3) per lesió. Les raons per tancar l'escara

foren majoritàriament per mesures profilàctiques en 56 pacients (94,9%), sagnat intraprocediment en dos pacients (3,4%) i per sospita de lesió mural profunda en un pacient (1,7%). Totes les complicacions foren resoltes endoscòpicament de manera exitosa sense presentar sagnat post-procediment clínicament significatiu o complicacions tardanes.

Taula 4 Característiques basals dels pacients (Estudi 1)

Característiques	**n (%)**
Número total de lesions (n)	112
Mitjana edat, anys (SD)	67,7 (10,1)
Sexe masculí (%)	57,1
Pes (Kg, SD)	74,7 (15,4)
BMI (Kg/m^2, SD)	27,6 (5,1)
Història familiar de CCR (n, %)	27 (24,1)
Història personal de CCR (n, %)	7 (6,3)
Consum actiu de tabac (n, %)	20 (17,9)
Diabetis (n, %)	19 (17,0)
Mida lesió, mm (mediana, IQR)	20 (14-30)
Mida categòrica (n, %)	
10-19 mm	47 (42,0)
20-39 mm	52 (46,4)
≥ 40 mm	13 (11,6)
Localització de la lesió al còlon (n, %)	
Cec	15 (13,4)
Ascendent	53 (47,3)
Transvers	20 (17,9)
Descendent	4 (3,6)
Sigmoide	10 (8,9)
Recte	10 (8,9)
Classificació ASA (n, %)	
ASA I	18 (16,1)
ASA II	56 (50,0)
ASA III	38 (33,9)
Classificació morfològica de Paris (n, %)	
0-Is	48 (42,9)
0-IIa	50 (44,6)
Altres combinacions (IIa+Is/IIc)	14 (12,5)
Classificació NICE (n, %)	
NICE I	17 (15,2)
NICE II	94 (83,9)
NICE III	1 (0,9)
Número de fragments resecats (n, %)	
2-5 fragments	46 (41,1)
> 5 fragments	66 (58,9)
Histologia lesió basal (n, %)	
Hiperplàstic	4 (3,6)
Adenoma amb displàsia baix grau	53 (47,3)
Adenoma amb displàsia alt grau	39 (34,8)
Lesió serrada sèssil	11 (9,8)
Adenoma serrat tradicional	2 (1,8)
Adenocarcinoma (estadi pT1)	3 (2,7)
Ús de clips (n, %)	59 (52,7)
Número de clips per sessió (mediana, IQR)	3 (1-3)
Motiu de l'ús de clips (n, %)	
Profilàctic	56 (94,9)
Sagnant intraprocediment	2 (3,4)
Sospita lesió mural profunda	1 (1,7)
Lesió tatuada després de la RME en fragments (n, %)	38 (33,9)
Endoscopista qui realitza la RME en fragments (n, %)	
Endoscopista expert	98 (87,5)
Gastroenteròlegs generals	14 (12,5)
Mediana de temps a la revisió (mesos, IQR)	3,9 (3,0-5,3)

SD, desviació estàndard; BMI, *Body Mass Index*; ASA, *American Society of Anesthesiologists*; CCR, càncer colorectal; IQR, rang interquartílic; RME, resecció mucosa endoscòpica.

Comparació de NBI i WLE

El temps entre la resecció endoscòpica fins a la revisió de la cicatriu fou de mediana 3,9 mesos (IQR: 3,0-5,3). Les característiques entre els grups WLE — NBI i NBI — WLE es mostren a la **Taula 5**. Ambdós grups foren similars, incloent la presència dels clips que es mantingueren durant la revisió de la cicatriu, excepte per la mediana de la mida de les lesions basals, que foren més grans en el grup WLE — NBI.

Taula 5 Característiques entre grups (Estudi 1)

	WLE — NBI (n=57)	**NBI — WLE (n=55)**	**Valor P**
Sexe (masculí, %)	54,4	60,0	0,36
Edat (anys)	67,3	68,2	0,65
BMI (mitjana)	28,2	27,0	0,23
Mida pòlip basal (n, %)			0,002
10-19 mm	16 (28,1)	31 (56,4)	
20-39 mm	30 (52,6)	22 (40,0)	
≥ 40 mm	11 (19,3)	2 (3,6)	
Localització, còlon dret (%)	79,0	78,2	0,92
Classificació de Paris (n, %)			0,34
0-Is	26 (45,6)	22 (40,0)	
0-IIa	22 (38,6)	28 (50,9)	
Altres combinacions	9 (15,8)	5 (9,1)	
Classificació NICE (n, %)			0,90
NICE I	8 (14,0)	9 (16,4)	
NICE II	48 (84,2)	46 (83,6)	
NICE III	1 (1,8)	0 (0)	
Histologia lesió basal (n, %)			0,78
Hiperplàstic	2 (3,5)	2 (3,6)	
Adenoma amb displàsia baix grau	26 (45,6)	27 (49,1)	
Adenoma amb displàsia alt grau	22 (38,6)	17 (30,9)	
Lesió serrada sèssil	5 (8,8)	6 (10,9)	
Adenoma serrat tradicional	0 (0)	2 (3,6)	
Adenocarcinoma (estadi pT1)	2 (3,5)	1 (1,8)	
Morfologia de la cicatriu en el punt 1 (n, %)			0,12
Plana	29 (50,9)	20 (36,4)	
Nodular elevada	28 (49,1)	35 (63,6)	
Presència de clips a la cicatriu (n, %)	3 (5,3)	8 (14,6)	0,12
Neoplàsia residual histològica (n, %)			0,74
Negativa	38 (66,7)	35 (63,6)	
Positiva	19 (33,3)	20 (36,4)	
Pòlips resecats (mitjana, SD)	2.4 (2,7)	2.4 (2,7)	0,92
Mitjana de temps total colonoscòpia amb RME en fragments (min)	55,9	51,9	0,38

WLE, *White Light Endoscopy*; NBI, Narrow-band imaging; BMI, *Body Mass Index*; RME, resecció mucosa endoscòpica; SD, desviació estàndard

Avaluació de WLE i NBI amb la histologia

L'avaluació histològica de la cicatriu es va efectuar amb un mínim d'una biòpsia a les 112 lesions, dues biòpsies diferents en 25 cicatrius i fins a tres biòpsies diferents en 3 cicatrius. Al comparar les dues tècniques amb la histologia com l'estàndard de referència, es van analitzar les lesions com a una única cicatriu.

En el grup WLE — NBI, una primera inspecció amb llum blanca (WLE) va obtenir una sensibilitat del 78,9%, especificitat del 84,2%, valor predictiu positiu del 71,4% i un valor predictiu negatiu del 88,9%. L'addició d'una segona revisió amb NBI va millorar lleugerament la sensibilitat al 89,5% i el valor predictiu

negatiu al 94,1%, sense modificar l'especificitat (84,2%) o el valor predictiu positiu (73,9%).

Els resultats foren similars amb l'avaluació de l'àrea sota la corba de rendiment diagnòstic (AUC, *area under the [ROC] curve*). Tal i com es mostra a la **Taula 6**, l'addició de NBI fou seguida per un lleu increment no significatiu de la precisió: WLE 81,6% (IC 95%: 70,5% a 92,7%) *vs.* NBI 86,8% (IC 95%: 77,6% a 96,0%), *P* = 0,15 (v. **Figura 10**).

En el grup NBI — WLE, en el qual la primera revisió o inspecció es realitza amb NBI, es va obtenir una sensibilitat del 85,0%, especificitat del 77,1%, valor predictiu positiu del 68,0% i un valor predictiu negatiu del 90,0%. L'addició d'una segona revisió amb llum blanca no va augmentar la sensibilitat (80,0%), però sí l'especificitat (82,9%) i el valor predictiu positiu (72,7%), amb un valor predictiu negatiu similar (87,9%).

Taula 6 Rendiment diagnòstic de WLE i NBI per a cada grup (Estudi 1)

	Grup WLE — NBI			Grup NBI — WLE		
	WLE (IC 95%)	**NBI (IC 95%)**		**NBI (IC 95%)**	**WLE (IC 95%)**	
Sensibilitat	78,9% (56,7-91,5)	89,5% (68,6-97,1)		85,0% (64,0-94,8)	80,0% (58,4-91,9)	
Especificitat	84,2% (69,6-92,6)	84,2% (69,6-92,6)		77,1% (61,0-87,9)	82,9% (67,3-91,9)	
Fals positiu	15,8% (7,4-30,4)	15,8% (7,4-30,4)		22,9% (12,1-39,0)	17,1% (8,1-32,7)	
Fals negatiu	21,1% (8,5-43,3)	10,5% (2,9-31,4)		15,0% (5,2-36,0)	20,0% (8,1-41,6)	
PPV	71,4% (50,0-86,2)	73,9% (53,5-87,5)		68,0% (48,4-82,8)	72,7% (51,8-86,8)	
NPV	88,9% (74,7-95,6)	94,1% (80,9-98,4)		90,0% (74,4-96,5)	87,9% (72,7-95,2)	
LR +	5 (2,3-10,8)	5,7 (2,7-12,0)		3,7 (2,0-7,0)	4,7 (2,2-10,0)	
LR -	0,3 (0,1-0,6)	0,1 (0,03-0,5)		0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,6)	
Precisió global	82,5% (70,6-90,2)	86,0% (74,7-92,7)		80,0% (67,6-88,4)	81,8% (69,7-89,8)	
AUC	81,6% (70,5-92,7)	86,8% (77,6-96,0)	**P=0,15**	81,1% (70,4-91,8)	81,4% (70,4-92,4)	**P=0,9**

CI, interval de confiança; WLE, *White Light Endoscopy*; NBI: Narrow-Band Imaging; PPV: valor predictiu positiu; NPV, valor predictiu negatiu; LR, *Likelihood ratio*; AUC, *Area Under the [ROC] Curve*.

Com es mostra la **Taula 6**, la AUC fou similar per a cada tècnica en el grup NBI — WLE: NBI 81,1% (IC 95%: 70,4% a 91,8%) *vs.* WLE 81,4% (IC 95%: 70,4% a 92,4%), *P* = 0,9 (v. **Figura 10**).

Es va obtenir un alt grau de concordança interobservador entre WLE i NBI (valor Kappa de 0,91) i una concordança bona amb la histologia (WLE: Kappa de 0,62 i NBI: Kappa de 0,65).

Cap dels pacients van presentar complicacions majors degudes a la colonoscòpia d'estudi.

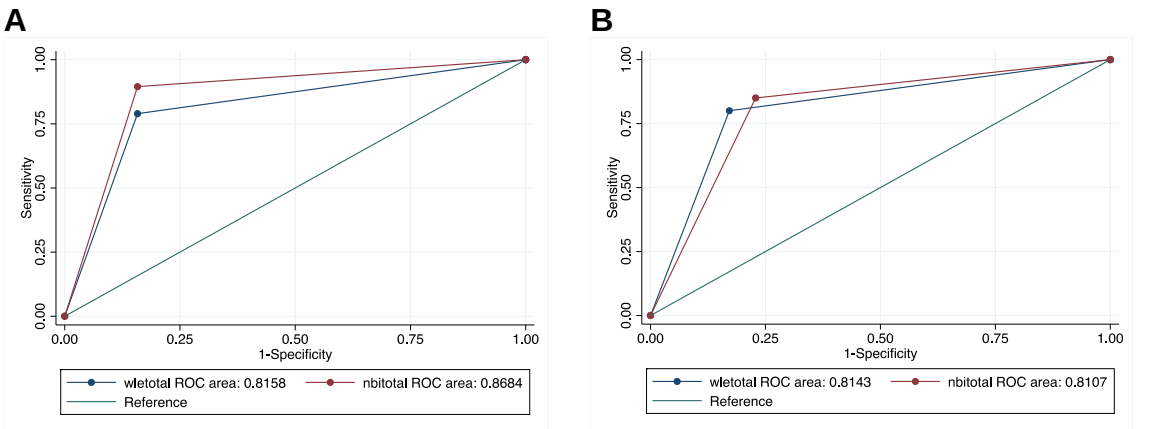


Figura 10 Corbes de rendiment diagnòstic (Estudi 1)

Corbes de rendiment diagnòstic (AUC, *area under the [ROC] curve*). El rendiment diagnòstic global de llum blanca (WLE) i Narrow-Band Imaging (NBI) es dibuixa per a cada grup. A) Grup WLE — NBI; B) Grup NBI — WLE. El punt de tall de la millor àrea sota la corba ROC és la proporció de verdaders positius (sensibilitat) respecte la proporció de falsos positius (1,0 – especificitat). Quan més a prop estigui la corba ROC del cantó esquerre superior, major precisió del test.

Neoplàsia residual en el teixit de la cicatriu

De les 112 cicatrius detectades en la colonoscòpia d'estudi, 39 (34,8%) presentaven teixit neoplàsic residual a l'examen histològic: 1 (2,6%) lesió residual hiperplàstica, 29 (74,4%) adenomes amb displàsia de baix grau, 5 (12,8%) adenomes amb displàsia d'alt grau, 3 (7,7%) lesions serrades sèssils i 1 (2,6%) carcinoma. Aquest últim cas, considerat com un adenoma amb displàsia d'alt grau en la peça histològica de la resecció mucosa endoscòpica en fragments, fou una lesió plana deprimida (0-IIc) no resecable en la colonoscòpia de seguiment.

6.2 Estudi 2

Característiques basals

Dels 60 pacients elegibles, 12 foren exclosos abans de la intervenció (vuit per criteris d'exclusió, dos per rebuig a participar, i dos pacients presentaven elevada comorbiditat) i 7 pacients foren exclosos després de l'assignació (sis per pèrdua de seguiment i un pacient presentava una preparació del còlon inadequada). Quaranta-un pacients foren finalment inclosos i assignats de manera aleatòria: 20 pacients en el grup WLE — NBI i 21 pacients en el grup NBI — WLE (v. **Figura 11**).

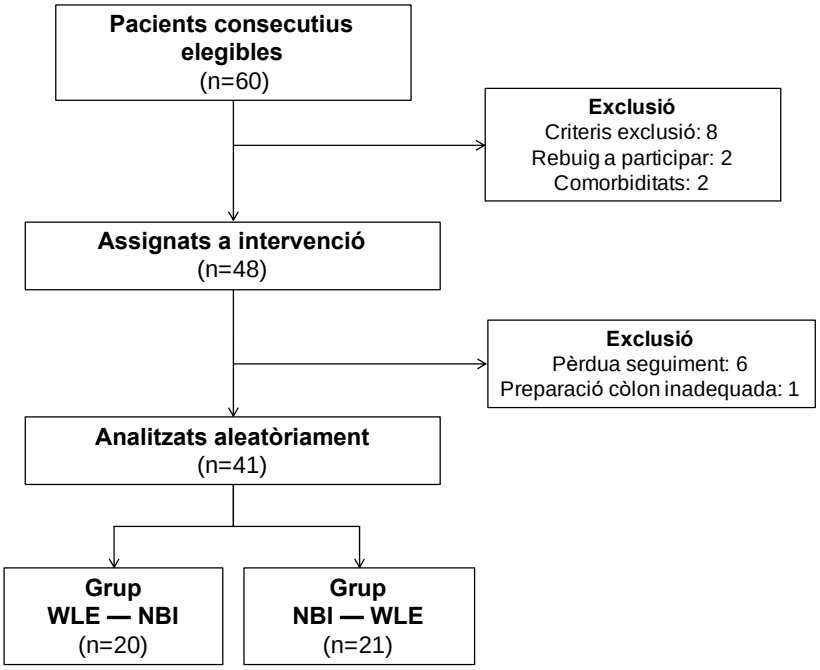


Figura 11 Diagrama de flux (Estudi 2)

Diagrama de flux segons guia CONSORT. WLE, *White Light Endoscopy*; NBI, Narrow-Band Imaging.

Les característiques basals es mostren a la **Taula 7**. Els pacients foren majoritàriament homes (53,7%) sense majors comorbiditats. L'hàbit tabàquic fou declarat en 25/41 pacients (60,9%) i dels fumadors actius (34,2%) tenien una acumulació de 17,5 paquets/any de mediana. La història familiar de CCR fou present en 12 pacients (29,3%), sense història personal de CCR o història familiar de SPS. La indicació de la primera colonoscòpia fou principalment per cribratge de CCR, després d'un test fecal immunohistoquímic positiu, en 19 pacients (46,3%), seguit de la vigilància de pòlips en 10 pacients (24,4%).

A la colonoscòpia basal, 26 dels 41 pacients (63,4%) complien el criteri de tenir almenys un pòlip serrat major de 10 mm, i 15 dels 41 pacients (36,6%) tenien tres o més pòlips serrats proximals al còlon sigmoide. En 10 casos es complien els dos criteris d'inclusió.

Taula 7 Característiques basals dels pacients (Estudi 2)

Número total de pacients (n)	41
Mitjana d'edat, anys (SD)	59,6 (8,6)
Sexe masculí (%)	53,7
BMI (Kg/m^2, SD)	26,9 (4,2)
Diabetis mellitus (n, %)	4 (9,8)
Hàbit tabàquic (n, %)	
No fumadors	16 (39,0)
Ex-fumadors	11 (26,8)
Fumadors actius	14 (34,2)
Consum paquets/any (mediana, IQR)	17,5 (14-31)
Comorbiditats (n, %)	
Cap	21 (51,2)
Obesitat	2 (4,9)
Cardiovascular	9 (22,0)
Respiratòria	4 (9,8)
Qualsevol càncer	2 (4,9)
Patologia múltiple	3 (7,3)
Història familiar de CCR (n, %)	12 (29,3)
Història personal de CCR (n, %)	0
Història personal de cirurgia abdominal (n, %)	17 (41,5)
Indicació de la colonoscòpia basal (n, %)	
Cribratge CCR	19 (46,3)
Vigilància de neoplàsia colorectal	10 (24,4)
Diagnòstica o símptomes clínics	6 (14,6)
Cribratge per història familiar de CCR	5 (12,2)
Colonoscòpia terapèutica	1 (2,4)
Criteris d'inclusió basal (n, %)*****	
Un o més pòlip serrat major de 10 mm	26 (63,4)
Tres o més pòlips serrats	15 (36,6)
Tipus de colonoscopi en la colonoscòpia basal (n, %)	
Sèrie 165 Olympus	4 (9,8)
Sèrie 180 Olympus	14 (34,1)
Sèrie 190 Olympus	23 (56,1)
Mitjana de temps de la colonoscòpia basal a la revisió (mesos, IC 95%)	6,7 (5,2-8,3)

***** Tots els pòlips foren proximals a còlon sigmoide. BMI, *Body Mass Index*; SD, desviació estàndard; IQR, rang interquartílic; CCR, càncer colorectal; IC, interval de confiança.

Comparació de NBI i WLE

Els dos grups presentaven característiques similars (v. **Taula 8**). Cap pacient va presentar una complicació major deguda a la colonoscòpia d'intervenció. La mitjana de temps des de la colonoscòpia basal a la colonoscòpia d'estudi fou de 6,7 mesos (IC 95%: 5,2 a 8,3) sense observar diferències entre grups. La mitjana de temps requerida per la primera retirada fou similar per WLE i NBI (11,1 *vs.* 12,9 min, respectivament, P=0,2), però estadísticament significativa a la segona retirada, la qual fou dos minuts superior a NBI en el grup WLE — NBI,

comparada amb WLE en el grup NBI — WLE (9,1 *vs.* 7,1 min, respectivament, P<0,05).

Taula 8 Característiques entre grups (Estudi 2)

	WLE — NBI (n=20)	**NBI — WLE (n=21)**	**Valor P**
Homes (n, %)	9 (45)	13 (61,9)	0,35
Edat (anys, mitjana)	59,9	59,3	0,84
BMI (Kg/m^2, mitjana)	26,1	27,7	0,24
Mediana número pòlips detectats en 1a retirada (n, IQR)	2,5 (1-4)	3 (2-8)	0,15
Mediana mida pòlips resecats en 1a retirada (mm, IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,8
Mitjana temps 1a retirada (min, SD)	11,1 (3,9)	12,9 (4,4)	0,2
Mitjana temps 2a retirada (min, SD)	9,1 (3,7)	7,1 (2,1)	0,05
Mitjana temps des de la colonoscòpia basal (mesos, 95% IC)	7,2 (4,4-10,0)	6,2 (4,5-7,9)	0,53
Colonoscopi exploració basal (n, %)			0,99
Sèrie 165 Olympus	2 (10,0)	2 (9,5)	
Sèrie 180 Olympus	7 (35,0)	7 (33,3)	
Sèrie 190 Olympus	11 (55,0)	12 (57,1)	

WLE, *White Light Endoscopy*; NBI, Narrow-Band Imaging; BMI, *Body Mass Index*; SD, desviació estàndard; IQR, rang interquartílic.

Globalment, un total de 246 pòlips foren detectats amb una mida de mediana 3 mm (IQR: 2-4). La histologia es va obtenir en 228: 113 pòlips hiperplàstics (49,6%), 28 lesions serrades sèssils sense displàsia (12,3%), 57 adenomes (25,0%), 29 histologia normal (12,7%) i 1 lipoma (0,4%) (v. **Taula 9** i **Figura 12**). La mediana del número de pòlips detectats en la primera retirada per ambdues tècniques (WLE o NBI) fou similar a cadascun dels grups: WLE — NBI: 2,5 pòlips (IQR: 1-4) *vs.* NBI — WLE: 3 pòlips (IQR: 2-8), P=0,15. No es van trobar diferències en la proporció de detecció de lesions serrades amb NBI respecte WLE: 47,4% *vs.* 51,9% (OR 0,84; IC 95%: 0,37 a 1,91) per la primera i segona retirada, respectivament.

Taula 9 Histologia de tots els pòlips resecats per a cada grup (Estudi 2)

	Grup WLE — NBI			Grup NBI — WLE			
	WLE (n, %) 1a retirada	**NBI (n, %) 2a retirada**		**NBI (n, %) 1a retirada**	**WLE (n, %) 2a retirada**	**Total (n, %)**	
Hiperplàstic	55 (64,7)	12 (52,2)		35 (36,1)	11 (47,8)	113 (49,6)	
Lesió serrada sèssil	5 (5,9)	2 (8,7)		19 (19,6)	2 (8,7)	28 (12,3)	
Adenoma	17 (20,0)	7 (30,4)		26 (26,8)	7 (30,4)	57 (25)	
Normal	8 (9,4)	2 (8,7)		17 (17,5)	2 (9,3)	29 (12,7)	
Altres (lipoma)	-	-		-	1 (4,4)	1 (0,4)	
Total (n)	85	23	**P=0.23**	97	23	228	**P=0.32**

WLE, *White Light Endoscopy*; NBI, Narrow-Band Imaging.

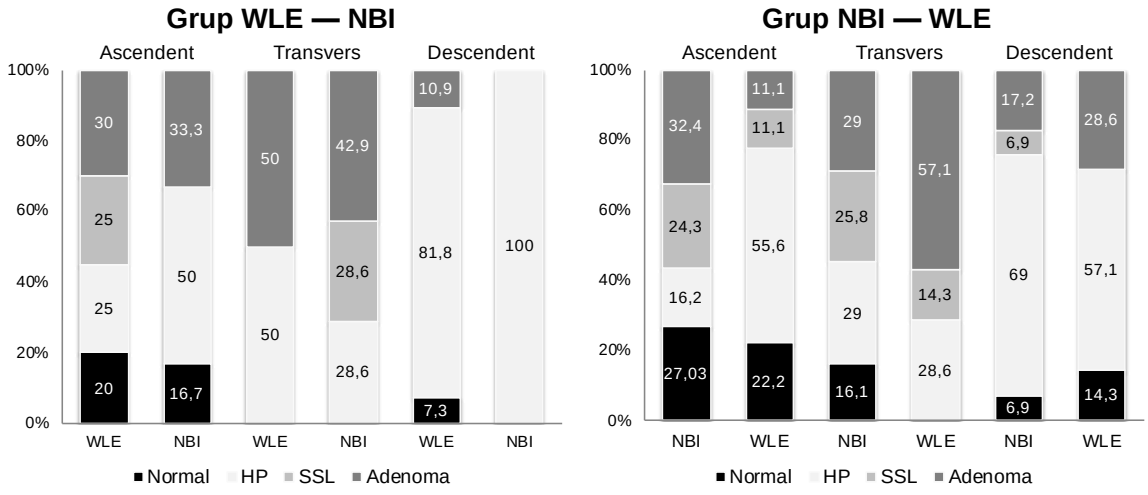


Figura 12 Percentatge pòlips detectats per cada grup (Estudi 2)

Percentatge de pòlips detectats per cada grup i tècnica distribuïts segons localització i retirada.
WLE, *White Light Endoscopy*; NBI, Narrow-Band Imaging; HP, pòlip hiperplàstic; SSL, lesió serrada sèssil.

Trenta-quatre lesions serrades rellevants definides com qualsevol pòlip major de 5 mm foren detectades proximals a còlon sigmoide, sense trobar diferències entre els grups (P=0,33). Set lesions serrades eren majors de 10 mm: quatre en el grup WLE — NBI i tres en el grup NBI — WLE. Només dues foren detectades amb WLE a la primera retirada del grup WLE — NBI, i la resta de les cinc foren detectades amb NBI (tres a la primera i dos a la segona retirada).

No es van observar diferències en la proporció de pòlips no detectats per WLE i NBI, comptat pel percentatge de pòlips no detectats en la segona retirada respecte de la primera: 21,3% i 26,1% (OR 0,77; IC 95%: 0,43 a 1,38) per NBI i WLE, respectivament. La proporció de pòlips serrats no detectats (incloent pòlips hiperplàstics i lesions serrades sèssils proximals a còlon sigmoide i majors de 5 mm) fou del 25,0% i 28,6% (OR 0,83; IC 95%: 0,19 a 3,63) per NBI i WLE, i la proporció d'adenomes perduts fou del 21,2% i 29,2% (OR 0,65; IC 95%: 0,2 a 2,13) per NBI i WLE, respectivament.

Després de la revaloració, nou pacients foren reclassificats a la síndrome de poliposi serrada: sis pacients finalment tenien almenys cinc pòlips serrats proximals a còlon sigmoide, dos dels quals majors de 10 mm, i tres pacients tenien més de 20 pòlips serrats de qualsevol mida i distribuïts per tot el còlon. Aquests pacients representen el 21,95% (9/41) de tots els individus revalorats (v. **Taula 10**).

Taula 10 Característiques dels pacients revalorats amb criteris SPS (Estudi 2)

Pacient	Colonoscòpia basal	Colonoscòpia seguiment	Criteris SPS
#1	2 SSL ≥ 10 mm 1 TVA HGD 35 mm 1 TA LGD < 10 mm	1 SSL ≥ 10 mm 4 HP < 10 mm 1 TA LGD < 10 mm	Núm. 1
#2	2 SSL ≥ 10 mm 1 SSL < 10 mm 1 HP < 10 mm	1 SSL < 10 mm 2 HP < 10 mm 1 TA LGD < 10 mm	Núm. 1
#3	2 SSL < 10 mm 1 HP < 10 mm 3 TA LGD < 10 mm	2 SSL ≥ 10 mm 4 HP < 10 mm 1 TA LGD < 10 mm	Núm. 1
#4	2 SSL ≥ 10 mm 2 SSL < 10 mm 1 TVA HGD 20 mm	2 HP (1 ≥ 10 mm) 2 TA LGD < 10 mm	Núm. 1
#5	1 SSL ≥ 10 mm 1 SSL < 10 mm 4 HP < 10 mm 3 TA LGD < 10 mm	1 SSL ≥ 10 mm (20 mm) 5 SSL < 10 mm 3 HP < 10 mm 3 TA LGD < 10 mm	Núm. 1
#6	1 SSL < 10 mm 11 HP < 10 mm 4 TA LGD < 10 mm	1 SSL < 10 mm 9 HP < 10 mm 4 TA LGD < 10 mm	Núm. 3
#7	15 HP < 10 mm 1 TSA 15 mm 5 TA LGD < 10 mm	1 SSL < 10 mm 7 HP < 10 mm	Núm. 3
#8	1 SSL < 10 mm 1 TSA 11 mm 10 HP < 10 mm	2 SSL < 10 mm 8 HP < 10 mm	Núm. 3
#9	1 SSL ≥ 10 mm (20mm) 1 HP < 10 mm 2 TA LGD < 10 mm	1 SSL ≥ 10 mm 2 SSL < 10 mm 3 HP < 10 mm 1 TA LGD < 10 mm	Núm. 1

HP, pòlip hiperplàstic; SSL, lesió serrada sèssil; TVA, adenoma tubulovellós; TA, adenoma tubular; TSA, adenoma serrat tradicional; LGD, displàsia baix grau (*low grade dysplasia*); HGD, displàsia alt grau (*high grade dysplasia*); SPS, síndrome poliposi serrada. El criteri núm. 1 de SPS es refereix a tenir almenys cinc pòlips serrats proximals a còlon sigmoide, dos dels quals majors de 10 mm; el criteri núm. 2 de SPS es refereix a qualsevol pòlip serrat proximal a còlon sigmoide en un individu amb un familiar de primer grau amb SPS; el criteri núm. 3 de SPS es refereix a tenir més de 20 pòlips serrats de qualsevol mida distribuïts per tot el còlon.

7 DISCUSSIÓ

La realització i finalització del present projecte d'investigació ha permès posar de manifest que les tècniques d'endoscòpia avançada mitjançant l'ús de NBI són una eina que milloren la caracterització de la cicatriu postpolipectomia i complementen la detecció de lesions serrades.

En el primer estudi, l'ús de NBI respecte llum blanca en la caracterització de la cicatriu després d'una polipectomia resecada en fragments demostra que s'aconsegueix una elevada precisió diagnòstica quan s'empren ambdues tècniques, especialment quan l'ordre és primer llum blanca i posteriorment NBI (sensibilitat: 89,5%; especificitat: 84,2%; valor predictiu negatiu: 94,1% i AUC: 86,8%).

Els resultats obtinguts són similars als descrits per Desomer et al., en que l'ús d'un protocol d'imatge estandarditzada avaluant 183 cicatrius postpolipectomia de REM grans (majors de 20 mm), en llum blanca i posteriorment NBI, aconsegueix millorar la sensibilitat i especificitat respecte llum blanca (sensibilitat: 93,3%; especificitat: 94,1% i valor predictiu negatiu: 98,6%).[143] En un estudi multicèntric de Kandel et al.,[144] on s'avaluaven 255 cicatrius postpolipectomia de RME grans de manera seqüencial i en quatre modalitats aplicant magnificació va observar que l'avaluació a temps real de la cicatriu amb NBI i *near focus* (sistema Dual Focus d'Olympus) i alt nivell de confiança obtenia una precisió diagnòstica del 96,6%; sensibilitat: 100%; especificitat: 95,6% i valor predictiu negatiu: 100%. En aquest mateix estudi, l'ús de clips per tancar l'escara disminuïa la proporció de diagnòstics amb alta confiança i el valor predictiu positiu, sense modificar el valor predictiu negatiu o la sensibilitat. A més, en una avaluació externa feta a 26 endoscopistes de les imatges estàtiques de les cicatrius, l'ús de NBI i *near focus* amb alta confiança va obtenir una especificitat: 96% i sensibilitat: 92%. Els resultats d'aquest estudi van demostrar que l'avaluació en casos amb alta confiança podia ser suficientment precís com per evitar la presa de biòpsies de la cicatriu.

Resultats equiparables s'han reportat en un article recentment publicat avaluant la cicatriu postpolipectomia amb llum blanca i posteriorment NBI amb Dual Focus sota immersió d'aigua. La idea es basa en la descripció del color de la mucosa, el patró de criptes i el patró vascular per discriminar teixit recurrent i evitar biòpsies innecessàries amb una alta confiança (classificació NBI-SCAR). L'estudi realitzat a 100 cicatrius en temps real per 2 endoscopistes obté una precisió diagnòstica global del 95%; sensibilitat: 100%; especificitat: 93,8% i valor predictiu negatiu: 100%. Quan es realitza una validació externa en format vídeo de les cicatrius, els resultats més favorables són per endoscopistes amb experiència en l'ús de NBI.[145]

Globalment el nostre estudi va objectivar neoplàsia residual/recurrent en el 34,8% dels casos. Aquest resultat és superior a la publicada en la literatura per grups d'experts en RME que és del 15% al 20%.[71,72] No obstant, un resultat similar es va trobar en l'estudi de Knabe et al., realitzat en RME grans, en que el 31,7% presentaven recurrència en el primer seguiment i a més, va reportar un 7% de teixit residual/recurrent en 16 de les 228 cicatrius postpolipectomia macroscòpicament normals.[146] Cal recordar que la polipectomia fragmentada és una de les principals causes relacionada amb el càncer d'interval.[34,35] Tal i com va demostrar l'estudi CARE de Pohl et al., un 10,1% de les polipectomies són incompletes quan es prenen biòpsies dels marges de la polipectomia. El percentatge és superior en pòlips grans i lesions serrades i és variable entre endoscopistes, que varia entre el 7% al 23%.[70] Encara que no va ser l'objectiu primari buscar les causes de l'elevat percentatge de recurrència, existeix forta evidència a partir d'una metaanàlisi on el principal factor predictor de recurrència és la polipectomia fragmentada[72] i aquesta es pot estratificar amb la Sydney *EMR Recurrence Tool* (SERT), en base a la mida de la lesió major de 40 mm, sagnat intraprocediment i la presència de displàsia d'alt grau.[147]

Gairebé en la meitat de les lesions es van col·locar clips hemostàtics de manera profilàctica. La presència dels clips a la cicatriu o el defecte que deixen forma una nodularitat o mucosa elevada que es coneix com artefacte del clip (*clip artifact*).[148] Encara que l'estudi no va avaluar la morfologia específicament, el seu

ús o la presència a la cicatriu no va influir en la caracterització de la recurrència, a diferència de l'estudi de Kandel et al.[144] No obstant, es recomana que davant la presència de qualsevol nodularitat o irregularitat sospitosa és necessària la presa de biòpsies o l'exèresi.[149]

Recentment s'acaba de publicar la segona edició de la guia europea d'imatge d'endoscòpia avançada en la detecció i diferenciació de neoplàsia colorectal.[150] Basada en l'evidència esmentada a la discussió i que inclou els resultats del nostre estudi (v. Annexos **11.4**), la nova guia europea recomana l'ús de cromoendoscòpia virtual o convencional a més de la llum blanca per la detecció de teixit residual en la cicatriu postpolipectomia (recomanació forta i qualitat evidència moderada). A més, suggereix que la biòpsia de rutina de les cicatrius postpolipectomia pot ser abandonada si s'aplica un protocol d'imatge estandarditzat amb cromoendoscòpia virtual i per un endoscopista suficientment entrenat (recomanació baixa i qualitat evidència moderada).

Tot i que els resultats del nostre estudi són modestos, les biòpsies encara són una eina necessària per evitar falsos negatius en l'avaluació òptica. Per una banda, la recent guia espanyola de l'AEG recomana la biòpsia de la cicatriu als 6 mesos de la polipectomia resecada en fragments.[76] Per altra banda, autors experts en RME com el professor Michael J. Bourke de l'Hospital Westmead, Sidney, Austràlia, segueixen recomanant la biòpsia de la cicatriu en la primera revisió als 6 mesos, després d'aplicar un protocol d'imatge estandarditzada en llum blanca i NBI, encara que l'aspecte sigui normal (realitzant una biòpsia cada 5 mm) per assegurar que no existeixi teixit residual/recurrent en la cicatriu.[151]

El segon estudi ha permès avaluar l'ús de NBI en la detecció de lesions serrades en una població amb lesions serrades clínicament rellevants, però que no complien criteris de SPS. Per dur a terme la comparació entre les dues tècniques es va optar per un model de colonoscòpia en tàndem i realitzat pel mateix endoscopista de manera prospectiva i aleatoritzada. En aquest sentit, NBI no va ser superior a la llum blanca tant en la detecció de pòlips com en la

proporció de lesions serrades (47,4% i 51,9% a la primera i segona retirada, respectivament). Aquest percentatge inferior a la primera retirada s'explica perquè llum blanca va detectar paradoxalment més pòlips hiperplàstics que NBI, però sense obtenir diferències estadísticament significatives (OR 0,84; IC 95%: 0,37 a 1,91). Tampoc es van trobar diferències en la proporció de pòlips serrats no detectats amb NBI respecte llum blanca amb un 25,0% i 28,6% respectivament (OR 0,83; IC 95%: 0,19 a 3,63).

Els resultats són similars als publicats en l'estudi multicèntric holandès de Hazewinkel et al., realitzat a 51 pacients amb poliposi serrada i colonoscòpia en tàndem, al no observar diferències en la detecció de pòlips entre les dues tècniques. Sí que s'observava una tendència a una menor proporció de pòlips no detectats, predominantment pòlips hiperplàstics, amb NBI respecte llum blanca d'alta definició (20% vs. 29%, respectivament; P=0,065).[125] Un estudi controlat i aleatoritzat en 800 pacients, usant endoscopis de la sèrie 190 d'Olympus, va trobar una tendència a major detecció de lesions serrades proximals amb NBI respecte llum blanca però sense arribar a la significació estadística (lesions serrades per pacient: 0,51 *vs.* 0,39; P=0,085).[152]

Una de les troballes més rellevants de l'estudi i amb implicació clínica és que després de la colonoscòpia nou pacients (22%) complien criteris de SPS. De manera similar, Rivero-Sanchez et al., va observar en un estudi retrospectiu que, seleccionant de manera no estandarditzada a pacients amb lesions serrades de més de 5 mm i proximals a còlon sigmoide, d'una població de cribratge amb test en sang oculta en femta positiva, una colonoscòpia de reavaluació a l'any mitjançant endoscopis d'alta definició i cromoendoscòpia convencional o virtual va millorar la detecció d'individus amb criteris de SPS.[153]

Sense una reavaluació endoscòpica, la majoria de les guies clíniques classifiquen com alt risc aquells pacients amb almenys 1 lesió serrada sèssil o un adenoma serrat tradicional major de 10 mm o amb component displàstic, i recomanen, amb un nivell de recomanació baix i baixa qualitat de l'evidència, una colonoscòpia de vigilància als 3 anys.[74,132,133] En canvi, en aquells casos de pacients amb criteris de SPS, es recomana d'entrada un seguiment endoscòpic

anual donada l'elevada incidència de neoplàsia avançada. Els resultats del nostre estudi destaquen les implicacions clíniques de l'addició d'una colonoscòpia d'alta qualitat en pacients amb lesions serrades rellevants, permetent que al voltant d'un 20% dels casos puguin ser reclassificats a SPS i per tant fer una vigilància més estreta.

És necessari remarcar que els criteris d'inclusió del nostre estudi (més d'una lesió serrada major de 10 mm o més de 3 lesions serrades proximals a còlon sigmoide) no es van basar en criteris preestablerts sinó que involucraven un grup de pacients considerats d'alt risc de CCR segons les guies clíniques abans mencionades. En l'estudi de Rivero-Sanchez et al., els factors associats a la reclassificació de SPS foren 5 o més lesions serrades proximals, o 2 o més lesions serrades sèssils majors de 10 mm.[153] Si apliquem aquests criteris a la població del nostre estudi trobem que només 12 dels 41 pacients (29,3%) complirien els criteris per ser reavaluats, i dos dels 9 pacients que finalment foren considerats SPS serien mal classificats.

Identificar pacients amb criteris de SPS i oferir el tractament endoscòpic en centres dedicats és essencial per disminuir la incidència de CCR.[91] En un estudi multicèntric espanyol es va diagnosticar CCR en el 15,8% de tots els pacients amb SPS, amb un risc acumulat del 1,9% als 5 anys.[115] Posteriorment s'ha vist que la incidència d'adenoma avançat és del 42,0% però la incidència acumulada de CCR es manté baixa del 3,1% als 3 anys.[154] Estudis més recents indiquen que la majoria de pacients amb criteris SPS requereixen de 2 a 3 colonoscòpies en la fase d'aclariment i un interval més prolongat (de 24 mesos) pot ser adequat en casos en que s'aconsegueixi el control endoscòpic.[155]

En la nova revisió de la WHO de 2019, que defineix la nomenclatura dels pòlips serrats, s'han actualitzat els criteris de SPS. Com a canvis, ara s'inclouen tots els pòlips de còlon sigmoide i s'elimina el criteri 2 relacionat amb algun parentiu de primer grau amb poliposi serrada.[110] En el nostre estudi, cap dels nou

pacients reavaluats a SPS complien el criteri 2 segons la WHO de 2010 (criteri 1: sis pacients i criteri 3: tres pacients).

La nova guia ESGE d'imatge endoscòpica avançada recomana, basant-se amb l'estudi multicèntric espanyol de López-Vicente et al.,[126] usar sistemes d'alta definició i cromoendoscòpia convencional en el diagnòstic i vigilància endoscòpica en pacients amb SPS, tenint en compte les consideracions pràctiques de la tècnica amb tinció (recomanació baixa i qualitat evidència moderada).[150]

Els dos estudis tenen com a limitacions que han estat realitzats en un únic centre i les dades s'haurien de comparar amb les obtingudes en altres centres amb diferent nivell d'expertesa. A més, es van excloure pacients amb elevada comorbiditat per tal d'evitar pèrdues de seguiment o complicacions relacionades amb la sedació. Els dos estudis tenen un mètode creuat entre les dues tècniques que les realitza un mateix endoscopista per cada procediment. En el primer estudi pot suposar un biaix dels resultats a la segona revisió respecte la primera. No obstant, els resultats de les corbes de precisió diagnòstica foren similars a la primera revisió tant amb llum blanca com NBI. En el cas del segon estudi, podria haver-se plantejat una colonoscòpia en tàndem amb dos endoscopistes diferents per a cada retirada. Tot i els avantatges de tenir dues avaluacions independents, això requereix fer una primera retirada pel primer endoscopista sense extirpar els pòlips i en la segona retirada, el segon endoscopista realitza la polipectomia.[156] A més, la majoria d'estudis de colonoscòpia en tàndem es realitzen per un mateix endoscopista ja sigui per practicitat com per obtenir resultats més homogenis i aplicables a la pràctica diaria.[16,157,158]

Malgrat les limitacions, els dos estudis tenen com a fortalesa que han estat dissenyats de manera prospectiva, amb aleatorització de la tècnica analitzada, i es van usar endoscopis d'alta definició (sèrie 190 d'Olympus) que permeten una millor qualitat d'imatge respecte models anteriors.

En resum, les tècniques d'imatge d'endoscòpia avançada permeten la detecció i caracterització dels pòlips colorectals. En l'avaluació de la cicatriu postpolipectomia, l'ús de llum blanca i posteriorment NBI millora la precisió diagnòstica en la detecció de teixit residual/recurrent. En el cas de lesions serrades, és important identificar aquells pacients amb lesions serrades clínicament rellevants ja que la correcta detecció amb llum blanca i en cas de dubtes NBI, permet reavaluar pacients a una entitat considerada d'alt risc com és la síndrome de poliposi serrada i orientar-los a una vigilància endoscòpica més estreta.

8 CONCLUSIONS

1. L’avaluació de la cicatriu postpolipectomia amb llum blanca i posteriorment NBI millora la precisió diagnòstica.

2. La biòpsia de la cicatriu postpolipectomia es requereix en tots els casos, incloent cicatrius macroscòpicament normals o davant la presència de nodularitats sospitoses.

3. L’ús de NBI no millora la detecció de lesions serrades però és una eina útil en la caracterització de les lesions.

4. L’avaluació exhaustiva amb endoscopis d’alta definició permet reclassificar un de cada cinc pacients amb lesions serrades rellevants que no presentaven criteris de síndrome poliposi serrada prèviament.

9 LÍNIES DE FUTUR

En els últims anys, les tècniques d'imatge d'endoscòpia avançada com és NBI juntament amb la imatge d'alta definició han millorat la qualitat de la imatge endoscòpica per a la inspecció i interpretació de lesions o àrees sospitoses de la mucosa gastrointestinal.

Dues metaanàlisis recents indiquen que l'ús de NBI sembla ser una bona opció per la detecció d'adenomes respecte llum blanca sobretot quan es compara amb la segona generació de NBI i la preparació del còlon és excel·lent.[159] En el cas de la detecció de lesions serrades, l'ús de dispositius distals a l'endoscopi o la cromoendoscòpia virtual no milloren la detecció respecte la llum blanca, excepte en un subgrup d'estudis realitzats amb NBI.[160]

D'altra banda, la magnificació òptica i la cromoendoscòpia convencional amb violeta de cristall que s'apliquen en la caracterització de lesions colorectals amb sospita d'invasió profunda ens podrien ajudar a caracteritzar amb més precisió la cicatriu postpolipectomia en cas de dubtes.

No obstant, el bon ús de noves tecnologies en cromoendoscòpia virtual passa per adquirir uns coneixements i habilitats prèvies. De manera similar, pel diagnòstic òptic de lesions colorectals diminutes —amb les dues estratègies d'extirpar i descartar o diagnosticar i deixar *in situ*—, es necessiten programes formatius de casos pràctics basats en la web o bé combinant casos clínics *in vivo*.[161] A més, per mantenir la competència es requereix una avaluació continuada i una correcta fotodocumentació de les lesions per a poder ser examinades posteriorment.[162] Aquesta formació és crítica per tal d'obtenir un diagnòstic òptic amb alta confiança i evitar així els costos associats a la presa de biòpsies.

Des de fa poc temps, la intel·ligència artificial està irrompent en molts àmbits de la medicina, entre altres, en el reconeixement d'imatges en endoscòpia digestiva.[163] L'aplicació a la colonoscòpia permet diferenciar lesions colorectals neoplàsiques de lesions benignes, en menor temps que endoscopistes experts,[164]

i millorar la detecció automàtica de pòlips.[165] En un futur proper, els endoscopis incorporaran eines d'intel·ligència artificial de manera natural a la imatge que ens ajudaran en temps real en el procés diagnòstic de la detecció i caracterització gairebé sense errors i possiblement en la presa de decisions per tal d'oferir el millor tractament.

10 BIBLIOGRAFIA

1. Gono K. An introduction to high-resolution endoscopy and narrowband imaging. En: Cohen J, ed. *Comprehensive Atlas of High-Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. 2a ed. Wiley-Blackwell; 2017:7-15.

2. Yasushi Sano, Masahiko Kobayashi, Yasuo Hamamoto SK, Kuang-I Fu, Takayuki Yoshino SY. New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. Gastrointest Endosc 2001;53:AB125.

3. ASGE Technology Committee, Manfredi MA, Abu Dayyeh BK, et al. Electronic chromoendoscopy. Gastrointest Endosc 2015;81:249-61.

4. Hall JE. The Eye: II. Receptor and Neural Function of the Retina. En: *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:647-660.

5. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt 2004;9:568.

6. Barlow DE. The Video Colonoscope. En: Waye JD, Rex DK, Williams CB, ed. *Colonoscopy: Principles and Practice*. 2a ed. Blackwell; 2009:269-291.

7. Sivak M V., Fleischer DE. Colonoscopy with a VideoEndoscope™: preliminary experience. Gastrointest Endosc 1984;30:1-5.

8. Osawa H, Yoshizawa M, Yamamoto H, et al. Optimal band imaging system can facilitate detection of changes in depressed-type early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2008;67:226-234.

9. Chung SJ, Kim D, Song JH, et al. Comparison of detection and miss rates of narrow band imaging, flexible spectral imaging chromoendoscopy and white light at screening colonoscopy: a randomised controlled back-to-back study. Gut 2014;63:785-791.

10. Kodashima S. Novel image-enhanced endoscopy with i-scan technology.

World J Gastroenterol 2010;16:1043.

11. Bhandari P, Thayalasekaran S, Keisslich R, et al. Detection and characterization of colorectal polyps using high-definition white light and i-Scan: Evidence-based consensus recommendations using a modified Delphi process. United Eur Gastroenterol J 2018;6:748-754.

12. Fujifilm Europe. BLIPORTAL. Blue Light Imaging Studies & Information. About Multi Light technology. 2018. Available at: https://www.bli.eu/about-multi-light/ [Accedit octubre 23, 2019].

13. Togashi K, Nemoto D, Utano K, et al. Blue laser imaging endoscopy system for the early detection and characterization of colorectal lesions: a guide for the endoscopist. Therap Adv Gastroenterol 2016;9:50-56.

14. Yoshida N, Naito Y, Yasuda R, et al. Linked color imaging improves the visibility of various featured colorectal polyps in an endoscopist's visibility and color difference value. Int J Colorectal Dis 2017;32:1253-1260.

15. Min M, Deng P, Zhang W, et al. Comparison of linked color imaging and white-light colonoscopy for detection of colorectal polyps: a multicenter, randomized, crossover trial. Gastrointest Endosc 2017;86:724-730.

16. Paggi S, Mogavero G, Amato A, et al. Linked color imaging reduces the miss rate of neoplastic lesions in the right colon: a randomized tandem colonoscopy study. Endoscopy 2018;50:396-402.

17. Leung WK, Guo C, Ko MKL, et al. Linked color imaging versus narrow-band imaging for colorectal polyp detection: a prospective randomized tandem colonoscopy study. Gastrointest Endosc 2020;91:104-112.e5.

18. Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of Autofluorescence Endoscopy for Colorectal Cancer Screening: Rationale and an Update. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:1-5.

19. Sato R, Fujiya M, Watari J, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow-band imaging for

differentially diagnosing colon adenoma. Endoscopy 2011;43:862-868.

20. Broek FJC van den, Soest EJ van, Naber AH, et al. Combining Autofluorescence Imaging and Narrow-Band Imaging for the Differentiation of Adenomas from Non-Neoplastic Colonic Polyps Among Experienced and Non-Experienced Endoscopists. Am J Gastroenterol 2009;104:1498-1507.

21. Zhao Z-Y, Guan Y-G, Li B-R, et al. Detection and miss rates of autofluorescence imaging of adenomatous and polypoid lesions during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2015;3:E226-E235.

22. East JE, Vleugels JL, Roelandt P, et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. Endoscopy 2016;48:1029-1045.

23. Roberts-Thomson IC, Singh R, Teo E, et al. The future of endoscopy. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1051-1057.

24. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.

25. SEOM. Las cifras del cáncer en España. Soc Española Oncol Médica 2019. Available at: https://seom.org/dmcancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/ [Accedit octubre 27, 2019].

26. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019. 2019. Available at: http://redecan.org/es/index.cfm [Accedit octubre 27, 2019].

27. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. N Engl J Med 2018;378:1734-1740.

28. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329:1977-81.

29. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med 2012;366:687-96.

30. Rembacken B, Hassan C, Riemann J, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012;44:957-968.

31. Kaminski M, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017;49:378-397.

32. Rijn JC van, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101:343-50.

33. Longo DL, Strum WB. Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2016;374:1065-1075.

34. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. Gastrointest Endosc 2005;61:385-391.

35. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. Gut 2014;63:949-956.

36. Adler J, Robertson DJ. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions. Am J Gastroenterol 2015;110:1657-1664.

37. Osmond A, Li-Chang H, Kirsch R, et al. Interobserver variability in assessing dysplasia and architecture in colorectal adenomas: a multicentre Canadian study. J Clin Pathol 2014;67:781-786.

38. WHO Classification of Tumors EB. Conventional colorectal adenoma. En: Hamilton S, Sekine S, ed. *Digestive System Tumours.* 5th ed. Lyon

(France): International Agency for Research on Cancer; 2019:170-173.

39. Rex DK, Hassan C, Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. Gastrointest Endosc 2017;86:253-263.

40. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8a ed. (Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2017.

41. Participants in the Paris Workshop P in the P, Aiko T, Sasako M, et al. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc 2003;58:S3-43.

42. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. Endoscopy 2005;37:570-578.

43. Kudo S ei, Lambert R, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. Gastrointest Endosc 2008;68:S3-47.

44. Rex DK, Dekker E. How we resect colorectal polyps < 20 mm in size. Endoscopy 2018;50:1112-1115.

45. Fearon Eric R., Bert Vogelstein. A genetic model for colorectal cancer tumorigenesis. Cell 1990;61:759-767.

46. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. Lancet 2019;394:1467-1480.

47. WHO Classification of Tumors EB. Colorectal adenocarcinoma. En: Nagtegaal I, Arends M, Salto-Tellez M, ed. *Digestive System Tumours.* 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019:177-187.

48. Gala MK, Chung DC. Cellular Growth and Neoplasia. En: Feldmand M, Friedman LS, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:3-15.e2.

49. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2014;46:435-49.

50. Subramanian V, Mannath J, Hawkey C, et al. High definition colonoscopy vs. standard video endoscopy for the detection of colonic polyps: a meta-analysis. Endoscopy 2011;43:499-505.

51. Ket SN, Bird-Lieberman E, East JE. Electronic imaging to enhance lesion detection at colonoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 2015;25:227-242.

52. Lieberman D, Moravec M, Holub J, et al. Polyp Size and Advanced Histology in Patients Undergoing Colonoscopy Screening: Implications for CT Colonography. Gastroenterology 2008;135:1100-1105.

53. Rex DK, Overhiser AJ, Chen SC, et al. Estimation of Impact of American College of Radiology Recommendations on CT Colonography Reporting for Resection of High-Risk Adenoma Findings. Am J Gastroenterol 2009;104:149-153.

54. Abu Dayyeh BK, Thosani N, Konda V, 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;81:502.e1-502.e16.

55. Ignjatovic A, East JE, Suzuki N, et al. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. Lancet Oncol 2009;10:1171-8.

56. Rees CJ, Rajasekhar PT, Wilson A, 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;66:887-895.

57. Burgess NG, Hourigan LF, Zanati SA, et al. Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal

Resection: A Large Multicenter Cohort. Gastroenterology 2017;153:732-742.e1.

58. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. J Clin Pathol 1994;47:880-5.

59. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO, et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. Am J Gastroenterol 2012;107:460-469.

60. Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, et al. High-magnification colonoscopy (with videos). Gastrointest Endosc 2006;64:604-13.

61. Sano Y, Horimatsu T, Fu KI, et al. MAGNIFYING OBSERVATION OF MICROVASCULAR ARCHITECTURE OF COLORECTAL LESIONS USING A NARROW-BAND IMAGING SYSTEM. Dig Endosc 2006;18:S44-S51.

62. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI expert team. Dig Endosc 2016;28:526-533.

63. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow-Band Imaging. Gastroenterology 2012;143:599-607.e1.

64. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: Validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. Gastrointest Endosc 2013;78:625-632.

65. Bisschops R, Hassan C, Bhandari P, et al. BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging. Endoscopy 2018;50:211-220.

66. Iacucci M, Trovato C, Daperno M, et al. Development and validation of the SIMPLE endoscopic classification of diminutive and small colorectal polyps. Endoscopy 2018;50:779-789.

67. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49:270-297.

68. Sidhu M, Tate D, Desomer L, et al. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. Endoscopy 2018;50:684-692.

69. Herreros de Tejada A, Rodríguez Téllez M, García Bosch O, et al. Indicaciones. En: Albéniz Arbizu E, Pellisé Urquiza M, ed. *Guía clínica para la resección endoscópica de pólips de colon y recto. GSEED de resección endoscópica*. 1a ed. Madrid: ERGON; 2017:7-14.

70. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete Polyp Resection During Colonoscopy—Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. Gastroenterology 2013;144:74-80.e1.

71. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. Gastroenterology 2011;140:1909-18.

72. Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: Systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2014;46:388-400.

73. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. Gut 2014:1-9.

74. Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2013;45:842-51.

75. Balaguer F, Bessa X, González-Huix F, et al. Pla estratègic de neoplàsia colorectal. Vigilància Postpolipectomia en Pacients amb Pòlips de Còlon. Soc Catalana Dig 2016:1-12. Available at:

http://www.scdigestologia.org/docs/plans_estrategics/colon/4_VIGILANCIA_POSTPOLIPECTOMIA.pdf [Accedit novembre 24, 2019].

76. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, et al. Vigilancia tras resección de pólipos de colon y de cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterol Hepatol 2019;42:188-201.

77. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990;14:524-37.

78. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic Reappraisal of Serrated Colorectal Polyps. Am J Surg Pathol 2003;27:65-81.

79. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. Histopathology 2015;66:49-65.

80. Rosty C, Hewett DG, Brown IS, et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. J Gastroenterol 2013;48:287-302.

81. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ("hyperplastic") polyposis. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RW, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4a ed. Lyon: IARC Press; 2010:160-165.

82. WHO Classification of Tumors EB. Colorectal serrated lesions and polyps. En: Pai RK, Mäkinen MJ, Rosty C, ed. *Digestive System Tumours.* 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019:163-169.

83. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, et al. Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. Gastrointest Endosc 2009;70:1182-99.

84. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. Am J Gastroenterol 2012;107:1315-1329.

85. Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, et al. Serrated and non-serrated polyps of the

colorectum: Their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. J Clin Pathol 2009;62:516-518.

86. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Hum Pathol 2011;42:1-10.

87. Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Critical Appraisal of the Diagnosis of the Sessile Serrated Adenoma. Am J Surg Pathol 2014;38:158-166.

88. Yang JF, Tang SJ, Lash RH, et al. Anatomic distribution of sessile serrated adenoma/polyp with and without cytologic dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2015;139:388-393.

89. Jaramillo E, Tamura S, Mitomi H. Endoscopic Appearance of Serrated Adenomas in the Colon. Endoscopy 2005;37:254-260.

90. Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). Gastrointest Endosc 2011;74:1360-1368.

91. Crockett SD, Nagtegaal I. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. Gastroenterology 2019;157:949-966.e4.

92. Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: Morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. Mod Pathol 2017;30:1728-1738.

93. Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. Gut 2016;65:437-446.

94. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). Am J Surg Pathol 2008;32:21-9.

95. Sano Y, Saito Y, Fu K-I, et al. Efficacy of magnifying chromoendoscopy for

the differential diagnosis of colorectal lesions. Dig Endosc 2005;17:105-116.

96. Hasegawa S, Mitsuyama K, Kawano H, et al. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. Oncol Lett 2011;2:785-789.

97. Herreros de Tejada A, González-Lois C, Santiago J. Serrated lesions and serrated polyposis syndrome. Rev Española Enfermedades Dig 2017;109:516-526.

98. Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Serrated tubulovillous adenoma of the large intestine. Histopathology 2016;68:578-587.

99. O'Connell BM, Crockett SD. The clinical impact of serrated colorectal polyps. Clin Epidemiol 2017;9:113-125.

100. Hetzel JT, Huang CS, Coukos JA, et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. Am J Gastroenterol 2010;105:2656-2664.

101. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: Prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. J Clin Pathol 2010;63:681-686.

102. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High Prevalence of Sessile Serrated Adenomas With BRAF Mutations: A Prospective Study of Patients Undergoing Colonoscopy. Gastroenterology 2006;131:1400-1407.

103. IJspeert J, Wit K de, Vlugt M van der, et al. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. Endoscopy 2016;48:740-746.

104. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2017;152:92-104.

105. Ijspeert JEG, Vermeulen L, Meijer GA, et al. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12:401-409.

106. Leggett B, Whitehall V. Role of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer Pathogenesis. Gastroenterology 2010;138:2088-2100.

107. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet 2006;38:787-793.

108. Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. Gut 2017;66:97-106.

109. Clendenning M, Young JP, Walsh MD, et al. Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes BMPR1A, SMAD4, PTEN, MUTYH and GREM1 Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome. PLoS One 2013;8:4-8.

110. WHO Classification of Tumors EB. Serrated polyposis. En: Rosty C, Brosens L, Dekker E, et al., ed. *Digestive System Tumours.* 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019:532-534.

111. Herwaarden YJ Van, Verstegen MHP, Dura P, et al. Low prevalence of serrated polyposis syndrome in screening populations: A systematic review. Endoscopy 2015;47:1043-1049.

112. IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. Gut 2017;66:1225-1232.

113. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: A multicentre cohort study. Gut 2010;59:1094-1100.

114. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. Gut 2010;59:1222-1225.

115. Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. Gut 2016;65:1829-1837.

116. IJspeert JEG, Rana SAQ, Atkinson NSS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. Gut 2017;66:278-284.

117. Hassan C, Repici A, Rex DK. Serrated polyposis syndrome: risk stratification or reduction? Gut 2016;65:1070-1072.

118. Leerdam ME van, Roos VH, Hooft JE van, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2019;51:877-895.

119. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. Endoscopy 2008;40:284-90.

120. Parikh ND, Chaptini L, Njei B, et al. Diagnosis of sessile serrated adenomas/polyps with image-enhanced endoscopy: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2016;48:731-9.

121. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: Validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. Gastrointest Endosc 2013;77:916-924.

122. IJspeert JEG, Bastiaansen B a J, Leerdam ME van, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. Gut 2016;65:963-970.

123. Ma MX, Bourke MJ. Sessile Serrated Adenomas: How to Detect, Characterize and Resect. Gut Liver 2017;11:747-760.

124. Boparai KS, Broek FJC van den, Eeden S van, et al. Increased polyp

detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. Endoscopy 2011;43:676-82.

125. Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, Leerdam ME Van, et al. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: A multicenter, randomized, back-to-back trial. Gastrointest Endosc 2015;81:531-538.

126. López-Vicente J, Rodríguez-Alcalde D, Hernández L, et al. Panchromoendoscopy Increases Detection of Polyps in Patients With Serrated Polyposis Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2016-2023.e6.

127. Rivero-Sánchez L, López Vicente J, Hernandez Villalba L, et al. Endocuff-assisted colonoscopy for surveillance of serrated polyposis syndrome: a multicenter randomized controlled trial. Endoscopy 2019;51:637-645.

128. Tutticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). Gastrointest Endosc 2018;87:837-842.

129. Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, et al. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. Gastrointest Endosc 2019;89:929-936.e3.

130. Pellise M, Burgess NG, Tutticci N, et al. Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. Gut 2017;66:644-653.

131. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope F a. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:760-7; quiz e54-5.

132. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012;143:844-857.

133. East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. Gut 2017;66:1181-1196.

134. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Gastroenterol Hepatol 2018;41:585-596.

135. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. Gastrointest Endosc 2009;69:620-5.

136. Bhat YM, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, et al. High-definition and high-magnification endoscopes. Gastrointest Endosc 2014;80:919-927.

137. Sakamoto T, Matsuda T, Otake Y, et al. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. J Gastroenterol 2012;47:635-640.

138. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-174.

139. Rogart JN, Aslanian HR, Siddiqui UD. Narrow band imaging to detect residual or recurrent neoplastic tissue during surveillance endoscopy. Dig Dis Sci 2011;56:472-8.

140. Schulz KF. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. Ann Intern Med 2010;152:726.

141. Bateman AC, Shepherd NA. UK guidance for the pathological reporting of serrated lesions of the colorectum. J Clin Pathol 2015;68:585-591.

142. Clark BT, Protiva P, Nagar A, et al. Quantification of Adequate Bowel Preparation for Screening or Surveillance Colonoscopy in Men. Gastroenterology 2016;150:396-405.

143. Desomer L, Tutticci N, Tate DJ, et al. A standardized imaging protocol is accurate in detecting recurrence after EMR. Gastrointest Endosc

2017;85:518-526.

144. Kandel P, Brand EC, Pelt J, et al. Endoscopic scar assessment after colorectal endoscopic mucosal resection scars: when is biopsy necessary (EMR Scar Assessment Project for Endoscope (ESCAPE) trial). Gut 2019;68:1633-1641.

145. Zorron Cheng Tao Pu L, Chiam KH, Yamamura T, et al. Narrow-band imaging for scar (NBI-SCAR) classification: from conception to multicenter validation. Gastrointest Endosc 2019.

146. Knabe M, Pohl J, Gerges C, et al. Standardized Long-Term Follow-Up After Endoscopic Resection of Large , Nonpedunculated Colorectal Lesions : A Prospective Two-Center Study. Am J Gastroenterol 2014;109:183-189.

147. Tate DJ, Desomer L, Klein A, et al. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. Gastrointest Endosc 2017;85:647-656.e6.

148. Sreepati G, Vemulapalli KC, Rex DK. Clip artifact after closure of large colorectal EMR sites: Incidence and recognition. Gastrointest Endosc 2015;82:344-349.

149. Pellisé M, Desomer L, Burgess NG, et al. The influence of clips on scars after EMR: Clip artifact. Gastrointest Endosc 2016;83:608-616.

150. Bisschops R, East JE, Hassan C, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. Endoscopy 2019;46:435-449.

151. Jideh B, Bourke MJ. How to Perform Wide-Field Endoscopic Mucosal Resection and Follow-up Examinations. Gastrointest Endosc Clin N Am 2019;29:629-646.

152. Rex DK, Clodfelter R, Rahmani F, et al. Narrow-band imaging versus white light for the detection of proximal colon serrated lesions: a randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2016;83:166-171.

153. Rivero-Sanchez L, Lopez-Ceron M, Carballal S, et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. Endoscopy 2017;49:44-53.

154. Rodríguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L, et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. Endoscopy 2019;51:142-151.

155. MacPhail ME, Thygesen SB, Patel N, et al. Endoscopic control of polyp burden and expansion of surveillance intervals in serrated polyposis syndrome. Gastrointest Endosc 2019;90:96-100.

156. Broek F van den, Kuiper T, Dekker E, et al. Study designs to compare new colonoscopic techniques: clinical considerations, data analysis, and sample size calculations. Endoscopy 2013;45:922-927.

157. Gralnek IM, Siersema PD, Halpern Z, et al. Standard forward-viewing colonoscopy versus full-spectrum endoscopy: An international, multicentre, randomised, tandem colonoscopy trial. Lancet Oncol 2014;15:353-360.

158. Zhao S, Wang S, Pan P, et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2019;156:1661-1674.e11.

159. Atkinson NSS, Ket S, Bassett P, et al. Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. Gastroenterology 2019;157:462-471.

160. Aziz M, Desai M, Hassan S, et al. Improving serrated adenoma detection rate in the colon by electronic chromoendoscopy and distal attachment: systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2019;90:721-731.e1.

161. Bae JH, Lee C, Kang HY, et al. Improved Real-Time Optical Diagnosis of Colorectal Polyps Following a Comprehensive Training Program. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2479-2488.e4.

162. Rex D, Hardacker K, MacPhail M, et al. Determining the adenoma detection rate and adenomas per colonoscopy by photography alone: proof-of-concept study. Endoscopy 2015;47:245-250.

163. Topol E. *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*. 1a ed. New York: Basic Books; 2019.

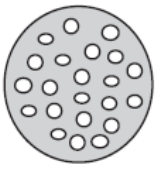
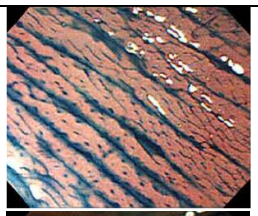
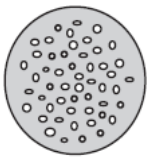
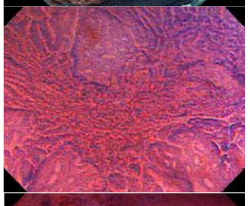
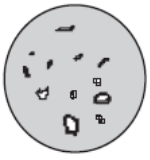
164. Chen P-J, Lin M-C, Lai M-J, et al. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. Gastroenterology 2018;154:568-575.

165. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. Gut 2019;68:1813-1819.

11 ANNEXOS

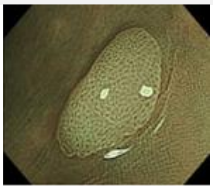
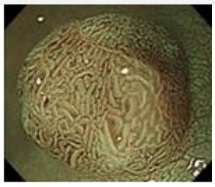
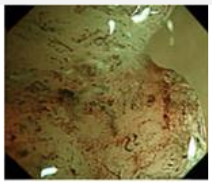
La presentació del primer treball (Estudi 1) **“Narrow band imaging versus llum blanca en la caracterització de neoplàsia residual després d’una resecció endoscòpica mucosa, estudi controlat i aleatoritzat”** va comportar el premi a la millor comunicació format pòster en el XXVIè congrés de la Societat Catalana de Digestologia, Lleida 28 de gener de 2017.

Taula A.1 Classificació patró de criptes de Kudo

Tipus	Esquema	Imatge endoscòpica	Descripció criptes	Patologia probable	Tractament
I			Rodones regulars	No (normal)	Cap o endoscòpic
II			Estrellades	No (hiperplàstic)	Cap o endoscòpic
II-O*			Similar a II, criptes més grans i rodones	Neoplàsic no invasiu (lesió serrada sèssil)	Endoscòpic
IIIs			Tubulars o rodones petites	Neoplàsic no invasiu (adenoma)	Endoscòpic
IIIL			Tubulars grans	Neoplàsic no invasiu (adenoma)	Endoscòpic
IV			Solcs, dendrítiques	Neoplàsic no invasiu (adenoma)	Endoscòpic
Vi			Irregulars amb tipus IIIs, IIIL, IV	Neoplàsic invasiu	Endoscòpic (casos seleccionats) o quirúrgic
Vn			Irregulars, desestructurats	Neoplàsic invasiu	Quirúrgic

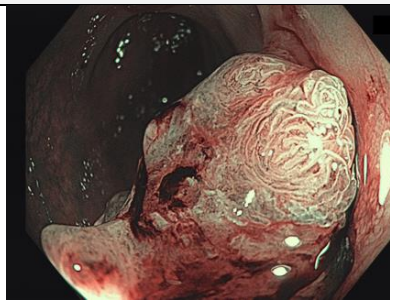
Classificació patró de criptes de Kudo modificat.[58–60] * Patró tipus II-O per distingir la lesió serrada sèssil.[59]
(Adaptat de Tanaka S et al. Gastrointest Endosc 2006;64(4):604-13)[60]

Taula A.2 Classificació The Japan NBI Expert Team (JNET)

	Tipus 1	Tipus 2A	Tipus 2B	Tipus 3
Patró de vasos	- Invisible *	- Calibre regular - Distribució regular (patró reticulat / espiral) **	- Calibre variable -Distribució irregular	- Pèrdua àrees vasculars - Interrupció de vasos gruixuts
Patró superfície	- Punts foscos regulars o punts blancs -Similar a la mucosa normal del voltant	- Regular (tubular / ramificat / papil·lar)	- Irregular o fosc	- Àrees amorfes
Histologia més probable	Hiperplàstic / lesió serrada sèssil	Neoplàsia intramucosa de baix grau	Neoplàsia intramucosa alt grau / càncer invasiu submucós superficial ***	Càncer invasiu submucós profund
Imatge endoscòpia				

***** Si és visible, el calibre de la lesió és similar al de la mucosa normal del voltant
** La microvascularització es distribueix amb freqüència en un patró puntiforme, però vasos reticulars ben ordenats o en espiral poden no observar-se en lesions deprimides
*** Es pot incloure el càncer invasiu submucós profund
(Adaptat de Sano Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. Digestive Endoscopy 2016;28(5):526-33)[62]

Taula A.3 Exemples de pòlips segons la classificació NICE

Tipus 1	Tipus 2	Tipus 3
		
Descripció de la lesió		
Pòlip de 12 mm, pla (Paris 0-IIb), a còlon ascendent	Pòlip de 15 mm, pla d'extensió lateral granular (Paris 0-IIa, LST-G), a cec	Pòlip de 15 mm, sèssil (Paris 0-Is), a còlon esquerre
Resecció endoscòpica		
RME en dos fragments de forma completa	RME en bloc	RME en bloc
Histologia		
Pòlip Hiperplàstic de tipus microvesicular	Adenoma tubulovellós amb displàsia de baix grau	Adenocarcinoma que invaeix la submucosa amb criteris de mal pronòstic (pT1). En la peça quirúrgica mostra invasió a la serosa i ganglionar (pT3N1bM0)

NICE, Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic classification; RME, resecció mucosa endoscòpica; LST, lesió d'extensió lateral.

Taula A.4 Algorisme Grupo Español Resección Mucosa Endoscópica

Subtipus	**Estratègia**	
	Mida < 20-30 mm	Mida > 20-30 mm
Pòlips < 20 mm	< 3 mm: pinça, nansa freda o calenta 4-10 mm: nansa freda o calenta, RME 10-20 mm nansa calenta, RME	
Paris 0-Is	Polipectomia/RME	Individualitzar (RME/DSE)
Paris 0-Ip	Polipectomia	Polipectomia/RME (pedicles grans o semipedunculades)
Carcinoides	< 10 mm: RME 10-20 mm: DSE	> 20 mm: cirurgia
Signe no elevació (*non-lifting*)	Individualitzar casos (RME, RME híbrida, *underwater EMR*, RME + avulsió o argó, DSE, cirurgia)	
LST-G	RME	RME (DSE si sospita invasió submucosa i en centres amb experiència)
LST-G nodular mixt	RME	Individualitzar casos (RME/DSE: si RME, resecar el nòdul gran a part)
LST-NG pla elevat*	RME	Individualitzar casos (RME/DSE)
LST-NG pseudodeprimit*	RME	DSE

* En casos de lesions serrades LST-NG, la RME en fragments és d'elecció.
LST, lesió d'extensió lateral; LST-G, granular; LST-NG, no granular; RME, resecció mucosa endoscòpica; DSE, dissecció submucosa endoscòpica. (Adaptat de Herreros de Tejada A, et al. Cap 2. Indicaciones. A: Guía Clínica para la Resección Endoscópica de pólipos de colon y recto. Madrid: ERGON; 2017. p. 8).[69]

Taula A.5 Característiques principals dels pòlips serrats

	Tipus				
	MVHP	**GCHP**	**SSL**	**SSLD**	**TSA**
Histologia					
Arquitectura cripta	Criptes en forma "embut", serrades en 2/3 superior	Criptes allargades; poc o no serrades	Creixement horitzontal a través muscularis mucosa, dilatació de la base de la cripta (1/3 inferior) i/o serrades estenent per la base de la cripta	Arquitectura complexa en el component displàstic (aglomeració de criptes, ramificació complexa, cribiformes, arquitectura vellosa)	Serrades en forma esquerda; sovint criptes ectòpiques
Zona proliferació	Porció basal de les criptes	Porció basal de les criptes	Pot ser localitzada anormalment fora de la base de la cripta, variable entre criptes	Semblant a SSL, però amb més proliferació en el component displàsic	Present dins les criptes ectòpiques i les bases de les criptes
Característiques citològiques	Nuclis petits basals, no displàsia	Nuclis petits basals, no displàsia	Nuclis petits basals amb ocasionals nuclis més grans amb nuclèols discrets; no displàsia	Aspecte morfològic variat del component displàstic	Nuclis allargats amb estratificació nuclear i citoplasma eosinofílic; pot desenvolupar displàsia
Tipus mucina	Barreja microvesicular i caliciformes	Predomini caliciformes	Barreja microvesicular i caliciformes	Tipus variat	Ocasionals caliciformes; descrit un subtipus de cèl·lules caliciformes rares
Molecular					
Mutació BRAF	70-80%	0%	> 90%	> 90%	20-40%
Mutació KRAS	0%	50%	0%	0%	50-70%
Metilació illes CpG	+	-	++	+++	+
Endoscòpia[62,123]					
Aspecte	Mucosa pàl·lida, algun vas aïllat, solen ser de mida petita		Solen ser lesions planes, coloració blanquinosa, a vegades cobertes de moc, mal delimitades		Solen ser lesions pedunculades i aspecte adenoma convencional
Patró criptes	Kudo II		Kudo II-O	Kudo III-V	Kudo III-V
Patró superfície	NICE 1, JNET 1		NICE 1, JNET 1	NICE 2, JNET 2a	NICE 2, JNET 2a
Localització					
Còlon	75-90% Còlon distal i recte	75-90% Còlon distal i recte	70-80% còlon proximal	70-80% còlon proximal	70% còlon distal i recte

GCHP, pòlip hiperplàstic enriquit de cèl·lules caliciformes; MVHP, pòlip hiperplàstic tipus microvesicular; SSL, lesió serrada sèssil; SSLD, lesió serrada sèssil amb displàsia; TSA, adenoma serrat tradicional.
(Adaptat de *WHO* 2019)[82]

Taula A.6 Intervals de colonoscòpia de vigilància de pòlips serrats

Endoscòpia basal	Consens 2012[84]	US MSTF 2012[132]	ESGE 2013[74]	BSG 2017[133]	AEG 2018[134]	ESGE 2019[118]
• **Qualsevol HP de < 10 mm, a rectosigma**	10	10	10	10	10	-
• **≤ 3 HP de ≤ 5 mm, proximal a sigma**	10	-	10	10	10	-
• **≥ 1 HP de > 5 mm, proximal a sigma**	5	-	10	10	10	-
• **< 3 SSL o TSA de < 10mm, qualsevol lloc**	5	5	10	10	10	-
• **1 SSL o TSA de ≥ 10 mm, qualsevol lloc**	3	3	3	3	3	-
• **≥ 3 SSL o TSA de < 10 mm, qualsevol lloc**	3	5	10	10	10	-
• **≥ 2 SSL de ≥ 10 mm, qualsevol lloc**	1-3	3	3	3	3	-
• **Qualsevol SSLD**	1-3	3	3	3	3	
• **SPS**	1*	1*	Derivar a consell genètic*	1-2*	1-3*	• Colonoscòpia inicial o aclariment: Resecció de tots els pòlips ≥ 5 mm o de qualsevol mida si sospita òptica de displàsia • Colonoscòpia seguiment: 1 any: si ≥ 1 pòlip avançat o ≥ 5 pòlips clínicament rellevants no avançats. [a, b] 2 anys: si pòlips no avançats o < 5 pòlips clínicament rellevants no avançats.**

Recomanacions segons les guies clíniques per la primera colonoscòpia de vigilància (en anys) després de les troballes a l'endoscòpia basal en funció del tipus, mida i localització dels pòlips serrats.

* Criteris WHO 2010: (1) ≥ 5 pòlips serrats proximals a còlon sigmoide amb 2 o més d'aquests ≥ 10 mm; (2) Qualsevol pòlip serrat proximal a còlon sigmoide en un individu amb un parentiu de primer grau amb poliposi serrada, o (3) > 20 pòlips serrats de qualsevol mida distribuïts per tot el còlon.

** Criteris WHO 2019 adaptats segons guia ESGE 2019: (1) ≥ 5 pòlips serrats proximals a còlon sigmoide amb 2 o més d'aquests > 10 mm, o (2) > 20 pòlips serrats de qualsevol mida distribuïts per tot el còlon.

[a] Pòlip avançat: adenoma (tubulo)vellós, adenoma amb displàsia alt grau, adenoma ≥ 10mm, adenoma serrat tradicional, lesió serrada amb displàsia, lesió serrada ≥ 10mm.

[b] Pòlip clínicament rellevant no avançat: pòlip adenoma o serrat que no compleix criteri de pòlip avançat, amb l'excepció de pòlips hiperplàstics < 5 mm (els quals es poden deixar in situ).

HP, pòlip hiperplàstic; SSL, lesió serrada sèssil; TSA, adenoma serrat tradicional; SSLD, lesió serrada sèssil amb displàsia; SPS, síndrome de poliposi serrada. US MSTF, United States Multi-Society Task Force; ESGE, European Society of Gastrointestinal Endoscopy; BSG, British Society of Gastroenterology; AEG, Asociación Española de Gastroenterología.

11.1 Aprovació CEIC i registre ClinicalTrials

Parc de Salut Barcelona MAR

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña Mª Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2015/6152/I titulado *"ESTUDI ALEATORITZAT I CONTROLAT PER AVALUAR L'APLICABILITAT DE LA CROMOENDOSCÒPIA VIRTUAL (NBI) EN LA REVISIÓ DE LA POLIPECTOMIA FRAGMENTADA"* propuesto por el Dr. FAUSTO RIU PONS del Servicio de Digestivo del Hospital del Mar.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital del Mar por el Dr. FAUSTO RIU PONS como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 21 de Abril de 2015.

Lo que firmo en Barcelona, a 28 de Abril de 2015

Firmado: .....
Doña Mª Teresa Navarra Alcrudo

CONSORCI MAR PARC DE SALUT DE BARCELONA I NIF: S-0800471E PAPER ECOLÒGIC

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 I 08003 Barcelona I Telèfon 93 316 06 77 I Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

Parc de Salut Barcelona MAR

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña Mª Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar

CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2014/5964/I titulado *"ESTUDI ALEATORITZAT I CONTROLAT PER AVALUAR L'APLICABILITAT DE LA CROMOENDOSCÒPIA EN LA CARACTERITZACIÓ DELS PÒLIPS SERRATS"*, propuesto por el Dr. FAUSTO RIU PONS, del Servicio de Digestivo del HOSPITAL DEL MAR.

Que adjunta documento de consentimiento informado.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan están plenamente justificadas.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el HOSPITAL DEL MAR por el Dr. FAUSTO RIU PONS, como investigador principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 13 de Enero de 2015

Lo que firmo en Barcelona, a 6 de Febrero de 2015

Parc de Salut

Firmado: .....
Doña Mª Teresa Navarra Alcrudo

CONSORCI MAR PARC DE SALUT DE BARCELONA I NIF: S-0800471E PAPER ECOLÒGIC

CEIC – Parc de Salut MAR
Dr. Aiguader, 88 I 08003 Barcelona I Telèfon 93 316 06 77 I Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

Registre ClinicalTrials.gov (Estudi 1 i 2)

	NCT Number	Title	Status	Study Results	Interventions	Characteristics	Dates	Locations
1	NCT02446093	Study of Narrow Band Imaging in the Characterization of Residual Neoplasia After Endoscopic Piecemeal Mucosal Resection	Completed	No Results Available	•Device: WLE •Device: NBI	Study Type: Interventional Study Design: •Allocation: Randomized •Intervention Model: Crossover Assignment •Masking: Double (Participant, Investigator) •Primary Purpose: Diagnostic	Study Start: May 2015 Study Completion: May 2016	•Hospital del Mar, Barcelona, Spain
2	NCT02406547	Study of Narrow Band Imaging in the Characterization of Serrated Lesions	Completed	No Results Available	•Device: NBI •Device: WLE	Study Type: Interventional Study Design: •Allocation: Randomized •Intervention Model: Crossover Assignment •Masking: Double (Participant, Investigator) •Primary Purpose: Diagnostic	Study Start: March 2015 Study Completion: April 2016	•Hospital del Mar, Barcelona, Spain

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

11.2 Full de consentiment informat

FULL CONSENTIMENT INFORMAT

TÍTOL: **ESTUDI ALEATORITZAT I CONTROLAT PER AVALUAR L'APLICABILITAT DE LA CROMOENDOSCÒPIA VIRTUAL (NBI) EN LA REVISIÓ DE LA POLIPECTOMIA FRAGMENTADA. ESTUDI CROMO-PIE**

L'extirpació en fragments d'un pòlip de còlon comporta un elevat risc de pòlip residual en la base de la cicatriu. Les guies clíniques recomanen una colonoscòpia de control entre 3-6 mesos. No obstant, es desconeix l'exactitud de la cromoendoscòpia virtual en la revisió de la cicatriu.

La cromoendoscòpia virtual aplica un filtre especial que detecta millor la vascularització de la mucosa del còlon respecte la colonoscòpia convencional o llum blanca. Aquest filtre s'anomena *Narrow Band Imaging* (NBI), està incorporat solament en endoscopis d'última generació i s'activa opcionalment prement un botó del comandament, produint una imatge de coloració blau-verdosa. Per tant, no afecta en absolut amb el procediment en sí.

Si vostè accepta a participar en aquest estudi, es practicarà una colonoscòpia segons el mètode habitual i per un únic endoscopista. Tots els pòlips que es detectin, seran extirpats i analitzats. Un cop localitzada la cicatriu de la polipectomia prèvia (o cicatrius en cas de presentar més d'una), es realitzarà de forma arbitrària dues revisions en la mateixa cicatriu (llum blanca i NBI). En tots els casos, s'obtindran biòpsies o es ressecaran les lesions sospitoses per estudi anatomo-patològic.

El present estudi vol investigar la utilitat de la cromoendoscòpia virtual enfront la colonoscòpia convencional (llum blanca), en aquells pacients que han presentat pòlips que han estat ressecats de forma fragmentada.

La participació en l'estudi no suposa un canvi en el procediment ja que la cromoendoscòpia virtual s'usa de forma habitual. Les complicacions que poden ocórrer són inherents a la prova en sí i no suposa en absolut un risc afegit el fet de participar en l'estudi. Qualsevol complicació que es pugui derivar de l'estudi serà tractada en el nostre hospital de la mateixa manera en que es faria en cas de no participar en l'estudi.

La participació en l'estudi és voluntària. En el cas de que no desitgi participar se li aconsellarà la millor estratègia diagnòstico-terapèutica i seguint els protocols establerts. La negativa a la participació o la retirada de l'estudi no afectarà en absolut la relació metge-pacient. Podrà abandonar l'estudi en qualsevol moment si ho considera oportú, sense tenir que donar explicacions i sense que repercuteixi en el seguiment.

Les dades mèdiques obtingudes durant l'estudi seran utilitzades per al present estudi i no seran distribuïdes a tercers, rebent un tracte confidencial tal i com la resta del seu historial mèdic. Els resultats de l'estudi podran ser objecte de publicació en un futur. No obstant, el seu nom no estarà identificat i ningú, excepte els investigadors i el Comitè d'Ètica de l'Hospital, tindran accés a les seves dades. Complint amb la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de carácter Personal.

El responsable de l'estudi (Dr. **Fausto Riu Pons**) de la Unitat d'Endoscòpia Digestiva de l'Hospital del Mar, li oferirà tota la informació complementària de l'estudi que Vostè ho desitgi. Per contactar amb el doctor ho podrà fer trucant al telèfon 93.2483057.

Exemplar per al pacient

Jo, …….. (nom i cognoms)

He llegit la fulla d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer les preguntes sobre l'estudi "**Estudi aleatoritzat i controlat per avaluar l'aplicabilitat de la cromoendoscòpia virtual (NBI) en la revisió de la polipectomia fragmentada. Estudi CROMO-PIE.**"

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb ……(nom de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntaria.

Comprenc que em puc retirar de l'estudi:

- Quan vulgui
- Sense tenir que donar explicacions
- Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

_____	_____
Firma del participant	Firma de l'investigador
_____	_____
Data	Data

FULL CONSENTIMENT INFORMAT

TÍTOL: **ESTUDI ALEATORITZAT I CONTROLAT PER AVALUAR L'APLICABILITAT DE LA CROMOENDOSCÒPIA EN LA CARACTERITZACIÓ DELS PÒLIPS SERRATS**

Els pòlips serrats presenten unes característiques diferents de l'adenoma tradicional, es localitzen preferentment a còlon dret, solen ser lesions planes i són més difícils de detectar.

La cromoendoscòpia aplica un filtre especial que detecta millor la vascularització de la mucosa del còlon. Aquest filtre s'anomena Narrow Band Imaging (NBI), està incorporat solament en endoscopis d'última generació i s'activa opcionalment prement un botó del comandament produint una imatge en el monitor de coloració blau-verdosa. Per tant, no afecta en absolut amb el procediment en sí. S'ha vist que la seva aplicació en el còlon pot ajudar a augmentar la visibilitat dels pòlips i així detectar-los més fàcilment. No obstant, no existeixen estudis que comparin la colonoscòpia convencional (és a dir, amb visió normal i sense filtres), respecte la colonoscòpia amb filtres (cromoendoscòpia) en aquells pacients que presenten pòlips serrats.

Per tant, l'objectiu del present estudi és avaluar l'ús i benefici de la cromoendoscòpia en la detecció de pòlips serrats en pacients del programa de cribratge del càncer colo-rectal.

Si vostè accepta a participar en aquest estudi, es practicarà una colonoscòpia segons el mètode habitual i per un únic endoscopista. En el mateix acte, es realitzaran dos revisions ja sigui amb la colonoscòpia convencional o bé amb la cromoendoscòpia. L'ordre de les dos revisions serà arbitrari. Tots els pòlips que es detectin, seran extirpats i analitzats segons els mètodes estàndards.

La participació en l'estudi augmentarà discretament la duració del procés, però sense que això presenti un major risc en la prova en sí. Els estudis situen les complicacions en menys de 1 de cada 1000 colonoscòpies i solen ser complicacions menors. Qualsevol complicació que es pugui derivar de l'estudi serà tractada en el nostre hospital de la mateixa manera en que es faria en cas de no participar en l'estudi.

La participació en l'estudi és voluntaria. En el cas de que no desitgi participar se li aconsellarà la millor estratègia diagnòstico-terapèutica i seguint els protocols establerts. La negativa a la participació o la retirada de l'estudi no afectarà en absolut la relació metge-pacient. Podrà abandonar l'estudi en qualsevol moment si ho considera oportú, sense tenir que donar explicacions i sense que repercuteixi en el seguiment.

Les dades mèdiques obtingudes durant l'estudi seran utilitzades per al present estudi i no seran distribuïdes a tercers, rebent un tracte confidencial tal i com la resta del seu historial mèdic. Els resultats de l'estudi podran ser objecte de publicació en un futur. No obstant, el seu nom no estarà identificat i ningú, excepte els investigadors i el Comitè d'Ètica de l'Hospital, tindran accés a les seves dades. Complint amb la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de carácter Personal.

El responsable de l'estudi (Dr. Fausto Riu) de la Unitat d'Endoscòpia Digestiva de l'Hospital del Mar, li oferirà tota la informació complementària de l'estudi que Vostè ho desitgi. Per contactar amb el doctor ho podrà fer trucant al telèfon 93.2483057.

Exemplar per al pacient

Jo, …….. (nom i cognoms)

He llegit la fulla d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer les preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb ……(nom de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntaria.

Comprenc que em puc retirar de l'estudi:

- Quan vulgui
- Sense tenir que donar explicacions
- Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica

Dono lliurement la meva conformitat per a participar en l'estudi.

_____	_____
Firma de l'investigador	Firma del participant
_____	_____
Data	Data

11.3 Full de recollida de dades

ESTUDI CROMO-PIE // FULL RECOLLIDA DE DADES

****En cas de >1 cicatrius polipectomia, recollir en una nova fulla de recollida de dades****

1.DADES PACIENT (Etiqueta)

H.Clínica:.....
NOM:.....
SEXE: H / M
Data naixement:...../...../.....

2.ANTECEDENTS

2.1.Pes/Talla (Kg/m): **...../.....**
2.2.Diabetes Mellitus: N / S
2.3.Tabac: N / S / Ex-Fumador
2.4.Comorbilitats: (_)Cap, (_)Obesitat, (_)Cardio-Vasc, (_)Respi, (_)Cirrosi, (_)Renal, (_)Qualsevol càncer, (_)Pluripatologia
2.5.Antecedents familiars CCR: N / S
2.6.Antecedents IQ neo còlon: N / S
2.7.Antecedent Cirurgia ABD: N / S
2.8.Fàrmacs Antiagregants: N / S **Quin?:** (_) AAS, (_) ACO, (_) AINEs

3.POLIPECTOMIA PRÈVIA:

3.1.Data (dd/mm/aaaa):...../...../.....
3.2.Endoscopista: (_) **AS,** (_) **JD,** (_) **FR,** (_) **MA,** (_) **LB,** (_) **Altres**
3.3.Mida(mm):.....
3.4.Localització: (_)Cec, (_)Ascendent, (_) Transvers, (_) Descendent, (_) Sigma, (_) Recte

3.5.Paris:
(_) No disponible
(_) **Ip,** (_) **Is**
(_) **IIa,** (_) **IIb,** (_) **IIc,** (_) **IIa+IIc,** (_) **IIb+IIc**
(_) **III**
(_) Altres combinacions.....

3.6.Kudo: (_) No disponible, (_) **I,** (_) **II,** (_) **IIIs,** (_) **IIIL,** (_) **IV,** (_) **V**

3.7.NICE: (_) No disponible, (_) **NICE 1,** (_) **NICE 2,** (_) **NICE 3**

3.8.LST: (_) No
Granular (LST-G): (_) Homogeni, (_) Nodular Focal, (_) Nodular Complet
No Granular (LST-NG): (_) Pla elevat, (_) Pseudodeprimit

3.9.Non-lifting: N / S

3.10.Confluència de plecs: N / S

3.11.Histologia:
(_) Normal
(_) Hiperplàssic
(_) Adenoma amb Displàsia Baix Grau
(_) Adenoma amb Displàsia Alt Grau
(_) Adenoma sèssil serrat
(_) Adenoma serrat tradicional
(_) Carcinoma
(_) Altres

4.COLONOSCÒPIA ESTUDI:

4.1.Data (dd/mm/aaaa): ...../...../.....
4.2.Endoscopista: (_) **AS,** (_) **JD,** (_) **FR,** (_) **MA,** (_) **LB**
4.3.Preparació còlon: (_) Adequada, (_) Inadequada
4.4.Sedació: (_)**No,** (_)**Propofol,** (_)**MDZ+Fentanil,** (_)**Propo+MDZ+Fentanil,** (_)**Anestèsia,** (_) **Altres**
4.5.Nombre de pòlips detectats en la resta del còlon (EDB basal) (n)....
4.6 Nombre de pòlips detectats en la resta del còlon (n): .....
4.7.Nombre de polipectomies fragmentades per pacient (n): .....

5.REVISIÓ CICATRIU:

Aleatorització: (_) [Blanca – NBI] vs (_) [NBI – Blanca]

Pot núm.	1ª Revisió Risc Adenoma	2ª Revisió Risc Adenoma	Mostra	Mida i Histologia
1	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	
2	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	
3	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	
4	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	
5	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	
6	Alt / Baix	Alt / Baix	Bx / REM	

>Existeix algun punt amb ressecció parcial? Quin i motiu:.....

Graus de confiança (sospita adenoma): **(A)** Alt >90% sospita de neoplàsia **(B)** Baix o nul
Mostra: (Bx) biòpsia, **(REM)** ressecció endoscòpica mucosa

ESTUDI CROMO-SER // FULL RECOLLIDA DE DADES

1.DADES PACIENT (Etiqueta)

NOM:.....
SEXE: H/M
Data naixement:...../...../.....
H.Clínica:.....

2.ANTECEDENTS

1. **Pes/Talla (Kg/m):...../.....**
2. **Fumador:** Si / No / Ex-fumador
   Paquets/any:.....
3. **Antecedents familiars CCR:** S / N
4. **Diabetes Mellitus:** S / N
   Fàrmacs: 1) Metformina 2) Insulina 3) Altres ADOs 4) Combinació
5. **Comorbilitats:** S / N
   1) Obesitat 2) Cardio-vascular 3) Respiratori 4) Cirrosi 5) Renal 6) Qualsevol càncer 7) Pluripatologia
6. **Antecedent Cirurgia abdominal:** S / N
7. **Antecedent cirurgia per neoplàsia de còlon:** S / N
8. **Fàrmacs AAS/ACO/AINEs:** S / N
   Tipus:.....

3.COLONOSCÒPIA: Data:...../...../..... Inicials endoscopista (ABC):.....

- **Preparació Boston (CD/CT/CE):...../...../..... Puntuació:.....**
- **Tipus i dosi sedació:.....**

3.1.PRIMERA RETIRADA: ·Llum blanca ·NBI Temps retirada (min):.....

Nombre de pòlips detectats (n): Ex: Cec: 1: 5mm, Is, Kudo IIIL, NICE 2;

Cec	
Colon ascendent (80-70cm)	
Colon transvers (70-50cm)	
Colon descendent (50-15cm)	

3.2.SEGONA RETIRADA: ·Llum blanca ·NBI Temps retirada (min):.....

Cec	
Colon ascendent (80-70cm)	
Colon transvers (70-50cm)	
Colon descendent (50-15cm)	

Paris: Polipoide **(Is, Ip)**, Plans **(IIa, IIb, IIc, IIa+c)**, Excavat **(III, IIc+III)**
Kudo: I (rodones), **II** (estrellades), **IIIL** (tubulars grans), **IIIs** (tubulars rodones), **IV** (circumvolucions), **V** (carcinoma). **NICE**: **I** (hiperplàsic), **II** (adenoma) **III** (invasió SM o càncer)

11.4 Publicació article original (Estudi 1)

World Journal of Gastroenterology

Submit a Manuscript: http://www.f6publishing.com

World J Gastroenterol 2018 December 7; 24(45): 5179-5188

DOI: 10.3748/wjg.v24.i45.5179

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study

Narrow band imaging and white light endoscopy in the characterization of a polypectomy scar: A single-blind observational study

Fausto Riu Pons, Montserrat Andreu, Javier Gimeno Beltran, Marco Antonio Álvarez-Gonzalez, Agustín Seoane Urgorri, Josep Maria Dedeu, Luis Barranco Priego, Xavier Bessa

Fausto Riu Pons, Montserrat Andreu, Marco Antonio Álvarez-Gonzalez, Agustín Seoane Urgorri, Josep Maria Dedeu, Luis Barranco Priego, Xavier Bessa, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona 08003, Spain

Fausto Riu Pons, Montserrat Andreu, Javier Gimeno Beltran, Marco Antonio Álvarez-Gonzalez, Agustín Seoane Urgorri, Josep Maria Dedeu, Luis Barranco Priego, Xavier Bessa, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona 08003, Spain

Fausto Riu Pons, Montserrat Andreu, Marco Antonio Álvarez-Gonzalez, Josep Maria Dedeu, Xavier Bessa, Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona 08003, Spain

Montserrat Andreu, Pompeu Fabra University, Barcelona 08003, Spain

Javier Gimeno Beltran, Pathology Department, Hospital del Mar, Barcelona 08003, Spain.

ORCID number: Fausto Riu Pons (0000-0002-6576-4226); Montserrat Andreu (0000-0003-4286-1098); Javier Gimeno Beltran (0000-0001-6085-5228); Marco Antonio Álvarez-Gonzalez (0000-0002-9312-0268); Agustín Seoane Urgorri (0000-0001-8023-4445); Josep Maria Dedeu (0000-0003-0522-1032); Luis Barranco Priego (0000-0002-7352-7415); Xavier Bessa (0000-0003-4680-1228).

Author contributions: Riu Pons F, Andreu M and Bessa X designed research and wrote the paper; Gimeno Beltran J supervised the pathological assessment; Riu Pons F, Álvarez-Gonzalez MA, Seoane Urgorri A, Dedeu JM and Barranco Priego L performed the follow-up colonoscopy; Riu Pons F, Andreu M and Bessa X analyzed data.

Institutional review board statement: The study was reviewed and approved by the institutional review board of Parc de Salut Mar, 21 April 2015 (protocol number: 2015/6152/I).

Informed consent statement: All patients gave their written informed consent prior to study inclusion.

Conflict-of-interest statement: There are no conflicts of interest to report for any of the authors.

Data sharing statement: The dataset and statistical code is available from the corresponding author at FRiu@parcdesalutmar.cat

STROBE statement: Registration: ClinicalTrials.gov, NCT02448693. The manuscript followed the guidelines of the STROBE statement.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Manuscript source: Unsolicited manuscript

Correspondence author to: Fausto Riu Pons, MD, Senior Researcher, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, Barcelona 08003, Spain. FRiu@parcdesalutmar.cat
Telephone: +34-93-2483217

Received: August 20, 2018
Peer-review started: August 20, 2018
First decision: October 14, 2018
Revised: October 18, 2018
Accepted: November 16, 2018
Article in press: November 16, 2018
Published online: December 7, 2018

Abstract

AIM

To assess the incremental benefit of narrow band imaging (NBI) and white light endoscopy (WLE), randomizing the initial technique for the detection of residual neoplasia at the polypectomy scar after an endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR).

METHODS

We conducted an observational study in an academic center to assess the incremental benefit of NBI and WLE randomly applied 1:1 (NBI-WLE or WLE-NBI) in the follow-up of a post-EPMR scar by the same endoscopist.

RESULTS

A total of 112 EPMR scars were included. The median baseline polyp size was 20 mm (interquartile range: 14-30). At first review, NBI and WLE showed good sensitivity (85.0% *vs* 78.9%), specificity (77.1% *vs* 84.2%) and overall accuracy (80.0% *vs* 82.5%). NBI after WLE (WLE-NBI group) improved accuracy, but this difference was not statistically significant [area under the curve (AUC): 86.8% *vs* 81.6%, P = 0.15]. WLE after NBI (NBI-WLE group) did not improve accuracy (AUC: 81.4% *vs* 81.1%, P = 0.9). Overall, recurrence was found in 39/112 (34.8%) lesions.

CONCLUSION

Although no statistically significant differences were found between the two techniques at the first post-EPMR assessment, the use of NBI after WLE may improve residual neoplasia detection. Nevertheless, biopsy is still required in the first scar review.

Key words: Colonoscopy; Narrow band imaging; Endoscopic mucosal resection

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Endoscopic mucosal resection of colon polyps in a piecemeal fashion requires a first close follow-up to detect residual neoplasia. There are limited data on the optimal approach to reviewing polypectomy scars with narrow band imaging (NBI). In this prospective observational study, which randomized the initial technique for the detection of residual neoplasia, NBI was slightly more accurate than white light endoscopy. To improve the assessment of polypectomy scars, high-definition endoscopes with NBI should be the rule. However, biopsies are still required at the first follow-up, even if there are no macroscopically evident lesions.

Riu Pons F, Andreu M, Gimeno Beltran J, Álvarez-Gonzalez MA, Seoane Urgorri A, Dedeu JM, Barranco Priego L, Bessa X. Narrow band imaging and white light endoscopy in the characterization of a polypectomy scar: A single-blind observational study. *World J Gastroenterol* 2018; 24(45): 5179-5188 Available from: URL: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i45/5179.htm DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5179

INTRODUCTION

Resection of non-pedunculated polyps, usually large sessile colonic polyps, increases technical difficulty and often requires fragmented resection or endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR)[1]. EPMR has been associated with lesion recurrence in 16%-27% of cases[2-4]. Consequently, clinical guidelines recommend endoscopic follow-up between 3 mo and 6 mo after piecemeal resection of colorectal polyps to check for residual neoplasia[5,6].

Narrow band imaging (NBI) improves visibility and identification of the surface and vascular structures of colon polyps. This technique uses optical interference filters to spectrally narrow the bandwidths used in conventional white light, providing more visual detail to superficial mucosal structures, and enhancing visualization of the superficial mucosal capillaries in neoplastic tissue[7]. In contrast to conventional chromoendoscopy, NBI is easy to activate by pressing a button on the handle of the endoscope.

Virtual or conventional chromoendoscopy is applied during polyp resection, defining the edge of the lesion. There have been few studies using conventional chromoscopy[8] or NBI in the examination of the EPMR scar. In 2011, Rogart *et al*[9] compared the accuracy of NBI with that of standard white light for the detection of residual neoplasia at the resection site in 60 discrete lesions (from the upper gastrointestinal tract to colon). In 27 out of 43 (63%) lesions detected, the extension of the residual scar was greater with NBI than with white light. However, this finding does not reveal whether the use of this technique could improve the detection of residual tumor after piecemeal polypectomy, avoiding complications, time and the costs of biopsy and histological analysis.

In this context, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) published the first guideline on advanced endoscopic imaging for the detection and differentiation of colorectal neoplasia and recommends conventional or virtual chromoendoscopy such as NBI in the evaluation of patients with a piecemeal polypectomy scar (a strong recommendation, but with low quality evidence)[10]. A recent paper by Desomer *et al*[11] was the first to describe a standardized imaging protocol with high-definition WLE and sequential NBI for post-endoscopic mucosal resection (EMR) scar assessment, showing that this protocol is highly accurate in the endoscopic detection of residual or recurrence adenoma in the EMR scar, however, both techniques were always applied sequentially in the same order (WLE plus NBI) precluding to conclude the global accuracy depending on

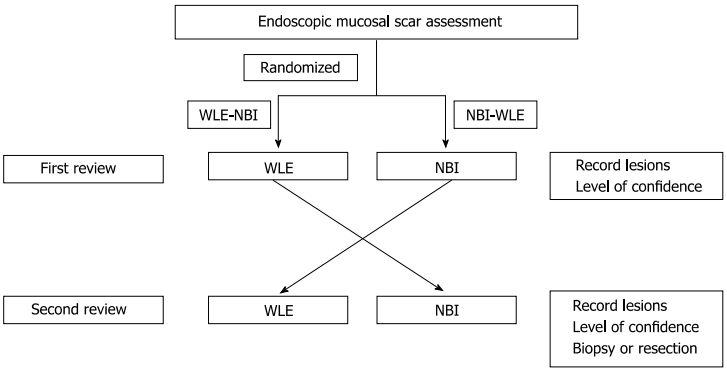


Figure 1 Study protocol. Prediction of residual adenoma/hyperplastic tissue by the endoscopist with a level of confidence: Positive or: Negative. WLE: White light endoscopy; NBI: Narrow band imaging.

the order of scar exploration of which technique at first is relevant.

Therefore, the present study was designed to assess the incremental benefit of NBI and WLE, randomizing the initial technique for the detection of residual neoplasia at the polypectomy scar after EPMR.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

An observational study was conducted from May 2015 to May 2016 at the Endoscopy Unit of Hospital del Mar in Barcelona (Spain) to compare the accuracy of both NBI and high-definition WLE in detecting residual neoplastic tissue after EPMR of a colonic polyp.

The study protocol, in compliance with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, was approved by the institutional review board of Parc de Salut Mar, 21 April 2015 (protocol number: 2015/6152/I) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT02448693). Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

We included from the electronic database of the Endoscopy Unit consecutive patients with a minimum age of 18 years who had undergone a baseline colonoscopy in the last 12 mo with one or more sessile or flat polyp removed in a piecemeal fashion regardless of size. All baseline colonoscopies were performed by general gastroenterologists or expert endoscopists. Patients were excluded from follow-up colonoscopy if an advanced colorectal cancer (CRC) was found at the baseline colonoscopy, or if they did not attend follow-up or did not provide informed consent, or if they had a high risk of complications due to sedation -including patients with high comorbidity (American Society of Anesthesiologists, ASA grade IV and higher)- or had inadequate bowel preparation defined by the Boston bowel preparation score[12].

Procedure

Follow-up colonoscopies were performed by five experienced senior endoscopists (experience of > 4000 colonoscopies) using high-definition colonoscopes with NBI (EVIS EXERA III CV-190; Olympus Inc., Tokyo, Japan)[13]. All colonoscopies fulfilled the best standards of quality (cecal intubation, bowel preparation cleanliness and endoscope time withdrawal). All patients underwent bowel preparation using split-dose 4 L of oral polyethylene glycol-based solution. Level of consciousness was monitored by propofol alone or combined with midazolam and fentanyl at the discretion of the endoscopist. An anesthesia specialist was consulted in individual cases.

Each procedure was performed by the same endoscopist. Randomization was done before the initiation of the procedure. Allocation concealment of the first technique was computer-generated by the biomedical research consulting service of Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona. In addition, three specialized pathologists were blinded to the study protocol and samples were received as scar polypectomy for assessment. Colon inspection was done with WLE during withdrawal. At the proximity of the scar or scars, if there was multiplicity, WLE and NBI were used randomly one after the other (WLE-NBI or NBI-WLE group). If NBI was the first technique used, it was switched prior to scar detection, avoiding, as far as possible, a glance with WLE (Figure 1).

At first scar review, any macroscopically suspicious lesion or nodularity (evaluation site) was assigned a level of confidence, recorded on a data sheet by the endoscopist. The level of confidence represented a prediction of visual residual neoplasia graded as positive: High confidence of diagnostic certainty or negative: Low confidence or normal appearing scar. The morphology of each evaluation site was described as flat or nodular elevated. Residual neoplasia was defined for any adenoma or serrated tissue that was confirmed on histopathological analysis. After the first examination, the endoscopist switched to the second endoscopic technique and reviewed the polypectomy scar again.

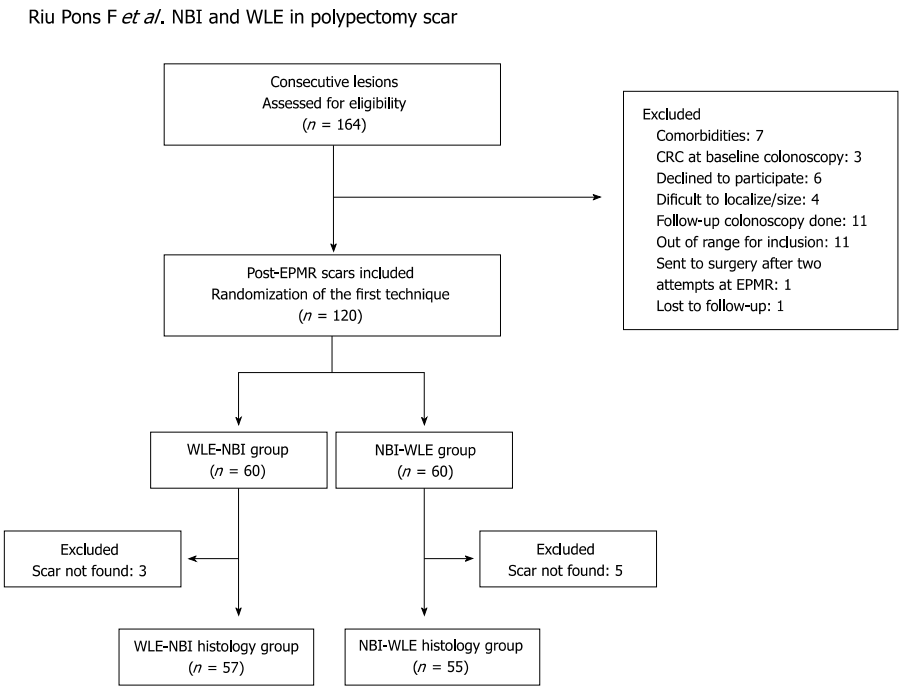


Figure 2 Flow diagram of study selection. WLE: White light endoscopy; NBI: Narrow band imaging; EPMR: Endoscopic piecemeal mucosal resection; CRC: Colorectal cancer.

Any newly detected or suspicious lesions were classified by making another prediction with a level of confidence and recorded separately from the first review on a data sheet. For newly suspected irregularities considered as positive, the first review was being graded as negative. After both evaluations, all of the sites were biopsied (up to three), including an apparently normal scar. If detected lesions were larger than 5 mm, the endoscopist could use any additional therapeutic arsenal to destroy the residual tissue by means of cold snare, diathermy, EMR or argon plasma coagulation. The rest of the colon was inspected following conventional standards with WLE.

Data from the baseline colonoscopy included: lesion size and location, Paris classification[14], NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) classification[15], histology, ASA classification, use of clips, use of endoscopic tattooing to mark the lesion, number of resected specimens from EPMR (categorized as 2-5 or > 5 specimens)[16], endoscopists who performed EPMR, and median time from baseline colonoscopy to evaluation.

The primary outcome was the accuracy of NBI and WLE in detecting residual neoplasia in a polypectomy scar, with pathological analysis as the gold standard.

Statistical analysis

Continuous variables were compared using the *t*-test, if normally distributed, and the Mann-Whitney test if not. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. The accuracy of each technique in detecting residual neoplasia was assessed globally for each scar. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to reveal the relationship between the sensitivity and specificity of NBI and WLE. Kappa statistics were used to assess interobserver agreement between endoscopists for each technique and with histology. The threshold values of kappa defined by Landis and Koch[17] are: 0.0 agreement no greater than chance alone, 0.01-0.2 slight, 0.21-0.4 fair, 0.41-0.6 moderate, 0.61-0.8 substantial and 0.81-1.0 near perfect agreement. *P* values < 0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using STATA/IC 13.1 (StataCorp, College Station, TX, United States).

On the basis of previous studies[9], we aimed to improve sensitivity in the detection of residual tissue after an EPMR (WLE *vs* NBI) from 70% to 85%. A sample size of 120 lesions (60 in each of the two groups) achieved 80% power to detect a difference, with alpha = 0.05.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 164 EPMR in 156 patients were assessed for eligibility. One hundred twenty lesions from 111 patients were included in this study and 44 were excluded as shown in Figure 2. The enrolled patients were randomly

Table 1 Baseline patient's characteristics *n* (%)

Total number of lesions	112
Mean age, years (SD)	67.7 (10.1)
Sex ratio, % male	57.1
Weight (Kg, SD)	74.7 (15.4)
BMI (Kg/m^2, SD)	27.6 (5.1)
Family History of CRC	27 (24.1)
Personal History of CRC	7 (6.3)
Current smoking	20 (17.9)
Diabetes	19 (17.0)
Lesion size, mm (median, interquartile range)	20 (14-30)
Categorical size	
10-19 mm	47 (42.0)
20-39 mm	52 (46.4)
≥ 40 mm	13 (11.6)
Location of the lesion	
Cecum	15 (13.4)
Ascending	53 (47.3)
Transverse	20 (17.9)
Descending	4 (3.6)
Sigmoid	10 (8.9)
Rectum	10 (8.9)
ASA classification	
ASA I	18 (16.1)
ASA II	56 (50.0)
ASA III	38 (33.9)
Paris classification	
0-Is	48 (42.9)
0-IIa	50 (44.6)
Other combinations (IIa + Is/IIc)	14 (12.5)
NICE classification	
NICE I	17 (15.2)
NICE II	94 (83.9)
NICE III	1 (0.9)
Number of resected pieces	
2-5 pieces	46 (41.1)
> 5 pieces	66 (58.9)
Baseline histology	
Hyperplastic	4 (3.6)
Adenoma with LGD	53 (47.3)
Adenoma with HGD	39 (34.8)
Sessile serrated adenoma (SSA)	11 (9.8)
Traditional serrated adenoma (TSA)	2 (1.8)
Adenocarcinoma (pT1 stage)	3 (2.7)
Use of clips	59 (52.7)
Clips per lesion (median, interquartile range)	3 (1-3)
Use of clips	
Prophylactic	56 (94.9)
Intraprocedural bleeding	2 (3.4)
Suspicion of deep mural injury	1 (1.7)
Tattooed lesion after EPMR	38 (33.9)
Endoscopist who performed piecemeal EMR	
Expert endoscopists	98 (87.5)
General gastroenterologists	14 (12.5)
Median time to review (months, interquartile range)	3.9 (3.0-5.3)

BMI: Body mass index; ASA: American society of anesthesia; CRC: Colorectal cancer; EMR: Endoscopic mucosal resection; LGD: Low-grade dysplasia; HGD: High-grade dysplasia; EPMR: Endoscopic piecemeal mucosal resection.

divided into two groups (WLE-NBI or NBI-WLE). After randomization, 8 lesions were excluded because the scar was not found, and therefore 112 scars were finally included to the analysis.

The patients' baseline characteristics of one hundred twelve scars are depicted in Table 1. Male gender was more prevalent (57.1% males) and the mean age was 67.7 years (SD: 10.1) at the time of the EPMR procedure. The median size of the lesion was 20 mm (interquartile range: 14-30). Lesions were most frequently located proximal from the cecum to the transverse colon (78.6%). Polyp morphology was sessile 0-Is (42.9%), superficial elevated 0-IIa (44.6%), or other non-polypoid combinations (12.5%), with predominantly adenoma with low-grade dysplasia (47.3%). The resection technique was using saline injection with indigo carmine and optionally diluted adrenaline.

Endoscopic clips were used in 59 of 112 lesions (52.7%), with a median of three clips (interquartile range: 1-3) per session. The reasons for clipping were mostly for prophylactic measures in 56 patients (94.9%), intraprocedural bleeding in two patients (3.4%) and suspicion of deep mural injury in one patient (1.7%). All the complications were successfully managed endoscopically with no clinically significant post-procedural bleeding or late complications.

Comparison of NBI and WLE

The median time from initial resection to scar review was 3.9 mo (interquartile range: 3.0-5.3). The characteristics of WLE-NBI and NBI-WLE are shown in Table 2. Both groups were similar, including the presence of clips that remained at the polypectomy scar, except for the median size of baseline polyps, which were larger in the WLE-NBI group.

Assessment of WLE and NBI with histology

Among the 112 lesions, a minimum of one biopsy per scar was assessed, two different biopsies in 25 scars, and up to three in three scars. When comparing the two techniques with histology as the gold standard, we analyzed those lesions as a whole scar.

In the WLE-NBI group, a first inspection with WLE obtained 78.9% sensitivity, 84.2% specificity, 71.4% positive predictive value (PPV) and 88.9% negative predictive value (NPV). The addition of a second review with NBI slightly increased sensitivity to 89.5% and NPV to 94.1%, without modifying specificity (84.2%) or PPV (73.9%).

Similar findings were demonstrated by the area under the ROC curve for a global assessment. As shown in Table 3, the addition of NBI was followed by a slight but not significant increase in accuracy: WLE 81.6% (95%CI: 70.5%-92.7%) *vs* NBI 86.8% (95%CI: 77.6%-96.0%, $P = 0.15$, Figure 3).

In the NBI-WLE group, in which the first review was thorough NBI examination, we obtained 85.0% sensitivity, 77.1% specificity, 68.0% PPV and 90.0% NPV. Adding a second review with WLE did not increase sensitivity (80.0%) but improved specificity (82.9%) and PPV (72.7%) with similar NPV (87.9%).

As shown in Table 3, the AUC was similar for each technique: NBI 81.1% (95%CI: 70.4%-91.8%) *vs* WLE 81.4% (95%CI: 70.4%-92.4%, $P = 0.9$, Figure 3).

Table 2 Characteristics between groups at protocol study

	WLE-NBI (n = 57)	NBI-WLE (n = 55)	P-value
Sex (male, %)	54.4	60.0	0.36
Age (yr)	67.3	68.2	0.65
BMI (mean)	28.2	27.0	0.23
Baseline polyp size			0.002
10-19 mm	16 (28.1)	31 (56.4)	
20-39 mm	30 (52.6)	22 (40.0)	
≥ 40 mm	11 (19.3)	2 (3.6)	
Location, right sided (%)	79.0	78.2	0.92
Paris Classification			0.34
0-Is	26 (45.6)	22 (40.0)	
0-IIa	22 (38.6)	28 (50.9)	
Other Combinations	9 (15.8)	5 (9.1)	
NICE Classification			0.90
NICE I	8 (14.0)	9 (16.4)	
NICE II	48 (84.2)	46 (83.6)	
NICE III	1 (1.8)	0 (0)	
Baseline histology			0.78
Hyperplastic	2 (3.5)	2 (3.6)	
Adenoma with LGD	26 (45.6)	27 (49.1)	
Adenoma with HGD	22 (38.6)	17 (30.9)	
Sessile Serrated Adenoma (SSA)	5 (8.8)	6 (10.9)	
Traditional serrated adenoma	0 (0)	2 (3.6)	
Adenocarcinoma (pT1 stage)	2 (3.5)	1 (1.8)	
Morphology of scar on site 1			0.12
Flat	29 (50.9)	20 (36.4)	
Nodular elevated	28 (49.1)	35 (63.6)	
Presence of clips on scar	3 (5.3)	8 (14.6)	0.12
Residual neoplasia on histology assessment			0.74
Negative	38 (66.7)	35 (63.6)	
Positive	19 (33.3)	20 (36.4)	
Polyps resected (mean, SD)	2.4 (2.7)	2.4 (2.7)	0.92
Mean time baseline EPMR colonoscopy (min)	55.9	51.9	0.38

WLE: White light endoscopy; NBI: Narrow band imaging; BMI: Body mass index; LGD: Low-grade dysplasia; HGD: High-grade dysplasia; EPMR: Endoscopic piecemeal mucosal resection.

Table 3 Diagnostic performance of white light endoscopy and narrow band imaging for each group

	WLE-NBI group			NBI-WLE group		
	WLE (95%CI)	NBI (95%CI)		NBI (95%CI)	WLE (95%CI)	
Sensitivity	78.9% (56.7-91.5)	89.5% (68.6-97.1)		85.0% (64.0-94.8)	80.0% (58.4-91.9)	
Specificity	84.2% (69.6-92.6)	84.2% (69.6-92.6)		77.1% (61.0-87.9)	82.9% (67.3-91.9)	
False positive	15.8% (7.4-30.4)	15.80% (7.4-30.4)		22.9% (12.1-39.0)	17.1% (8.1-32.7)	
False negative	21.1% (8.5-43.3)	10.50% (2.9-31.4)		15.00% (5.2-36.0)	20.0% (8.1-41.6)	
PPV	71.4% (50.0-86.2)	73.9% (53.5-87.5)		68.0% (48.4-82.8)	72.7% (51.8-86.8)	
NPV	88.9% (74.7-95.6)	94.1% (80.9-98.4)		90.0% (74.4-96.5)	87.9% (72.7-95.2)	
LR +	5 (2.3-10.8)	5.7 (2.7-12.0)		3.7 (2.0-7.0)	4.7 (2.2-10.0)	
LR -	0.3 (0.1-0.6)	0.1 (0.03-0.5)		0.2 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.6)	
Global accuracy	82.5% (70.6-90.2)	86.0% (74.7-92.7)		80.0% (67.6-88.4)	81.8% (69.7-89.8)	
AUC	81.6% (70.5-92.7)	86.8% (77.6-96.0)	P = 0.15	81.1% (70.4-91.8)	81.4% (70.4-92.4)	P = 0.9

CI: Confidence interval; WLE: White light endoscopy; NBI: Narrow band imaging; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; LR: Likelihood ratio; AUC: Area under the curve.

There was also a high degree of interobserver agreement between WLE and NBI (Kappa value, 0.91) and good concordance with histology (WLE: Kappa, 0.62 and NBI: Kappa, 0.65).

None of the patients had major complications due to the colonoscopy assessment.

Residual neoplasia in scar tissue

Of the 112 scars detected at the endoscopic follow-up, 39 (34.8%) had residual neoplastic lesions on histologic assessment (Figure 4): 1 (2.6%) hyperplastic polyp, 29 (74.4%) adenomas with low-grade dysplasia, 5 (12.8%) adenomas with high-grade dysplasia, 3 (7.7%) sessile serrated polyps and 1 (2.6%) carcinoma. The latter case, considered a high-grade dysplastic adenoma at the baseline piecemeal polypectomy, was a flat depressed (0-IIc) unresectable lesion on colonoscopy follow-up.

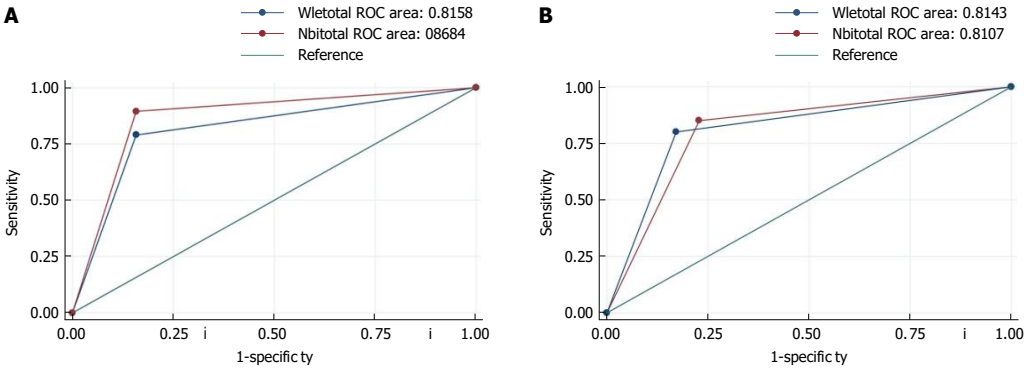


Figure 3 Receiver operating characteristic curve. Global assessment of white light endoscopy (WLE) and narrow band imaging (NBI) is drawn for each group. A: WLE-NBI; B: NBI-WLE. The cut-off of the best area under the operating characteristic curve (ROC) curve is the true positive rate (sensitivity) plotted to the false positive rate (1.0-specificty). The closer the ROC curve to the upper left corner, the higher the accuracy of the test.

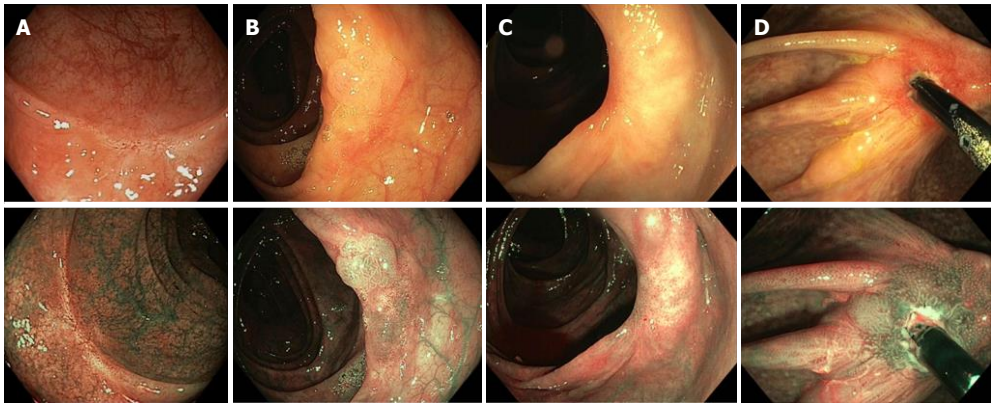


Figure 4 Examples of endoscopic mucosal scar with white light endoscopy and narrow band imaging (above and below and from left to right). A: Normal scar; B: Clear residual tissue of a surprisingly sessile serrated polyp/adenoma with no dysplasia on either the scar or endoscopic piecemeal mucosal resection; C: Apparent normal tissue with low-grade dysplasia at histology; D: Small residual tissue with low-grade dysplasia surrounding a clip (a clip artifact).

DISCUSSION

We found that NBI and WLE showed high sensitivity, specificity and very good accuracy in detecting residual neoplasia. Of importance, in the first review with both techniques, the global assessment was almost equivalent (AUC: 82%). Sensitivity and NPV were improved only by NBI after WLE but this difference was not statistically significant.

Current ESGE guidelines of advanced colonoscopic imaging suggest the use of conventional or virtual chromoendoscopy at the piecemeal polypectomy scar, but there is scarce evidence[10]. In 183 lesions, Desomer *et al*[11] demonstrated that NBI achieves higher sensitivity and specificity than WLE alone (sensitivity: 93.3% *vs* 66.7%; specificity: 94.1% *vs* 96.1%). However, a ROC curve for global assessment would have been desirable to discriminate statistically significant differences. Despite the higher accuracy of WLE+NBI, the false negative result, meaning to give a negative diagnosis but was actually positive on histology, was 6.7%, indicating that a surveillance and histology protocol need to be implemented before biopsies can be omitted.

Globally, we identified 34.8% of patients with residual neoplasia, which is higher than values reported in the literature[2-4]. In most of the patients, the residual neoplastic tissue was treated endoscopically. However, due to the primary outcome of the study, we did not undertake a second follow-up to determine the persistence of residual neoplasia subsequently. Knabe *et al*[18] reported a similarly high recurrence of 31.7% at the first follow-up, and pointed out that 7% of macroscopically inconspicuous polypectomy scars were found to have occult residual adenoma. This highlights that a substantial proportion of large EPMR confers incomplete resection and some scars can harbor late

recurrence. In our study, the use of NBI after WLE yielded a false negative rate of 11%. These lesions could have been missed had we not taken biopsies from the scar.

Of note, almost half of the lesions were clipped, mostly as a prophylactic measure. Their use or presence at the scar did not influence characterization or recurrence. This type of closure makes a nodularity of elevated normal mucosa or a granulation tissue, also called the clip artifact[19]. However, even though we did not evaluate the morphology of the clip artifact, the presence of a nodule or irregularity should be meticulously inspected and, if there is inconclusive focal change, biopsies or excision should be performed[20].

There are some explanations that plausibly strengthen our findings. First, for this study, we used high-definition colonoscopes (series 190 from Olympus). The vascularity or the pit pattern of the polypectomy scar seems to be well defined even with WLE. Second, the strength of randomization involves the assignment of a grade of suspicion each time the endoscopist detects irregularities from the normal or fibrotic mucosa. Our results suggest that switching the filter to NBI or WLE does not alter the first impression (near perfect agreement with a kappa of 0.91).

Our study has some limitations. First, this is a single-center study and the observed results should be compared with those of other centers with different level of expertise. In addition, we excluded patients with high comorbidity who had undergone EPMR to avoid losses or other complications related to sedation at follow-up colonoscopy.

Second, randomization of the two techniques in which the introduction of the colonoscope was on WLE could have biased the results for the NBI-WLE group. However, the results of NBI as the first evaluation were similar to those of WLE as the first (AUC: 81.1% *vs* 81.6%, respectively) and were slightly better than those for the WLE-NBI group (AUC: 86.8%). Other possible scenarios would have been insertion by a first endoscopist and assessment by a second endoscopist, or two different endoscopists at the same time for each technique. This would have introduced other bias by having two endoscopists in the same room, and the results would be less homogeneous between endoscopists.

Third, the median baseline polyp size was statistically significant between the two groups at the follow-up colonoscopy to evaluate the scar. We assume this non-intentional distribution was due to randomization of a small sample. However, there was no difference in the scar morphology or the number of residual tissue in the histology sample between the two groups.

Finally, the median time to review was short, which did not allow recurrence to be distinguished from residual tissue. Moreover, we did not carry out surveillance after 6 mo, which could have increased the proportion of late recurrences detected. Due to the primary outcome in our study, we could not extrapolate the risk factors for recurrence. There is robust evidence from a meta-analysis of potential predictors of local recurrence, and the recurrence risk can be stratified by using the Sydney EMR recurrence tool[21,22].

In conclusion, this prospective observational study of recurrence at endoscopic resection scars assessed by expert observers did not show a difference in the detection of recurrence at the EPMR scar depending on whether the initial technique was NBI or WLE but there was a slight accuracy improvement in the WLE-NBI group although non-significant. Biopsies are still required in the first review of the scar in all cases, either when there is any suspicious nodularity or clip artifact, even if no macroscopically evident lesion is observed. Although non-targeted forceps biopsy is an imperfect gold standard, larger lesions resected in a piecemeal fashion should be monitored at 3-6 mo to detect and resect residual tissue.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

Endoscopic mucosal resection of colon polyps in a piecemeal fashion (EPMR) requires a first close follow-up at 3-6 mo. In addition, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy recommends the use of advanced endoscopic imaging for the detection and differentiation of residual neoplasia at the polypectomy scar, but with low quality of evidence.

Research motivation

There are limited data on the best approach with the use of narrow band imaging (NBI) compared with white light endoscopy (WLE) to review a polypectomy scar.

Research objectives

This study was designed to assess the incremental benefit of NBI and WLE, randomizing the initial technique for the detection of residual neoplasia at the polypectomy scar after an EPMR.

Research methods

We conducted an observational study of 120 polypectomy scars in 111 patients who had undergone a baseline colonoscopy with piecemeal polyp resection regardless of size and prospectively assigned to follow-up colonoscopy with random application of NBI and WLE 1:1 at the proximity of the scar. Patients were distributed in two groups (NBI-WLE or WLE-NBI). Five experienced endoscopists used Olympus 190 series for the assessment. Any macroscopically suspicious lesion was recorded as positive, with high confidence of a definitive diagnosis, or as negative. After the first examination, the endoscopist switched to the second technique and reviewed the polypectomy scar again, making a second prediction. After both evaluations, all of the sites were biopsied, including apparently normal scars. All resected specimens were blinded to the three specialized pathologists. The primary outcome was the accuracy of NBI and WLE in detecting residual neoplasia in the polypectomy scar, with pathological analysis as the gold standard. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to reveal the relationship between the sensitivity and specificity of NBI and WLE, and Kappa statistics were used to assess interobserver agreement between endoscopists for each technique and with histology.

Research results

After randomization, 8 lesions were excluded from the final assessment

because the scar was not found, and therefore 112 scars were finally included to the analysis. In the WLE-NBI group, a first inspection with WLE showed 78.9% sensitivity, 84.2% specificity, 71.4% positive predictive value (PPV) and 88.9% negative predictive value (NPV). The addition of a second review with NBI slightly increased sensitivity to 89.5% and NPV to 94.1%, without modifying specificity (84.2%) or PPV (73.9%). The addition of NBI was followed by a slight but non- significant increase in accuracy, shown by the area under the ROC curve (AUC): WLE 81.6% *vs* NBI 86.8% (P = 0.15). In the NBI-WLE group, which underwent the first review with NBI, the results in terms of sensitivity and specificity were almost equivalent. There were no differences in the AUC with NBI (81.1%) *vs* WLE (81.4%) (P = 0.9). There was a high degree of interobserver agreement between WLE and NBI (Kappa value, 0.91) and good concordance with histology (WLE: Kappa 0.62 and NBI: Kappa, 0.65). Of the 112 scars detected at the endoscopic follow-up, 39 (34.8%) had residual neoplastic lesions on histologic assessment.

Research conclusions

We found that NBI and WLE showed high sensitivity, specificity and very good accuracy in detecting residual neoplasia. Sensitivity and NPV were improved only when NBI was performed after WLE but this difference was not statistically significant. In our study we identified a higher rate of patients with residual neoplasia. Due to the primary outcome of the study, we did not undertake a second follow-up. Despite the use of NBI after WLE, we found a false negative rate of 11%. These lesions could have been missed if we had not taken biopsies from the scar. For this reason, we believe that biopsies are still required in the first review of the scars in all cases, even if there are no macroscopically evident lesions, although we recognize that this is an imperfect gold standard. Monitoring EPMR at 3 to 6 mo is mandatory to detect and resect residual tissue.

Research perspectives

The future direction in this field will probably focus on the use of optical magnification or other digital improvements in image enhancing techniques.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was awarded as the best poster in the XXVI Catalan Society of Digestology Congress. Lleida (Spain) January 2017.

REFERENCES

1 **Burgess NG**, Bahin FF, Bourke MJ. Colonic polypectomy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 813-835 [PMID: 25805461 DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.027]

2 **Moss A**, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, Zanati S, Burgess NG, Sonson R, Byth K, Bourke MJ. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015; **64**: 57-65 [PMID: 24986245 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305516]

3 **Khashab M**, Eid E, Rusche M, Rex DK. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc* 2009; **70**: 344-349 [PMID: 19249767 DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.037]

4 **Buchner AM**, Guarner-Argente C, Ginsberg GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc* 2012; **76**: 255-263 [PMID: 22657404 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.060]

5 **Atkin WS**, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, Jover R, Schmiegel W, Lambert R, Pox C; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; **44** Suppl 3: SE151-SE163 [PMID: 23012119 DOI: 10.1055/s-0032-1309821]

6 **Lieberman DA**, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; **143**: 844-857 [PMID: 22763141 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.001]

7 **Machida H**, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; **36**: 1094-1098 [PMID: 15578301 DOI: 10.1055/s-2004-826040]

8 **Hurlstone DP**, Sanders DS, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Drew K, Lobo AJ. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004; **53**: 1334-1339 [PMID: 15306595 DOI: 10.1136/gut.2003.036913]

9 **Rogart JN**, Aslanian HR, Siddiqui UD. Narrow band imaging to detect residual or recurrent neoplastic tissue during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2011; **56**: 472-478 [PMID: 20532981 DOI: 10.1007/s10620-010-1289-z]

10 **Kamiński MF**, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau JM, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; **46**: 435-449 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]

11 **Desomer L**, Tutticci N, Tate DJ, Williams SJ, McLeod D, Bourke MJ. A standardized imaging protocol is accurate in detecting recurrence after EMR. *Gastrointest Endosc* 2017; **85**: 518-526 [PMID: 27343411 DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.031]

12 **Lai EJ**, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]

13 **ASGE Technology Committee**. High-definition and high-magnification endoscopes. *Gastrointest Endosc* 2014; **80**: 919-927 [PMID: 25442091 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.019]

14 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; **58**: S3-S43 [PMID: 14652541 DOI: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X]

15 **Hewett DG**, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; **143**: 599-607.e1 [PMID: 22609383 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.006]

16 **Sakamoto T**, Matsuda T, Otake Y, Nakajima T, Saito Y. Predictive factors of local recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 635-640 [PMID: 22223177 DOI: 10.1007/s00535-011-0524-5]

17 **Landis JR**, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; **33**: 159-174 [PMID: 843571 DOI: 10.2307/2529310]

18 **Knabe M**, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H, Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 183-189 [PMID: 24343549 DOI: 10.1038/ajg.2013.419]

19 **Sreepati G**, Vemulapalli KC, Rex DK. Clip artifact after closure of large colorectal EMR sites: incidence and recognition. *Gastrointest Endosc* 2015; **82**: 344-349 [PMID: 25843616 DOI: 10.1016/j.gie.2014.12.059]

20 **Pellisé M**, Desomer L, Burgess NG, Williams SJ, Sonson R, McLeod D, Bourke MJ. The influence of clips on scars after EMR: clip artifact. *Gastrointest Endosc* 2016; **83**: 608-616 [PMID: 26364966 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.071]

21 **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**: 388-402 [PMID: 24671869 DOI: 10.1055/s-0034-1364970]

22 **Tate DJ**, Desomer L, Klein A, Brown G, Hourigan LF, Lee EY, Moss A, Ormonde D, Raftopoulos S, Singh R, Williams SJ, Zanati S, Byth K, Bourke MJ. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc* 2017; **85**: 647-656.e6 [PMID: 27908600 DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.027]

P- Reviewer: Aoki T, Fei BY, Tsuji Y **S- Editor**: Wang XJ
L- Editor: A **E- Editor**: Huang Y