



ORIGINAL

Pólipos serrados y su asociación con neoplasia avanzada de colon



Jesús Urman^{a,b,*}, Marta Gomez^a, Marta Basterra^a, María del Rosario Mercado^{b,c}, Marta Montes^{b,c}, Marisa Gómez Dorronsoro^{b,c}, Maitane Garaigorta^a, María Fraile^a, Eva Rubio^a, Gregorio Aisa^d y Arkaitz Galbete^{e,f}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra, España

^e Navarrabiomed-Fundación Miguel Servet, Pamplona, España

^f Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España

Recibido el 17 de septiembre de 2015; aceptado el 22 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Pólipos de colon;
Neoplasia de colon;
Pólipos serrados;
Neoplasia avanzada de colon;
Adenoma de colon;
Adenoma avanzado de colon;
Estudio transversal

Resumen

Introducción: Los pólipos serrados (PS) grandes, PS proximales, PS con displasia y la presencia de múltiples adenomas sésiles serrados (P/ASS), que englobamos bajo el término PS con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas (PSRALM), se asocian a un mayor riesgo de presentar dichas lesiones, pero desconocemos si también se asocian a un mayor riesgo de neoplasia avanzada de colon (NA) sincrónica.

Objetivo: Estimar la prevalencia de PSRALM y evaluar la asociación con NA sincrónica.

Métodos: Se trata de un estudio transversal de base poblacional que incluyó a todos los pacientes (1.538) con diagnóstico histológico de PS de muestras procedentes de colonoscopias, rectosigmoidoscopias e intervenciones quirúrgicas de los hospitales públicos del Servicio Navarro de Salud durante el año 2011. Se analizaron parámetros demográficos y presencia de lesiones sincrónicas de colon (adenomas, adenomas avanzados [AA] y NA).

Resultados: La cuarta parte de los pacientes (384) presentaron PSRALM, con una edad media más avanzada, un ligero predominio en mujeres y sin diferencias en cuanto al IMC respecto a los pacientes sin PSRALM. En el análisis multivariante el grupo PSRALM presentó un mayor riesgo de AA y NA sincrónicos (OR: 2,38 [1,77-3,21] y OR: 2,29 [1,72-3,05] respectivamente) y en el caso de NA, este riesgo fue estadísticamente significativo en ambas localizaciones (proximal y distal), con OR superior para la proximal. Los distintos subtipos de PSRALM presentaron un mayor riesgo de AA y NA sincrónicos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jurmanf@yahoo.es (J. Urman).

Conclusión: Los PSRALM fueron frecuentes entre los pacientes con PS y se asociaron a un mayor riesgo de presentar NA sincrónica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Colonic polyps;
Colonic neoplasms;
Serrated polyps;
Advanced colorectal
neoplasia;
Colonic adenoma;
Advanced adenoma;
Cross-sectional
studies

Serrated polyps and their association with synchronous advanced colorectal neoplasia

Abstract

Introduction: Large serrated polyps (SP), proximal SP, SP with dysplasia and the presence of multiple sessile serrated adenomas/polyps (SSA/P), which we refer to as SP with increased risk of metachronous lesions (SPIRML), have been associated with an increased risk of advanced colon lesions on follow-up. It is unclear, however, whether SPIRML are also associated with an increased risk of synchronous advanced colorectal neoplasia (ACN).

Aim: The aim of this study was to estimate the prevalence of SPIRML and to evaluate the association between SPIRML and synchronous ACN.

Methods: A cross-sectional population-based study in all patients (1,538) with histological diagnosis of SP obtained from colonoscopies, sigmoidoscopies and colonic surgery performed in Navarra Health Service hospitals (Spain) in 2011. Demographic parameters and synchronous colonic lesions (adenomas, advanced adenomas [AA] and ACN) were analyzed.

Results: One fourth of the sample (384 patients) presented SPIRML. These were older patients, with a slight predominance of women, and with no differences in body mass index (BMI) compared to patients without SPIRML. In the univariate analysis, patients with SPIRML showed an increased risk of adenoma, AA and ACN. In the multivariate analysis, the SPIRML group had a higher risk of synchronous AA and ACN (odds ratio [OR]: 2.38 [1.77-3.21] and OR: 2.29 [1.72-3.05], respectively); in the case of ACN, this risk was statistically significant in both locations (proximal or distal), with OR slightly higher for the proximal location. Different subtypes of SPIRML had a higher risk of AA and synchronous NA.

Conclusion: SPIRML were common in patients with SP, and their presence was associated with an increased risk of synchronous ACN.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más frecuentes en los países occidentales y es la segunda causa más común de mortalidad por cáncer en EE. UU. y Europa. El conocimiento de esta entidad ha sufrido un impulso importante en las 2 últimas décadas, gracias a los resultados derivados de estudios epidemiológicos, moleculares y genéticos, que han variado la consideración del CCR como una entidad homogénea a ser considerado como una entidad heterogénea, tanto en la oncogénesis, como el proceso de desarrollo, como en las estrategias de tratamiento y prevención¹.

Habitualmente, el CCR progresa desde lesiones precancerosas conocidas como pólipos de colon. Dentro del término pólipos de colon se incluyen los adenomas de colon, los pólipos serrados (PS) y un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen los pólipos inflamatorios, hamartomatosos, juveniles, etc. Inicialmente y desde el punto de vista histológico, los PS se distinguían entre pólipos hiperplásicos (PH) y adenomas serrados (descritos por Longrace y Fenoglio-Preiser en 1990)²; posteriormente, en 2002 Torlakovic et al.³ subclasificaron los adenomas serrados en adenomas sésiles serrados (P/ASS) y adenomas serrados tradicionales (AST); por último, la nueva clasificación de la Organización

Mundial de la Salud (OMS) engloba a estos pólipos dentro de la denominación de PS y los clasifica en 3 tipos histológicos: los PH, los P/ASS (con y sin displasia) y los AST⁴.

Históricamente, los adenomas de colon eran considerados lesiones preneoplásicas que podían progresar hasta el CCR a través de la secuencia adenoma-carcinoma, mientras que los PH se consideraban como lesiones inocuas, sin riesgo de malignizar. Sin embargo, en las 2 últimas décadas, gracias al progreso en el conocimiento geneticomolecular de la patogénesis del CRC, al esfuerzo de los patólogos en unificar criterios diagnósticos y a las mejoras realizadas en el proceso de la colonoscopia (tanto en la calidad del mismo como de las tecnologías empleadas) se ha producido un cambio en la consideración de la capacidad de malignizar de los PS, de tal forma que en la actualidad se considera que los PS pueden progresar a través de la vía serrada hasta CCR, siendo esta vía la responsable del 15-30% de los CCR^{5,6}. Pero no todos los PS van a progresar hasta un CCR. No se conoce adecuadamente ni la historia natural de los PS y ni las alteraciones genéticas-epigenéticas que favorecen la progresión del PS a CCR, por lo que en el momento actual no podemos discriminar entre aquellos PS que tendrán una evolución benigna de aquellos que progresarán a CCR. Además, esta consideración de los PS como lesiones precancerosas ha conllevado también un cambio en las estrategias de prevención

del CCR. Mientras que con anterioridad al año 2010 no existían recomendaciones específicas para el seguimiento endoscópico pospolipectomía de los PS, en los últimos 5 años algunos autores y sociedades científicas subrayan la importancia de considerar los PS como lesiones preneoplásicas y aconsejan tenerlos en cuenta en los programas de cribado.

En este sentido, recientemente varios autores y sociedades científicas⁷⁻¹⁰ han destacado ciertas características de los PS que se asocian a un mayor riesgo de lesiones metacrónicas de colon y que se deberían tener en cuenta a la hora de definir el intervalo de seguimiento endoscópico de los pacientes con PS. Estas características son la presencia de PS grande (≥ 10 mm); presencia de PS proximal (de localización proximal a colon descendente); presencia de PS con displasia (P/ASS con displasia o AST) y la presencia de múltiples P/ASS (3 o más P/ASS). En nuestro estudio, nosotros unificamos estas características dentro del término de pólipo serrado con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas (PSRALM). El intervalo de seguimiento endoscópico recomendado para estos pacientes con PSRALM difiere poco entre los distintos autores y sociedades científicas y, en general, varía entre uno y 5 años, según el tipo de PSRALM.

En los últimos 7 años, se han realizado varios estudios que han demostrado una asociación entre PS grandes (≥ 10 mm) o PS proximales (al colon descendente) y la presencia sincrónica de CCR¹¹⁻¹⁶ o neoplasia avanzada de colon (NA)^{12,13,17-24}. La presencia de displasia en los PS se considera como un marcador de lesión precancerosa más avanzada, tanto en los casos de P/ASS con displasia como de AST²⁵⁻²⁸. También la presencia de múltiples PS se ha asociado con un mayor riesgo de lesiones neoplásicas de colon, cuyo ejemplo más claro es el síndrome de poliposis serrada^{9,28}. Sin embargo hasta el momento actual, ningún estudio ha investigado de forma conjunta el riesgo de los pacientes con PS con alguna de las 4 características que definen los PSRALM de presentar lesiones NA sincrónicas.

Los objetivos de este estudio de base poblacional fueron estimar la prevalencia de PSRALM en los pacientes diagnosticados histológicamente de PS en la Comunidad de Navarra y evaluar la asociación de los PSRALM con la presencia sincrónica de NA.

Material y métodos

Población

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados durante el año 2011 de PS mediante estudio histológico en los archivos de los laboratorios de Anatomía Patológica de los 3 hospitales públicos del Servicio Navarro de Salud (Complejo Hospitalario de Navarra, Hospital Reina Sofía y Hospital García Orcoyen), los cuales cubren la asistencia sanitaria de una población de 542.961 personas mayores de 14 años, incluyendo las muestras obtenidas de estudios endoscópicos (colonoscopia o rectosigmoidoscopia), piezas quirúrgicas o autopsias clínicas.

Hallazgos histológicos

Las muestras histológicas de los pacientes incluidos en el estudio fueron analizadas por 6 patólogos experimentados

en patología gastrointestinal. Se recogieron las características demográficas de los pacientes (edad, sexo, IMC) y las características morfológicas (número, tamaño y localización) de los pólipos diagnosticados histológicamente. Para el cálculo del tamaño de los pólipos resecados mediante pinza de biopsia se utilizó el método de pinza de biopsia abierta²⁹. En los pólipos resecados mediante asa de polipectomía se calculó el tamaño inmediatamente antes de la resección. En los pólipos procedentes de las piezas quirúrgicas se calculó el tamaño una vez fijada la muestra en formol. La localización de las lesiones en los casos de pruebas endoscópicas se determinó durante la extracción del endoscopio y se consideró localización proximal cuando la lesión se localizó proximal al colon descendente o cuando la lesión se localizó a ≥ 60 cm del margen anal externo.

Los PS fueron clasificados según la clasificación de la OMS⁴ de 2010 en 3 tipos de pólipos: PH, P/ASS (con o sin displasia asociada) y AST. Los casos de P/ASS y AST fueron revisados por 2 patólogos (MG y MM) y, además, los pólipos que presentaban dificultad para su clasificación en alguno de los subtipos de PS fueron valorados en una sesión conjunta entre varios patólogos.

Se definió PSRALM como aquel PS que presenta al menos una de las características que se asocian a un mayor riesgo de presentar NA durante el seguimiento endoscópico: tamaño grande (≥ 10 mm); localización proximal (localizado proximal al colon descendente); presencia de displasia (P/ASS con displasia y AST), o múltiples P/ASS (3 o más P/ASS). Por su parte, se definió pólipo serrado con riesgo no aumentado de lesiones metacrónicas (PSRNALM) como aquel PS que no presenta ninguna de las características que definen el PSRALM.

Se definió adenoma avanzado (AA) de colon como aquel adenoma que presenta al menos una de las siguientes características: tamaño ≥ 10 mm, componente vellosos o displasia de alto grado (DAG). Aquellos adenomas que no presentaron ninguna de las características descritas se clasificaron como adenomas no avanzados (ANA). El CCR se describió siguiendo la séptima revisión de la clasificación TNM³⁰ y se definió NA como la presencia de AA de colon y/o CCR.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra en 2011 (Proyecto 70/11), permitiendo la recogida anonimizada de los datos incluidos en el estudio.

Estudio estadístico

Para el análisis estadístico de los datos, se dividieron a los pacientes en 2 grupos: grupo PSRALM y grupo PSRNALM. El primer grupo incluyó a aquellos pacientes con algún PSRALM y el segundo grupo incluyó a aquellos con PS que no presentaron ninguna de las características de PSRALM. Aquellos pacientes que presentaron PSRALM y sincrónicamente también PSRNALM, se clasificaron como PSRALM.

Las características de los pacientes y de los pólipos se expresaron utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y utilizando la media y la desviación estándar (DE) para las variables continuas. Se utilizó el test de la t de Student para comparar las variables cuantitativas. La asociación entre variables categóricas se evaluó mediante la prueba χ^2 y modelos logísticos univariantes y

Tabla 1 Características generales de los pacientes y de los pólipos

	Pacientes	Pólipos
<i>n</i>	1.538	6.224
Sexo, <i>n</i> (%)		
Varón	930 (60,5)	
Mujer	608 (39,5)	
Edad (años)^a		
< 50	58,92 (12,3)	
50 a 64	351 (22,8)	
65 a 79	673 (43,8)	
80 o más	445 (28,9)	
	69 (4,5)	
IMC (kg/m²)^a	27,85 (4,65)	
Procedencia de la muestra, <i>n</i> (%)		
Colonoscopia	1.428 (92,8)	
Rectosigmoidoscopia	78 (5,1)	
Pieza quirúrgica	32 (2,1)	
Pólipos serrados, <i>n</i> (%)	1.538 (100)	4.087 (65,7)
Pólipo hiperplásico	1.429 (92,9)	3.661 (58,8)
Pólipo/adenoma serrado sésil	202 (13,1)	369 (5,9)
Adenoma serrado tradicional	44 (2,9)	57 (0,9)
PSRALM, <i>n</i> (%)	384 (25)	776 (12,5)
PS grandes	95 (6,2)	141 (2,3)
PS proximales	339 (22)	647 (10,4)
PS con displasia	61 (4)	75 (1,2)
Tres o más P/ASS	27 (1,8)	166 (2,7)
PSRNALM, <i>n</i> (%)	1.154 (75)	3.311 (53,2)
Adenoma, <i>n</i> (%)	748 (48,6)	2.137 (34,3)
Adenoma no avanzado	669 (43,5)	1.736 (27,9)
Adenoma avanzado	250 (16,3)	401 (6,4)
Neoplasia avanzada de colon, <i>n</i> (%)	283 (18,4)	

IMC: índice de masa corporal; P/ASS: pólipo/adenoma sésil serrado; PS: pólipos serrados; PSRALM: pólipos serrados con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas; PSRNALM: pólipos serrados con riesgo no aumentado de lesiones metacrónicas.

^a Media (desviación estándar).

multivariantes, calculando la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los datos fueron analizados utilizando el software de IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, EE. UU.)

Resultados

Se incluyeron en nuestro estudio un total de 1.538 pacientes diagnosticados histológicamente de al menos un PS en la actividad clínica rutinaria de los hospitales de la red pública sanitaria de Navarra durante el año 2011. Las características generales de los pacientes y de los pólipos incluidos se describen en la [tabla 1](#). Las muestras histológicas se obtuvieron durante la realización de colonoscopias (92,8%);

rectosigmoidoscopias (5,1%), y de intervenciones quirúrgicas (2,1%). En ninguna de las autopsias clínicas realizadas en los centros del Servicio Navarro de Salud se describió la presencia de PS. El 60,5% de los pacientes incluidos fueron varones y la edad media y DE al diagnóstico fue de $58,92 \pm 12,3$ años. El IMC se calculó en 1.305 pacientes (84,8%) presentando un valor medio (DE) de $27,85 \text{ kg/m}^2$ ($4,65 \text{ kg/m}^2$) con mediana (mínimo-máximo) de 28 kg/m^2 ($15-51 \text{ kg/m}^2$).

Del total de pacientes, 384 (25%) presentaron al menos un PS con alguna de las características que definen a los PSRALM y los agrupamos dentro del grupo PSRALM; el resto de pacientes fueron agrupados en el grupo PSRNALM (75%). Al analizar los distintos subtipos de PSRALM, observamos que el más frecuente fue la presencia de PS proximal en 339 pacientes (88,3%), seguido de presencia de PS grande en 95 (24,7%), PS con displasia en 61 (15,9%), y 3 o más P/ASS en 27 (7%). De los 339 pacientes que presentaron al menos un PS proximal, 124 (36,6%) presentaron P/ASS; 21 (6,2%) AST y 194 (57,2%) presentaron PH. De entre estos últimos, 13 pacientes (3,8%) presentaron al menos un PH proximal $\geq 10 \text{ mm}$, 80 pacientes (20,8%) PH proximal entre 5 y 9,9 mm y 101 pacientes (26,3%) al menos un PH proximal $< 5 \text{ mm}$.

En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes presentaron al menos un adenoma sincrónico, el 16,3% presentaron al menos un AA y el 43,5% presentaron al menos un ANA. Casi la quinta parte de nuestros pacientes (18,4%) presentaron de forma sincrónica NA. Un total de 52 pacientes (3,4%) presentaron cáncer de colon invasivo, 17 pacientes (32,7%) presentaron cáncer de colon de localización proximal a colon descendente y 35 pacientes (67,3%) presentaron cáncer de colon distal.

A los participantes del estudio les fueron extirpados un total de 6.224 pólipos, con una mediana (mínimo-máximo) por paciente de 3 pólipos (1-102), de los que 4.087 (65,7%) fueron PS y 2.137 (34,3%) fueron adenomas colorrectales, con medianas de un (1-50) PS por paciente y de 2 (1-100) adenomas por paciente. Un total de 93 pacientes (6,05%) presentaron más de 10 pólipos de colon: 23 pacientes (1,5%) presentaron más de 10 adenomas y 40 pacientes (2,6%) presentaron más de 10 PS. En relación con los distintos subtipos histológicos de PS, la mayor parte (89,6%) fueron clasificados como PH, un 9% como P/ASS y tan solo un 1,4% como AST. La mediana de cada uno de estos subtipos fue 1 (1-50); 1 (1-17) y 1 (1-6), respectivamente. Una quinta parte (19%) de los PS extirpados presentaba alguna de las características que definen los PSRALM y el resto (81%) fueron clasificados como PSRNALM.

Análisis de la presencia de pólipo serrado con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas (PSRALM)

Realizamos un análisis de la magnitud o distribución de las variables del estudio en función de la pertenencia al grupo PSRALM o al grupo PSRNALM, cuyos hallazgos más relevantes se describen en la [tabla 2](#). Respecto a las características demográficas, observamos que los pacientes del grupo PSRALM presentaron una edad media (DE) superior en el momento del diagnóstico respecto a la de los pacientes del grupo PSRNALM ($60,77 \pm 11,2$) vs. $58,3 \pm 12,23$; $p < 0,001$. No encontramos diferencias significativas entre los 2 grupos en

Tabla 2 Análisis univariante según la presencia de PSRALM

	PSRALM	PSRNALM	OR	p
<i>n</i>	384	1.154		
<i>Sexo</i>				
Varón	218 (56,8)	712 (61,7)	-	
Mujer	166 (43,2)	442 (38,3)	1,23 (0,97-1,55)	0,087
<i>Edad^a</i>	60,77 (11,2)	58,3 (12,23)	2,47 (1,09-3,86)	<0,001
< 50	71 (18,5)	280 (24,3)	-	0,06
50 a 64	172 (44,8)	501 (43)	1,35 (0,99-1,85)	0,058
65 a 79	118 (30,7)	327 (28,3)	1,42 (1,02-1,99)	0,039
80 o más	23 (6)	46 (4)	1,97 (1,12-3,47)	0,018
<i>IMC^a</i>	27,57 (4,18)	27,95 (4,8)	-0,38 (-0,92-0,15)	0,162
<i>Tipo de pólipos</i>				
PH	301 (78,4)	1.128 (97,7)	0,08 (0,05-0,13)	<0,001
P/ASS	158 (41,1)	44 (3,80)	17,7 (12,3-25,4)	<0,001
P/ASS con displasia	17 (4,4)	0	-	-
P/ASS sin displasia	144 (37,5)	44 (3,8)	15,1 (10,5-21,8)	<0,001
AST	44 (11,5)	0	-	-
Adenoma	234 (60,9)	514 (44,5)	1,94 (1,53-2,46)	<0,001
ANA	200 (52,1)	469 (40,6)	1,59 (1,26-2,0)	<0,001
AA	103 (26,8)	147 (12,7)	2,51 (1,89-3,34)	<0,001
<i>Cantidad de pólipos^a</i>				
Total	6,36 (8,03)	3,24 (3,42)	3,12 (2,3-3,9)	<0,001
PS	4,04 (5,03)	2,15 (2,55)	1,9 (1,4-2,4)	<0,001
PH	4,09 (5,15)	2,16 (2,56)	1,94 (-1,3-2,5)	<0,001
ASS	2,01 (2,58)	1,16 (0,37)	0,85 (0,4-1,3)	<0,001
AST	1,30 (0,88)	-	-	-
Adenomas	3,79 (7,58)	2,44 (2,46)	1,35 (0,3-2,3)	0,008
ANA	3,51 (7,74)	2,21 (2,27)	1,3 (0,2-2,4)	0,021
AA	1,83 (1,79)	1,45 (0,94)	3,12 (-2,3-3,9)	0,053
<i>CCR invasivo</i>	18 (4,7)	34 (2,9)	1,62 (0,90-2,90)	0,102
<i>NA</i>				
Total	113 (29,4)	170 (14,7)	2,41 (1,84-3,17)	<0,001
Proximal	62 (16,1)	73 (6,3)	2,85 (1,99-4,09)	<0,001
Distal	76 (19,8)	121 (10,5)	2,11 (1,54-2,88)	<0,001

AA: adenoma avanzado; ANA: adenoma no avanzado; AST: adenoma serrado tradicional; CCR: cáncer colorrectal; IMC: índice de masa corporal; NA: neoplasia avanzada de colon; P/ASS: pólipo/adenoma serrado sésil; PH: pólipos hiperplásicos; PS: pólipos serrados; PSRALM: pólipos serrados con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas; PSRNALM: pólipos serrados con riesgo no aumentado de lesiones metacrónicas.

^a Los valores se expresan en: media, (desviación estándar) y diferencia de medias (IC 95%).

cuanto al sexo ni al IMC. La mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron varones (60,5%) y también fueron los varones los más numerosos en los 2 grupos estudiados. El grupo PSRALM presentó una mayor proporción de mujeres respecto al grupo PSRNALM (43,2% vs. 38,3%) que se aproxima a la significación estadística ($p = 0,082$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en los valores de IMC.

Los pacientes con PSRALM presentaron una significativa mayor cantidad de pólipos de colon por paciente, tanto de pólipos en general como de adenomas y de PS. La presencia de los distintos subtipos histológicos de PS fue diferente en los 2 grupos en relación con los criterios que definen el PSRALM. Los pacientes del grupo PSRALM presentaron un mayor riesgo de presentar al menos un P/ASS y AST

respecto a los pacientes del grupo PSRNALM, mientras que este último grupo presentó un mayor riesgo de albergar PH. Del mismo modo, respecto al número total de pólipos de cada subtipo histológico de PS, observamos que el grupo PSRALM presentó una mayor cantidad de P/ASS y AST y una menor cantidad de PH, respecto al grupo PSRNALM. La presencia de adenomas de colon también fue diferente en los 2 grupos de pacientes. Los pacientes del grupo PSRALM mostraron un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica al menos un adenoma, tanto ANA como AA, respecto a los pacientes del grupo PSRNALM con OR superiores a 1,5 (OR: 1,94; IC 95%: 1,53-2,46; OR: 1,59; IC 95%: 1,26-2,0 y OR: 2,51; IC 95%: 1,89-3,34 respectivamente, con $p < 0,001$). También el número medio de adenomas por paciente fue diferente en los 2 grupos estudiados. El grupo PSRALM

Tabla 3 Análisis multivariante de la asociación entre la presencia de PSRALM y la presencia sincrónica de AA y NA

	AA		NA	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC95%)	p
Sexo				
Mujer	1		1	
Varón	1,88 (1,38-2,58)	< 0,001	1,74 (1,30-2,34)	< 0,001
Edad				
< 50	1		1	
50 a 64	1,63 (1,05-2,54)	0,03	1,66 (1,09-2,54)	0,018
65 a 79	2,29 (1,46-3,62)	< 0,001	2,74 (1,78-4,21)	< 0,001
80 o más	3,39 (1,73-6,66)	< 0,001	3,62 (1,89-6,91)	< 0,001
ANA				
No	1		1	
Sí	2,90 (2,15-3,91)	< 0,001	2,43 (1,84-3,21)	< 0,001
PSRNALM	1		1	
PSRALM	2,38 (1,77-3,21)	< 0,001	2,29 (1,72-3,05)	< 0,001

AA: adenoma avanzado; ANA: adenoma no avanzado; NA: neoplasia avanzada de colon; PSRALM: pólipos serrados con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas; PSRNALM: pólipos serrados con riesgo no aumentado de lesiones metacrónicas.

presentó un número de medio de adenomas por paciente (media, DE) superior al grupo PSRNALM, siendo estas diferencias significativas para el número de adenomas total y el número de ANA ($3,79 \pm 7,58$ vs. $2,44 \pm 2,46$; $p=0,008$ y $3,51 \pm 7,74$ vs. $2,21 \pm 2,27$; $p=0,021$ respectivamente) y casi significativas para el número medio de AA ($1,83 \pm 1,79$ vs. $1,45 \pm 0,94$; $p=0,053$). Por último, los pacientes del grupo PSRALM presentaron un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica una NA respecto al grupo PSRNALM (OR: 2,41 IC 95%: 1,84-3,17; $p<0,001$), tanto en su localización proximal como distal (OR: 2,85 IC 95%: 1,99-4,09 y OR: 2,11 IC 95%: 1,54-2,88; $p<0,001$, respectivamente).

Análisis multivariante de la asociación entre pólipo serrado con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas (PSRALM) y presencia de adenoma avanzado y neoplasia avanzada de colon

Realizamos un análisis multivariante de la presencia sincrónica de AA y NA en los 2 grupos de pacientes, cuyos resultados se describen en la [tabla 3](#). En el modelo multivariante se incluyó el sexo, la edad, la presencia de ANA y la presencia de PSRALM. No se incluyó el IMC ya que no se observaron diferencias significativas de este parámetro entre los pacientes de nuestra serie con y sin AA o NA. Se realizó el mismo análisis para evaluar la asociación entre PSRALM y la presencia sincrónica de CCR invasivo, sin observar diferencias significativas en el caso de CCR, probablemente en relación con el bajo número de CCR invasivos de la serie (52 casos).

En nuestro análisis observamos que los pacientes del grupo PSRALM mostraron el doble de riesgo de presentar AA y NA sincrónicos respecto a los pacientes del grupo PSRNALM (OR 2,38; IC 95%: 1,77-3,21 y OR 2,29; IC 95%: 1,72-3,05, $p<0,001$, respectivamente). También analizamos la asociación entre la presencia de PSRALM y la presencia sincrónica de NA en función de la localización de esta última, cuyos

resultados se describen en la [tabla 4](#). De nuevo, observamos que los pacientes del grupo PSRALM mostraron un significativo mayor riesgo de presentar NA en las 2 localizaciones (proximal y distal) respecto a los pacientes del grupo PSRNALM, siendo la OR de la localización proximal discretamente superior a la de la localización distal (OR 2,7; IC 95%: 1,86-3,91 y OR: 1,97; IC 95%: 1,43-2,73 respectivamente).

Por último, también analizamos la asociación de los distintos subtipos de PSRALM con la presencia sincrónica de AA y NA, cuyos resultados se describen en la [tabla 5](#). En este análisis observamos que los 4 subtipos de PSRALM presentaban el doble de riesgo de presentar NA sincrónica. Respecto a la asociación con la presencia sincrónica de AA, también observamos que los pacientes con al menos un PS grande o con al menos un PS proximal mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de presentar AA sincrónico, mientras que los pacientes pertenecientes a los subtipos de PS con displasia y de múltiples P/ASS, aunque presentaron un riesgo aumentado, este riesgo no alcanzó la significación estadística. Además realizamos un subanálisis dirigido a evaluar el riesgo de NA en pacientes con PH proximales menores de 1 cm sin otras características de PSRALM (sin PS > 1 cm, sin PS con displasia; sin P/ASS proximales o sin > 2 P/ASS). Identificamos un total de 181 pacientes (11,8%) con dicho tipo de pólipos en nuestra serie. En este grupo de pacientes encontramos que un total de 55 pacientes (30,4%) presentaron NA sincrónica frente a 228 (16,8%) en el resto de pacientes con PS, presentando un aumento significativo del riesgo en el estudio univariante (OR: 2.161; IC 95%: 1,53-3,06), que se mantiene tras ajustar por edad, sexo y presencia de ANA (OR: 1,975; IC 95%: 1,375-2,836).

Discusión

La cuarta parte de los pacientes con PS incluidos en nuestro estudio presentaron al menos un PSRALM, y dicha presencia se asoció con un mayor riesgo de presentar de forma sincrónica AA y NA, especialmente de localización proximal.

Tabla 4 Análisis multivariante de la asociación entre la presencia de PSRALM y la presencia de NA según la localización

	NA proximal		NA distal	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo				
Mujer	1		1	
Varón	1,99 (1,32-3,0)	0,001	1,79 (1,27-2,51)	0,001
Edad				
< 50	1		1	
50 a 64	2,44 (1,25-4,76)	< 0,001	1,3 (0,82-2,08)	0,267
65 a 79	3,5 (1,78-6,89)	< 0,001	2,05 (1,27-3,30)	0,003
80 o más	5,06 (2,07-12,33)	< 0,001	2,6 (1,27-5,33)	0,009
ANA				
No	1		1	
Sí	2,35 (1,60-3,45)	< 0,001	2,4 (1,74-3,31)	< 0,001
PSRNALM	1		1	
PSRALM	2,7 (1,86-3,91)	< 0,001	1,97 (1,43-2,73)	< 0,001

ANA: adenoma no avanzado; NA: neoplasia avanzada de colon; PSRALM: pólipos serrados con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas; PSRNALM: pólipos serrados con riesgo no aumentado de lesiones metacrónicas.

En nuestro estudio, el 25% de los pacientes presentaron PSRALM, siendo la prevalencia diferente entre los distintos subtipos de PSRALM. Los subtipos más frecuentes fueron la presencia de PS proximal (22%) y la presencia de PS grande (6,2%), mientras que la presencia de PS con displasia o múltiples P/ASS fue más rara (4% y 1,8% respectivamente). Hasta la fecha, varios estudios han descrito la prevalencia de PS grandes^{12,13,17-24} y de PS proximales^{13,18-24}. La mayor parte de estos estudios presentan importantes diferencias en cuanto al diseño: algunos se realizan en una población asintomática de riesgo medio para CRC sometida a cribado colonoscópico^{13,17,19}; otros no incluyen todos los subtipos histológicos^{12,13} o no utilizan la clasificación de la OMS 2010

para los PS^{12,13,17}. La prevalencia de PS grandes y de PS proximales que encontramos en nuestra serie fue similar, aunque inferior a la descrita previamente por otros autores^{18,20-22,24}, que varía entre el 8,6 y 11,4% para los PS grandes, y el 28,6 y 33,6% para los PS proximales. Estos estudios presentaron una prevalencia ligeramente superior a la descrita en nuestra serie probablemente debido a que incluyen muestras histológicas obtenidas solo en colonoscopias, mientras que en nuestro estudio, además, se incluyeron muestras obtenidas en rectosigmoidoscopias y piezas quirúrgicas.

Una cuestión destacable de nuestro estudio es que describe la prevalencia de PS con displasia o la presencia de múltiples P/ASS en la población general atendida por el

Tabla 5 Análisis multivariante de la asociación de los distintos subtipos de PSRALM y la presencia sincrónica de AA y NA

	AA		NA	
	OR ^a (IC 95%)	p	OR ^a (IC 95%)	p
PS ≥ 10 mm				
No	1		1	
Sí	2,24 (1,37-3,65)	0,001	2,22 (1,39-3,57)	0,001
PS proximal				
No	1		1	
Sí	2,21 (1,62-3,01)	< 0,001	2,01 (1,50-2,71)	< 0,001
PS con displasia				
No	1		1	
Sí	1,64 (0,93-3,25)	0,082	2,10 (1,17-3,77)	0,012
≥ 3 P/ASS				
No	1			
Sí	1,91 (0,77-4,72)	0,161	2,42 (1,04-5,62)	0,040

AA: adenoma avanzado; NA: neoplasia avanzada de colon; P/ASS: pólipo/adenoma serrado sésil; PS: pólipo serrado; PSRALM: pólipos serrados con riesgo aumentado de lesiones metacrónicas.

^a Odds ratio ajustada por sexo, edad y presencia de adenomas no avanzados.

Servicio Navarro de Salud. En la actualidad, apenas existen datos acerca de la prevalencia de PS con displasia o con múltiples P/ASS en estudios poblacionales por varios motivos. En primer lugar son lesiones poco frecuentes, por lo que precisan estudios que incluyan un gran número de pacientes. En segundo lugar, los criterios diagnósticos de P/ASS con displasia se unificaron recientemente⁴ y previamente muchas de estas lesiones se clasificaban como pólipos mixtos y en ocasiones no eran clasificados como lesiones serradas. Además, el diagnóstico de AST no siempre es sencillo y en ocasiones sufre una variabilidad interobservador, de forma que algunos patólogos pueden clasificar un pólipo como AST mientras que otros pueden clasificarlo como adenoma tubulovelloso.

Hasta el momento actual, solo hemos encontrado un estudio reciente de base poblacional¹⁸ que describe la presencia de 30 PS con displasia en un total de 493 PS extirpados en 309 pacientes. Esto supone una proporción del 6,09% de PS con displasia respecto al total de PS. En este estudio no se describe la prevalencia de pacientes con al menos un PS con displasia. En nuestra población se extirparon 75 PS con displasia de un total de 4.087 PS, con una proporción del 1,83%. Las diferencias entre las 2 proporciones pueden explicarse por varias razones. En primer lugar, la diferente procedencia de las muestras entre los 2 estudios puede contribuir a explicar las diferencias entre las 2 proporciones. La inclusión en nuestro estudio de pacientes sin colonoscopia completa disminuye la probabilidad de detectar PS con displasia, que afecta al numerador de la proporción, y, en segundo lugar, la diferente cifra global de PS extirpados en los 2 estudios que afecta al denominador de la proporción. En nuestra serie se extirparon 4.087 PS con una media aritmética de 2,66 PS por paciente, mientras que en el estudio de Rondagh et al.¹⁸ se extirparon 493 PS con una media de 1,59 PS por paciente. Además, esta diferencia probablemente también guarde relación con una mayor cantidad de PH extirpados de pequeño tamaño en nuestra serie que aumentan el denominador de la proporción. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio poblacional que describa la prevalencia de pacientes con múltiples P/ASS (≥ 3 P/ASS).

Otro hallazgo destacable de nuestro estudio fue la asociación existente entre la presencia de PSRALM y la presencia sincrónica de AA o NA. En nuestra serie observamos que los pacientes con PSRALM presentaron un riesgo aumentado de albergar de forma sincrónica NA, tanto en su localización proximal como distal, aunque la OR de la localización proximal fue ligeramente superior. Respecto al análisis de dicha asociación según los subtipos de PSRALM, en nuestro estudio observamos que todos ellos presentaron un mayor riesgo de NA sincrónica. La presencia de un PS de localización proximal se ha considerado como uno de los factores de riesgo que podría estar asociado a un mayor riesgo de desarrollar CCR. Sin embargo, recientemente algunos autores destacan la importancia del tamaño y de la presencia de displasia respecto a la localización, en cuanto al riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas de colon. Es muy probable que la intensidad de este riesgo sea diferente entre las distintas categorías que definen el PSRALM ($PS \geq 10$ mm, de localización proximal, con displasia o múltiples P/ASS). También es probable que dicho riesgo pueda ser diferente entre los distintos subtipos histológicos de pólipos proximales (AST o P/ASS > que PH) y entre los diferentes tamaños

dentro de un mismo subtipo histológico (p.e. PH proximal de > 10 mm respecto a un micropólipo hiperplásico proximal). También conviene tener en cuenta que la presencia de las alteraciones moleculares que favorecen la progresión de los PS a CCR (fundamentalmente el estado CpG *island methylator phenotype* [CIMP] y la presencia de mutaciones en el gen BRAF) son más frecuentes en los PS grandes y en los PS proximales³¹. Como en el momento actual no podemos discriminar con seguridad qué PS progresarán a CCR y cuáles tendrán una evolución favorable, y como en nuestro estudio no se realizó una revisión centralizada de todos los PH, decidimos incluir en la categoría de PS proximales a todos los PS independientemente del subtipo histológico y de su tamaño. La asociación de PS grandes y PS proximales con la presencia de NA sincrónica ha sido descrita recientemente en varios estudios^{12,13,17-23} y en un metaanálisis²⁴. A pesar de las limitaciones comentadas previamente, la asociación observada en nuestro estudio entre PS grandes o PS proximales (OR: 2,22; IC 95%: 1,39-3,57 y OR: 2,01; IC 95%: 1,50-2,71 respectivamente) fue similar a la descrita en estos estudios.

Hasta la fecha, no existe ningún estudio que describa la asociación entre PS con displasia o múltiples P/ASS y presencia sincrónica de NA. Como hemos comentado previamente, una posible explicación de esta carencia de información es la baja prevalencia de estos subtipos de pacientes con PS y la ausencia de estudios poblacionales dirigidos a estudiar esta asociación. En nuestro estudio, aproximadamente la tercera parte de los pacientes con PS con displasia (20/61) y de los pacientes con múltiples P/ASS (9/27) presentaron NA sincrónica. A pesar de ser entidades poco frecuentes (4% y 1,8% respectivamente), se asocian a un riesgo aumentado de presentar NA (con OR ajustadas superiores a 2). Una posible explicación de esta asociación entre PSRALM y NA puede ser que ambas entidades se originen desde un sustrato genético común sobre el que actúan ciertos factores ambientales que favorezcan la aparición de distintas lesiones avanzadas de colon a través de diferentes vías patogénicas. Los resultados de nuestro estudio, en los que coinciden de forma sincrónica lesiones precursoras de CCR de 2 vías diferentes, reflejan la heterogeneidad de la oncogénesis del CCR, en la que, aunque se han descrito varias vías diferentes en la patogénesis del CCR, estas no son vías excluyentes entre sí, sino que a menudo pueden mezclarse o solaparse¹. Una de las carencias de nuestro estudio fue la ausencia de un estudio del perfil molecular de las lesiones serradas de riesgo aumentado de lesiones metacrónicas (especialmente dirigido a determinar el estado CIMP y la presencia de mutaciones en el gen BRAF) que pudiera añadir información acerca de la asociación entre PSRALM y NA. Consideramos que puede ser interesante la realización de nuevos estudios prospectivos que incluyan la descripción del patrón molecular de los PSRALM y de las lesiones neoplásicas avanzadas de colon sincrónicas.

En nuestro estudio, los pacientes del grupo PSRALM, además de un mayor riesgo de NA, presentaron una mayor proporción de adenomas sincrónicos (tanto avanzados como no avanzados) así como una mayor cantidad de adenomas por paciente, respecto al grupo PSNALM. De forma similar a lo descrito por otros autores^{32,33}, nuestros datos sugieren que los pacientes con PSRALM presentan un fenotipo de adenomas más agresivo respecto al grupo PSNALM. En la actualidad, desconocemos si la coincidencia de las

2 lesiones avanzadas de colon (PSRALM y AA/CCR) en el mismo individuo traduce la existencia de un fenotipo que asocie un mayor riesgo de presentar CCR o nuevas lesiones avanzadas de colon metacrónicas en el futuro. Para ello, consideramos que son necesarios nuevos estudios longitudinales dirigidos a evaluar dicho riesgo durante el seguimiento endoscópico de pacientes con PSRALM y NA sincrónicas.

Nuestros resultados sugieren que los PSRALM deberían ser considerados no solo como marcadores de riesgo de desarrollo metacrónico de lesiones avanzadas de colon, sino que además pueden ser marcadores de la presencia de NA sincrónica, y por lo tanto, la presencia de un PSRALM durante una rectosigmoidoscopia o una colonoscopia nos advierte de la importancia de revisar de forma detenida la totalidad del colon.

Desde el punto de vista metodológico, una fortaleza de nuestro estudio fue su diseño poblacional, que permitió incluir un gran número de pacientes diagnosticados de PS y nos permitió evaluar la asociación entre PSRALM y NA. Entre las limitaciones de nuestro estudio hay que destacar la variabilidad interobservador en la clasificación de los PS. Al tratarse de un estudio multicéntrico, en el que participan los laboratorios de Anatomía Patológica de los 3 hospitales públicos del Servicio Navarro de Salud, y en el que no se ha realizado una revisión centralizada de todos los diagnósticos anatomopatológicos de PS, es inevitable la presencia de un sesgo de interpretación interobservador, especialmente en la diferenciación entre P/ASS y PH³⁴. Para intentar disminuir la influencia de la variabilidad interobservador a la hora de clasificar los distintos subtipos histológicos de PS, se realizaron en los años 2010-2011 en los hospitales participantes varias sesiones y cursos formativos dirigidos a difundir y unificar la utilización de los criterios diagnósticos de la OMS para la clasificación de los PS. Además, los casos *borderline* se revisaron en sesión conjunta entre varios patólogos, y todos los casos de diagnóstico de P/ASS o AST fueron revisados por 2 patólogas expertas. Otra de las limitaciones de nuestro estudio, también ligada al diseño multicéntrico del mismo, fue la presencia de un sesgo de detección de lesiones serradas en los estudios endoscópicos (colonoscopia y rectosigmoidoscopia). Es bien conocido que en los estudios multicéntricos existen diferencias en la tasa de detección de PS entre los distintos hospitales participantes y también pueden existir diferencias entre distintos endoscopistas que pertenecen a una misma unidad de endoscopia. Para intentar disminuir este sesgo se organizaron varias charlas formativas impartidas a los endoscopistas en las que se hizo especial hincapié en la importancia clínica del diagnóstico de los PS, así como en los puntos clave de la detección y resección de los PS. Si tenemos en cuenta el sesgo de clasificación y el sesgo de detección, es posible que algunos PS no fuesen detectados y/o fueran erróneamente clasificados, y, por lo tanto, es muy probable que la prevalencia en nuestro estudio esté infraestimada respecto a la prevalencia real. Otra de las limitaciones de nuestro estudio está relacionada con el origen de las muestras analizadas, obtenidas tanto de exploraciones endoscópicas como de intervenciones quirúrgicas. Si bien con este diseño se han analizado la totalidad de los pacientes con PS diagnosticados en el Sistema Navarro de Salud, la información de las lesiones sincrónicas de la totalidad del colon no pudo ser obtenida en aquellos casos con muestras obtenidas de rectosigmoidoscopias o de

intervenciones quirúrgicas en las que no se realizó una colonoscopia completa.

Conclusión

La presencia de PSRALM es frecuente entre los pacientes con PS y se asocia a un mayor riesgo de presentar AA y NA sincrónica. Por lo tanto, debe considerarse la presencia de PSRALM no solo como un marcador de riesgo de desarrollar NA durante el seguimiento, sino también como un marcador de riesgo de presencia sincrónica de NA, y por ello su detección nos exige revisar de forma detenida la totalidad del colon.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos sinceramente a Rebeca Irisarri, Edurne Amorena, Ana Ciáuriz y David Ruiz Clavijo su colaboración y dedicación para sacar adelante este proyecto.

Bibliografía

1. IJspeert JE, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: State of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25:169-82.
2. 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.
3. Tortakovic E, Skovlund E, Snover DC, Tortakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:65-81.
4. Snover D, Ahnen DJ, Burt RW. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. En: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editores. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. LYON: IARC; 2010. p. 160-5.
5. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50:113-30.
6. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011;42:1-10.
7. Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology*. 2010;139:1444-7.
8. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143:844-57.
9. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1315-29, quiz 1314, 1330.
10. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45:842-51.
11. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: Prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol*. 2010;63:681-6.

12. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;139:1503–10.
13. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139:1497–502.
14. Mohammadi M, Kristensen MH, Nielsen HJ, Bonde JH, Holck S. Qualities of sessile serrated adenoma/polyp/lesion and its borderline variant in the context of synchronous colorectal carcinoma. *J Clin Pathol*. 2012;65:924–7.
15. Hu H, Chang DT, Nikiforova MN, Kuan SF, Pai RK. Clinicopathologic features of synchronous colorectal carcinoma: A distinct subset arising from multiple sessile serrated adenomas and associated with high levels of microsatellite instability and favorable prognosis. *Am J SurgPathol*. 2013;37:1660–70.
16. Zhu H, Zhang G, Yi X, Wu Y, Liang J, Zhang S, et al. Histology subtypes and polyp size are associated with synchronous colorectal carcinoma of colorectal serrated polyps: A study of 499 serrated polyps. *Am J Cancer Res*. 2014;5:363–74.
17. Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:695–702.
18. Rondagh EJ, Masclee AA, Bouwens MW, Winkens B, Riedl RG, de Bruïne AP, et al. Endoscopic red flags for the detection of high-risk serrated polyps: An observational study. *Endoscopy*. 2011;43:1052–8.
19. Buda A, de Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazza R, et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e6.
20. Leung WK, Tang V, Lui PC. Detection rates of proximal or large serrated polyps in Chinese patients undergoing screening colonoscopy. *J Dig Dis*. 2012;13:466–71.
21. Alvarez C, Andreu M, Castells A, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:333–41.
22. Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, van de Vijver MJ, et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*. 2014;46:219–24.
23. Ng Siew C, Ching Jessica YL, Chan Victor CW, Wong MC, Tang R, Wong S, et al. Association between serrated polyps and the risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;41:108–15.
24. Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, Wong MC, Chan FK, Wu JC, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:501–9, quiz 510.
25. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138:2088–100.
26. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology*. 2015;66:49–65.
27. Yang HM, Mitchell JM, Sepulveda JL, Sepulveda AR. Molecular and histologic considerations in the assessment of serrated polyps. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:730–41.
28. IJsspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, Dekker E. Serrated neoplasia — role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:401–9.
29. Gopalswamy N, Shenoy VN, Choudhry U, Markert RJ, Peace N, Bhutani MS, et al. Is in vivo measurement of size of polyps during colonoscopy accurate? *Gastrointest Endosc*. 1997;46:497–550.
30. Obrocea FL, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: Review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *J Morphol Embryol*. 2011;52:537–44.
31. Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, et al. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol*. 2013;177:625–37.
32. Vu HT, Lopez R, Bennett A, Burke CA. Individuals with sessile serrated polyps express an aggressive colorectal phenotype. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1216–23.
33. Rastogi A, Gupta N, Rao D, Edmundowicz S, Early D, Jonnalagadda S, et al. Association of right sided hyperplastic polyps, large hyperplastic polyps, and other serrated polyps with synchronous colonic neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl. 1:S407.
34. Wong NA, Hunt LP, Novelli MR, Shepherd NA, Warren BF. Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel. *Histopathology*. 2009;55:63–6.