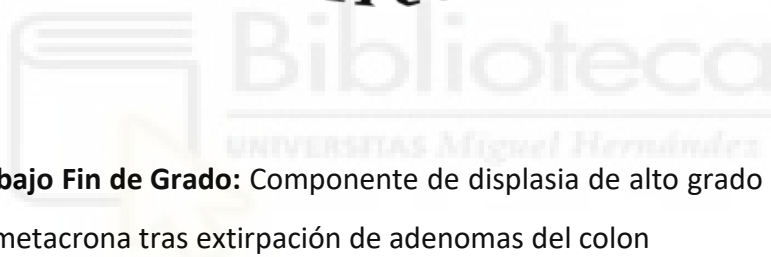


**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE
MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



Título del Trabajo Fin de Grado: Componente de displasia de alto grado como predictor de neoplasia metacrona tras extirpación de adenomas del colon

AUTORA: Luz Pestana González

TUTOR: Jover Martínez, Rodrigo Joaquín

COTUTORA: Baile Maxía, Sandra

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2024-2025

Convocatoria de Junio

Índice

a) Resumen en español y en inglés	3
Resumen	3
Abstract	4
b) Introducción, Hipótesis de trabajo y Objetivos	5
Introducción	5
Hipótesis	6
Objetivos	6
c) Material y Métodos	7
Diseño	7
Sujetos del estudio	7
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Definiciones y variables	9
Recogida de variables	10
Análisis estadístico	11
d) Resultados	13
Selección de pacientes	13
Características basales	14
Hallazgos en la vigilancia	17
Riesgo Relativo (RR)	18
e) Discusión	20
Fortalezas y limitaciones	22
f) Conclusiones	23
Agradecimientos	24
g) Referencias Bibliográficas	25
Anexo: COIR	27

a) Resumen en español y en inglés

Resumen

Introducción y objetivos: La vigilancia endoscópica tras la resección de pólipos colorrectales es una estrategia fundamental para prevenir la aparición de neoplasias avanzadas metacrónicas, como el cáncer colorrectal (CCR) y los adenomas avanzados (AA). Tradicionalmente, los criterios utilizados para establecer el riesgo de recurrencia incluyen el tamaño del adenoma, su arquitectura histológica, multiplicidad y el grado de displasia. Sin embargo, muchos de estos factores están interrelacionados, siendo los adenomas con displasia de alto grado (DAG) frecuentemente mayores de 10mm. Por tanto, dilucidar el riesgo individual de cada uno de ellos es fundamental. Este trabajo tiene como objetivo principal determinar si la presencia aislada de DAG en adenomas <10 mm constituye un factor de riesgo independiente para neoplasia avanzada que justifique una vigilancia post-polipectomía.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo anidado al ensayo clínico aleatorizado multicéntrico europeo EPoS, que analiza estrategias de seguimiento tras la polipectomía en miles de pacientes europeos. Mediante un emparejamiento por puntuación de propensión (propensity score matching), se compararon tres cohortes: pacientes con adenomas con DAG<10mm, pacientes con adenomas no avanzados (ANA) y pacientes con adenomas ≥10mm.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes por grupo tras el PSM. En estos resultados preliminares, la incidencia de neoplasia avanzada metacrónica fue: 4,2% en pacientes con adenomas con DAG<10mm, 5,6% en ANA y 12,7% en adenomas ≥10mm. El RR de neoplasia avanzada metacrónica en pacientes con adenomas con DAG<10 mm fue 0,74 (IC 95%: 0,16-3,43) respecto a no avanzados y 0,30 (IC 95%: 0,08-1,17) respecto a adenomas ≥10mm, sin diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: Estos hallazgos preliminares mostraron que la incidencia de neoplasia avanzada metacrónica en los pacientes con adenomas con DAG pequeños fue similar a la de los ANA y sustancialmente inferior a la de los adenomas ≥10mm. Estos hallazgos

cuestionan la necesidad de seguir considerando a la DAG como un criterio independiente de alto riesgo en adenomas <10 mm y abren la puerta a una posible reevaluación de las guías actuales de vigilancia post polipectomía.

Abstract

Introduction and objectives: Endoscopic surveillance after colorectal polypectomy is a key strategy for preventing the development of metachronous advanced neoplasia, including colorectal cancer (CRC) and advanced adenomas (AA). Traditionally, recurrence risk has been determined based on adenoma size, histological architecture, multiplicity and the degree of dysplasia. However, many of these factors are interrelated, as high-grade dysplasia (HGD) is frequently found in adenomas larger than 10 mm. Therefore, elucidating the individual risk associated with each feature is essential. The primary objective of this study is to assess whether the presence of isolated HGD in adenomas <10 mm constitutes an independent risk factor for advanced neoplasia warranting post-polypectomy surveillance.

Methods: A retrospective observational study was conducted within the framework of the multicenter, randomized European EPoS clinical trial, which evaluates surveillance strategies following polypectomy in thousands of European patients. Using propensity score matching (PSM), three cohorts were compared: patients with HGD adenomas <10mm, patients with non-advanced adenomas and patients with adenomas ≥10 mm.

Results: A total of 71 patients per group were included after PSM. In these preliminary results, the incidence of metachronous advanced neoplasia was 4,2% in patients with HGD adenomas <10 mm group, 5,6% in non-advanced adenomas, and 12,7% in adenomas ≥10mm. The relative risk (RR) for advanced neoplasia in patients with HGD adenomas <10mm was 0.74 (95% CI: 0.16-3.43) compared to non-advanced adenomas and 0.30 (95% CI: 0.08-1.17) compared to adenomas ≥10 mm, with no statistically significant differences.

Conclusions: The incidence of metachronous advanced neoplasia in patients with small

adenomas and isolated HGD was similar to that of non-advanced adenomas and substantially lower than that of large adenomas. These preliminary findings challenge the classification of HGD as a high-risk independent criterion in adenomas <10 mm and support reconsideration of current post-polypectomy surveillance guidelines.

b) Introducción, Hipótesis de trabajo y Objetivos

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, ocupando el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad entre las neoplasias malignas [1]. Este impacto epidemiológico adquiere especial relevancia si se considera que el CCR suele evolucionar a través de una secuencia adenoma-carcinoma que puede ser interrumpida mediante estrategias de cribado y vigilancia adecuadas. Entre estas estrategias, la colonoscopia ocupa un lugar central, no solo por su capacidad diagnóstica, sino también por su potencial terapéutico al permitir la resección de lesiones precursoras como además o pólipos serrados [2].

A pesar de los beneficios demostrados, uno de los desafíos actuales consiste en definir con precisión qué pacientes deben ser sometidos a vigilancia endoscópica y con qué frecuencia, de forma que se maximice el beneficio clínico sin generar una carga asistencial innecesaria. Para ello, las guías internacionales [3-5], han establecido diversos criterios de riesgo basados en características morfológicas e histológicas de los pólipos, como el tamaño ≥ 10 , el número de adenomas, la presencia de componente vellosa, o la displasia de alto grado (DAG).

Los criterios actuales en los que se basan las recomendaciones de vigilancia post-polipectomía provienen de estudios observacionales [6, 7] que identifican la displasia de alto grado como un factor directamente relacionado con la aparición de lesiones avanzadas metacrónicas. Sin embargo, en ellos se ha observado que la mayoría de adenomas con DAG superan los 10 mm, lo que plantea la posibilidad de que el tamaño más que la displasia en sí sea el verdadero factor de riesgo, actuando como un variable confusora.

Esta cuestión tiene además implicaciones clínicas y sanitarias de gran relevancia. Las estrategias de seguimiento intensivo generan una carga considerable para los servicios de endoscopia, además de implicar costes elevados y exponer a los pacientes a procedimientos que no están exentos de riesgos [8]. En este contexto, evaluar con rigor si la DAG en adenomas pequeños realmente debe motivar una vigilancia más frecuente se convierte en una necesidad prioritaria para avanzar hacia una práctica más eficiente, centrada en el riesgo real del paciente.

El presente estudio se plantea como una contribución preliminar a este debate. A partir del análisis de una cohorte derivada del estudio multicéntrico europeo EPoS [9], se analiza si los adenomas con DAG<10 mm presentan un riesgo de neoplasia avanzada metacrónica comparable al de otros grupos considerados de bajo o alto riesgo, con el fin de valorar la pertinencia de su clasificación actual dentro de los esquemas de vigilancia post-polipectomía. En última instancia, se pretende aportar evidencia que permita unificar criterios, optimizar recursos sanitarios y mejorar la experiencia y seguridad del paciente.

Hipótesis

La displasia de alto grado (DAG) podría no ser factor de riesgo independiente para el desarrollo metacrónico de neoplasia avanzada tras la resección de adenomas y, por tanto, individuos con adenomas pequeños, sin otros factores de riesgo salvo este, podría no requerir vigilancia post-polipectomía.

Objetivos

1. Determinar el riesgo de neoplasia avanzada metacrónica (CCR y/o AA) en individuos con adenomas con DAG <10mm sin otras características de riesgo (ningún otro AA, <5 adenomas tubulares).
2. Comparar el riesgo de neoplasia avanzada metacrónica de estos individuos con el de individuos con <5 ANA.

3. Comparar el riesgo de neoplasia avanzada metacrónica de estos individuos con aquellos con al menos un AA $\geq 10\text{mm}$

c) Material y Métodos

Diseño

Estudio observacional analítico retrospectivo anidado en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico.

Sujetos del estudio

La selección de pacientes se basó en la base de datos del proyecto European Polyp Surveillance (EPoS) [9] que agrupa dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos (EPoS I y II) y un estudio prospectivo observacional (EPoS III) dedicados a evaluar estrategias de vigilancia tras polipectomía colorrectal. En total, el proyecto EPoS incluye más de 20.000 pacientes reclutados en varios países europeos. El periodo de inclusión abarcó colonoscopias basales realizadas aproximadamente entre 2015 y 2017 (el reclutamiento comenzó en abril de 2015).

Para el presente trabajo se utilizaron datos correspondientes a pacientes de los estudios EPoS I y II procedentes de hospitales de diversas comunidades autónomas de España:

- Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante)
- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
- Hospital del Mar (Barcelona)
- Hospital Clínic (Barcelona)
- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)
- Complejo Hospitalario de Ourense (Galicia)
- Hospital Central de Asturias (Oviedo)
- Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)
- Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
- Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal del País Vasco (Bilbao)

- Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)
- Hospital Universitario La Fe (Valencia)
- Hospital Santos Reyes (Aranda de Duero, Burgos)

Descripción de EPoS I, II:

- EPoS I (adenomas de bajo riesgo): ensayo aleatorizado en pacientes con 1-2 adenomas tubulares <10 mm y displasia de bajo grado. Compara dos estrategias de vigilancia: colonoscopia a los 5 y 10 años después de la polipectomía basal frente a una única colonoscopia a los 10 años.
- EPoS II (adenomas de alto riesgo): ensayo aleatorizado en pacientes con adenomas de alto riesgo: ≥ 3 adenomas o al menos un AA (≥ 10 mm, DAG o componente vellosa). Compara vigilancia a los 3, 5 y 10 años frente a vigilancia a los 5 y 10 años tras la colonoscopia basal.

El proyecto EPoS tienen como objetivo comparar la incidencia de cáncer colorrectal a 10 años de seguimiento en cada estrategia de vigilancia.

Criterios de inclusión

- Pacientes procedentes del proyecto EPoS reclutados desde centros españoles con una colonoscopia basal y completa y una preparación colónica adecuada.
- Presencia de al menos un adenoma resecado y recuperado para análisis anatomopatológico.
- Seguimiento disponible según protocolo de vigilancia del estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con una colonoscopia incompleta o limpieza colónica inadecuada
- Ausencia de vigilancia de vigilancia posterior por falta de seguimiento endoscópico según protocolo
- Pacientes con adenomas con DAG en la colonoscopia basal y algún adenoma ≥ 10 mm.

- Presencia de adenomas con componente vellosos en los pólipos de la colonoscopia basal
- Pacientes con ≥ 5 adenomas en la colonoscopia basal
- Historia personal de CCR previo o diagnosticado en la colonoscopia basal.
- Pacientes con alto riesgo para CCR por síndromes hereditarios asociados a CCR o enfermedad inflamatoria intestinal.
- Polipsectomía fragmentada o pólipos visualizados, pero no resecados en la colonoscopia basal (excepto pólipos hiperplásicos en recto).

Definiciones y variables

Definiciones

- Limpieza colónica adecuada: una puntuación según la escala Boston (BBPS) igual o superior a 2 en cada segmento colónico.
- Limpieza colónica inadecuada: una puntuación según la escala Boston (BBPS) inferior a 2 en cualquier segmento colónico.
- Adenoma avanzado (AA): aquel adenoma ≥ 10 mm, con (DAG) o componente vellosos.
- Adenoma no avanzado (ANA): adenoma < 10 mm tubular y con displasia de bajo grado.
- Colonoscopia normal: colonoscopia en la que no se identifican lesiones adenomatosas ni CCR.
- Displasia de alto grado (DAG): focos displásicos o neoplásicos confinados a la mucosa.
- Adenoma vellosos: aquellos adenomas con $> 25\%$ de componente vellosos.
- Cáncer colorrectal (CCR): invasión de células malignas sobrepasando la muscular de mucosa hasta la submucosa.
- Neoplasia avanzada metacrónica: presencia de cáncer colorrectal (CCR) y/o adenoma avanzado (AA).

Variables

Las variables resultado-principales son:

- Incidencia de neoplasia avanzada (CCR y/o AA) metacrónica para individuos con adenomas basales con DAG pequeños (<10mm) sin ninguna otra característica de riesgo (ningún otro AA, <5 adenomas tubulares).
- Riesgo relativo (RR) para incidencia de estos individuos respecto a individuos con <5 adenomas basales no avanzados.
- RR para incidencia de neoplasia avanzada metacrónica de estos individuos respecto a pacientes con al menos un AA $\geq 10\text{mm}$.

Las variables explicativas fueron:

- Edad.
- Sexo.
- Fecha de la colonoscopia basal.
- Centro de realización de la colonoscopia basal.
- Limpieza colónica de la colonoscopia basal (BBPS).
- Número de adenomas de la colonoscopia basal.
- Tamaño de los adenomas de la colonoscopia basal.
- Morfología de los adenomas en la colonoscopia basal (Clasificación de París).
- Histología de los adenomas en la colonoscopia basal (las lesiones adenomatosas fueron clasificadas como tubulares, túbulo-vellosas o vellosas).
- Grado de displasia de los adenomas en la colonoscopia basal (displasia alto grado o bajo grado).
- Modo de resección de los adenomas: pinza de biopsia, asa fría, asa de diatermia, resección mucosa (RME), disección submucosa (DSE).
- Tipo de resección: en bloque / fragmentada.
- Número de colonoscopias de vigilancia.
- Tiempo hasta la colonoscopia sucesiva.
- Centro de realización de la colonoscopia de vigilancia.

Recogida de variables

La recogida de datos se realizó a partir de la base de datos del Estudio EPoS [9] desde donde se extrajeron los datos anonimizados a una base de datos propia. En esta, los

pacientes se clasificaron en tres grupos según las características de los adenomas:

- Casos: pacientes con algún adenoma con DAG y tamaño $<10\text{mm}$, con <5 adenomas, y sin adenomas $>10\text{ mm}$ o componente vellosos.
- Controles: paciente con <5 ANA ($<10\text{mm}$, sin DAG ni componente vellosos) y pacientes con al menos un adenoma $\geq 10\text{ mm}$ (tubulares, con displasia de bajo grado y <5 adenomas totales).

A partir de estas cohortes, se registraron variables demográficas (edad, sexo), clínicas, endoscópicas e histológicas relacionados con los pólipos resecados en la colonoscopia basal. Se documentaron el número, tamaño, morfología, localización, tipo de resección y características histológicas de los adenomas, incluyendo el grado de displasia. Asimismo, se recogieron los hallazgos de la colonoscopia de seguimiento durante un periodo de hasta 10 años, registrando la aparición de neoplasia avanzada metacrónica (AA o CCR).

Todos los datos fueron anonimizados, codificados de forma estandarizada y validados mediante revisión cruzada con los informes clínicos, asegurando su consistencia y calidad para el análisis estadístico.

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

Nuestra hipótesis es que aquellos pacientes con adenomas DAG $<10\text{mm}$ tendrán un riesgo significativamente menor de neoplasia avanzada metacrónica respecto a aquellos con AA $\geq 10\text{ mm}$, y no superior al de aquellos pacientes con ANA. Según los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluyó 55 estudios y más de 900,000 pacientes con un seguimiento medio de 5.4 años, los pacientes con AA $\geq 10\text{ mm}$ presentan una incidencia de neoplasia avanzada metacrónica del 17%, mientras que los pacientes con ANA presentan una incidencia de neoplasia avanzada metacrónica del 2.5%.

Para el cálculo del tamaño muestral se eligió un delta del 2.5% asumiendo que una

incidencia de neoplasia avanzada metacrónica de hasta el 5% en pacientes con adenomas con DAG <10 mm podría considerarse no superior a la de aquellos pacientes con ANA (2.5%).

Teniendo en cuenta esa estimación, se calculó con la aplicación Epidat que se necesitaban 694 pacientes por brazo, para alcanzar una potencia del 80% con una significación del 95% bilateral en una distribución asintótica normal para demostrar diferencias significativas en caso de un riesgo de neoplasia avanzada superior al 5% en nuestro grupo a estudio. Asumiendo un 10% de pérdidas, esto supondría un tamaño muestral total de 2292 pacientes (764 pacientes con adenomas con DAG < 10 mm, 764 pacientes con AA > 10 mm y 764 pacientes con ANA).

Dado que los ensayos clínicos EPoS siguen en curso y muchos pacientes todavía no han realizado todas las colonoscopias de vigilancia, en este trabajo mostramos resultados preliminares con un tamaño muestral inferior.

Propensity Score Matching (PSM)

A modo de evitar sesgos por diferencias basales entre los grupos y mejorar la comparabilidad entre caso y controles, se aplicó una técnica de propensity score matching (PSM). Esta técnica permite equilibrar las covariables entre los grupos reduciendo el riesgo de sesgos de selección. En este estudio, el emparejamiento se realizó en función de las variables edad, sexo y número de pólipos en la colonoscopia basal, utilizando el método “nearest neighbor matching” con un caliper de 0.2 y una relación de emparejamiento 1:2 (un caso para cada dos controles).

Análisis de datos

Se calculó la incidencia de neoplasia avanzada (CCR, AA) para cada grupo de riesgo y el grupo control dividiendo el número de eventos entre la población total de cada grupo. Se calculó los RR y sus correspondientes IC 95% para comparar las tasas de incidencia entre los distintos grupos.

Las variables categóricas se describen como % (n), y las variables cuantitativas como

media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ) según su parametricidad. Ésta se determinó usando el test de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis univariante, las variables categóricas se compararon usando el test Chi-cuadrado. Todos los test son bilaterales. Se considera como estadísticamente significativo un p-valor <0.05. Todos los análisis fueron realizados con el programa IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

d) Resultados

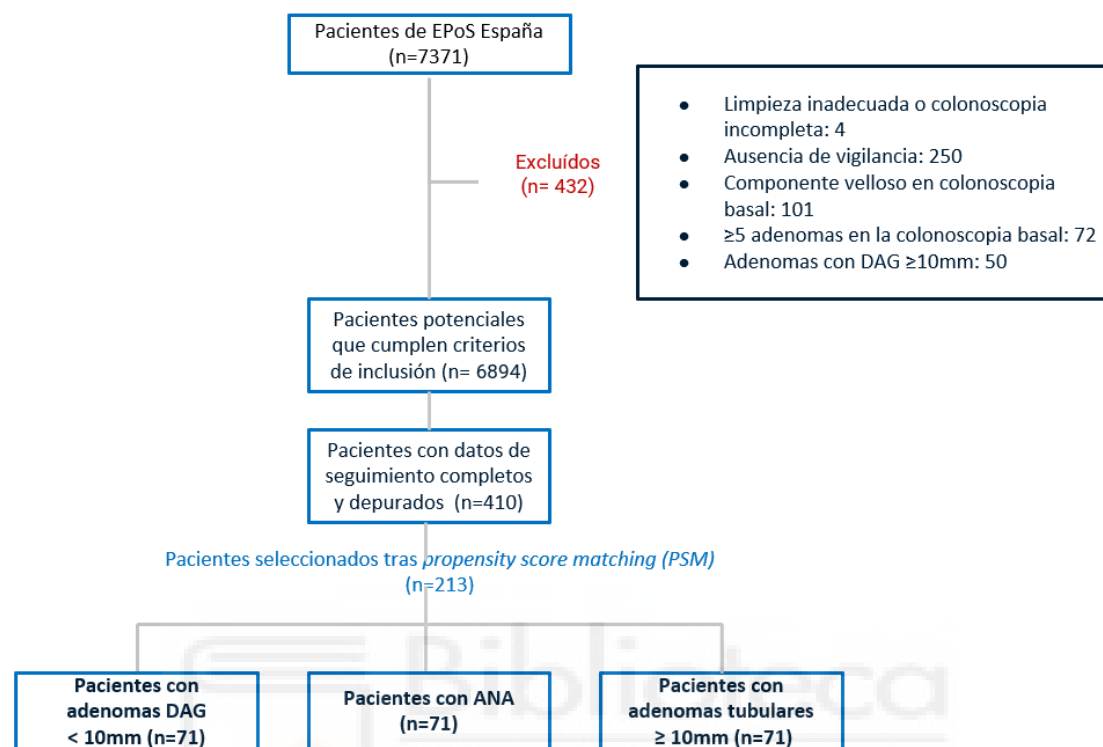
Selección de pacientes

El proceso de selección de la muestra partió de los 7371 pacientes inicialmente reclutados en los ensayos clínicos aleatorizados EPoS I y II [9], realizados entre 2015 y 2017 en múltiples centros hospitalarios de España. A esta cohorte se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, lo que conllevó la eliminación de 432 pacientes por distintos motivos [Figura 1]. En concreto, se excluyeron 4 pacientes por presentar colonoscopia incompleta o limpieza colónica inadecuada, 250 por no disponer de datos de vigilancia posteriores según protocolo, 101 por presencia de componente vellosa en los adenomas basales, 72 por tener cinco o más adenomas en la colonoscopia basal, y finalmente 50 pacientes fueron excluidos por presentar adenomas con DAG ≥ 10 mm.

Una vez aplicado este filtro, se identificaron 6894 pacientes potencialmente elegibles para el análisis. Sin embargo, dado que el estudio EPoS sigue en curso, y una parte importante de los participantes permanece aún en seguimiento activo, solo se disponía de datos clínicos completos, depurados y aptos para el análisis de 410 pacientes en el momento de realizar el presente estudio (82 pacientes con adenomas con DAG <10mm, 164 pacientes con ANA y 164 pacientes con AA >10mm). De esta cohorte depurada, se seleccionaron finalmente 213 pacientes tras aplicar la técnica de emparejamiento por PSM, configurado tres grupos homogéneos de 71 pacientes cada uno.

Este proceso de selección está ilustrado en la figura 1, que muestra el diagrama de flujo del desarrollo completo.

[Figura 1] Diagrama de flujo del proceso de inclusión de pacientes en el análisis. Se muestran los criterios de exclusión aplicados sobre la cohorte inicial del estudio EPoS y el número final de pacientes seleccionados para el análisis con emparejamiento por propensión (PSM)



DAG: Displasia de Alto Grado; PSM: Propensity Score Matching; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado

Características basales

En esta muestra inicial, se observaron diferencias en la distribución por sexo, edad y número de pólipos entre los grupos. Por ejemplo, el grupo de adenomas DAG<10mm presentaba una proporción considerablemente mayor de mujeres (65%) frente a hombres (35%), mientras que en los otros grupos las proporciones estaban más equilibradas. Asimismo, la edad media era algo mayor en este grupo (63 años) en comparación con los grupos ANA (61 años) y adenomas ≥10mm (60 años). Finalmente, la mediana de número de pólipos por paciente era 1 para los grupos de adenomas con DAG <10mm y ANA mientras que 2 para los adenomas ≥10mm. Estas diferencias, aunque aparentemente sutiles, podrían actuar como factores de confusión en el análisis del riesgo de neoplasia avanzada metacrónica [Tabla 1].

[Tabla 1] Características demográficas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en la colonoscopia basal, antes del emparejamiento por propensión (PSM).

	Adenomas con DAG <10mm (n=82)	Adenomas no avanzados (ANA) (n=164)	Adenomas tubulares > o = 10mm (n=164)	p-valor
Sexo n(%)				0,489
Hombres	29 (35)	71 (43)	66 (40)	
Mujeres	53 (65)	93 (57)	98 (60)	
Edad, años media (DS)	63 (6,8)	61 (7,1)	60 (6,1)	0,006
Número de pólipos por paciente mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-2)	2 (1-3)	<0,001
Características adenomas				
Tamaño, mm mediana (RIQ)	9 (6-10)	4 (3-6)	15 (12-15)	<0,001
Localización				<0,001
Colon derecho	22 (27)	47 (28,6)	24 (15)	
Colon transverso	9 (10,9)	38 (23,3)	11 (6,7)	
Colon descendente	7 (8,5)	18 (10,9)	15 (9,1)	
Sigma	36 (43,9)	39 (23,8)	95 (57,9)	
Recto	8 (9,7)	22 (13,4)	19 (11,3)	
Forma				<0,001
Sésil	42 (51,3)	130 (79,2)	27 (16,5)	
Pediculado	34 (41,6)	15 (9,2)	122 (74,4)	
Plano	6 (7,1)	19 (11,6)	15 (9,1)	
Método de resección				0,003
Asa caliente	59 (72)	33 (20,1)	158 (96,3)	
Asa fría	18 (22)	75 (45,7)	6 (3,7)	
Pinzas	5 (6)	56 (34,2)	0	
Grupo de vigilancia n(%)				<0,001
3-5-10 años	49 (59,8)	-	76 (46,3)	
5-10 años	33 (40,2)	164 (100)	88 (53,7)	
Tiempo primera vigilancia, meses mediana (RIQ)	39 (36-60)	65 (62-66)	59 (37-63)	<0,001

DAG: Displasia de Alto Grado; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado

Para evitar este sesgo y garantizar una comparabilidad más robusta entre grupos, se aplicó un emparejamiento por PSM (1:2) basado en edad, sexo y número de pólipos. El subconjunto resultante mostró una distribución equilibrada en estas variables: la edad

media resultó muy similar (31 en DAG<10 mm y ANA; 62 años en ≥ 10 mm; $p=0,983$), las proporciones por sexo quedaron compensadas (62% hombres en DAG $\leq$ 10mm, 52,1% en ANA y 63,4% en 10mm; $p= 0,330$) y la mediana del número de pólipos para cada uno de los grupos de pacientes fue 1 [Tabla2].

[Tabla 2] Características demográficas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en la colonoscopia basal, tras emparejamiento por propensión (PSM).

	Adenomas con DAG <10mm (n=71)	Adenomas no avanzados (ANA) (n=71)	Adenomas tubulares $\geq$ 10mm (n=71)	p-valor
Sexo n(%)				0,330
Hombres	44 (62)	37 (52,1)	45 (63,4)	
Mujeres	27 (38)	34 (47,9)	26 (36,6)	
Edad, años media (DS)	61 (6,5)	61 (6,5)	62 (6,3)	0,983
Número de pólipos por paciente mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,364
Características adenomas				
Tamaño, mm mediana (RIQ)	9 (6-10)	4 (3-5)	15 (12-15)	<0,001
Localización				
Ciego	19 (26,7)	6 (8,5)	4 (5,6)	
Colon transverso	9 (12,7)	23 (32,4)	5 (7)	
Colon descendente	7 (9,9)	6 (8,5)	8 (11,3)	
Sigma	31 (43,7)	12 (16,9)	38 (53,5)	
Recto	5 (7)	8 (11,3)	9 (12,7)	
Forma				<0,001
Sésil	37 (52,1)	55 (77,5)	12 (16,9)	
Pediculado	31 (43,7)	5 (7)	54 (76,1)	
Plano	3 (4,2)	11 (15,5)	5 (7)	
Método de resección				<0,001
Asa caliente	51 (71,8)	11 (15,5)	66 (93)	
Asa fría	15 (21,1)	36 (50,7)	4 (5,6)	
Pinzas	5 (7)	24 (33,8)	1 (1,4)	
Grupo de vigilancia n(%)				<0,001
3-5-10 años	44 (62)	-	34 (47,9)	
5-10 años	27 (38)	71 (100)	37 (52,1)	
Tiempo primera vigilancia, meses mediana (RIQ)	39 (36-60)	64 (3,74)	41 (36-61)	<0,001

DAG: Displasia de Alto Grado; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado

Además de las características demográficas, se analizaron aspectos endoscópicos, morfológicos e histológicos de los adenomas resecados. Se observaron diferencias significativas en el tamaño de los pólipos, como es esperable por el diseño del propio estudio: la mediana fue de 9 mm en el grupo DAG < 10mm, 4 mm en los ANA y 15 mm en los ≥ 10 mm ($p < 0,001$). En cuanto a la localización de las lesiones, también se identificaron diferencias relevantes ($p = 0,002$): los adenomas con DAG < 10 mm se localizaron con mayor frecuencia en el ciego (26,7%), mientras que los ANA predominaban en el colon trasverso (32,4%) y los ≥ 10 mm en el sigma (53,5%) [Tabla 2].

La morfología de los pólipos mostro una distribución dispar según el grupo ($p < 0,001$). En los ANA, predominaban las formas sésiles (77, 5%), mientras que en los adenomas ≥ 10 mm se observó una mayoría de lesiones pediculadas (76,1%). En los DAG < 10 mm, la morfología se distribuyó entre formas sésiles (52,1%) y pediculadas (43,7%) [Tabla 2].

El método de resección varió de forma significativa entre los grupos ($p < 0,001$). En los grupos DAG < 10 mm y ≥ 10 mm, la resección con asa caliente fue el método más empleado (71,8% y 93% respectivamente), mientras que en los ANA fue más frecuente el uso de asa fría (50,7%) o pinzas de biopsia (33,8%) [Tabla 2].

Por último, se observó una diferencia significativa en el intervalo hasta la primera colonoscopia de vigilancia ($p < 0,001$). En línea con las recomendaciones de las guías clínicas y con el propio diseño de los estudios EPoS, los pacientes con pólipos considerados de mayor riesgo fueron vigilados antes: la mediana fue de 39 meses en DAG < 10mm, 41 meses en ≥ 10 mm, frente a 64 meses en los no avanzados [Tabla 2].

Hallazgos en la vigilancia

Durante el periodo de seguimiento, que alcanzó una mediana de entre 39 y 64 meses según el grupo, se detectó la aparición de neoplasias avanzadas metacrónicas en los tres grupos, con las siguientes incidencias: en el grupo con adenomas con DAG < 10mm, 3

pacientes (4,2%) desarrollaron al menos una neoplasia avanzada; en el grupo de pacientes con ANA, la incidencia fue de 4 casos (5,6%); y en el grupo de adenomas ≥ 10 mm, se documentaron 9 casos (12,7%).

Solo un paciente desarrolló un cáncer colorrectal durante la vigilancia, perteneciente al grupo con adenomas ≥ 10 mm, lo que supone una incidencia del 1,4% para este evento.

Estos hallazgos se detallan en la tabla 3.

[Tabla 3] Resultados de la vigilancia endoscópica en cada grupo de pacientes. Se muestra la incidencia de neoplasia avanzada durante el seguimiento.

	Adenomas con DAG <10mm (n=71)	Adenomas no avanzados (ANA) (n=71)	Adenomas tubulares ≥ 10 mm (n=71)	p-valor
Neoplasia avanzada n(%)	3 (4,2)	4 (5,6)	9 (12,7)	0,123
Adenomas avanzados en vigilancia	3 (4,2)	4 (5,6)	8 (11,3)	0,222
CCR en vigilancia	0	0	1 (1,4)	0,366

DAG: Displasia de Alto Grado; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado; CCR: Cáncer Colorrectal

Riesgo Relativo (RR)

Con el objetivo de valorar si la presencia de DAG en adenomas <10 mm se asocia a un mayor riesgo de neoplasia avanzada metacrónica, se calculó el riesgo relativo (RR) en comparación con los dos grupos control.

En primer lugar, al comparar el grupo DAG < 10mm con el grupo de ANA la incidencia fue similar (4,2% vs 5,6%) resultando en un RR de 0,74 (IC 95%: 0,16-3,43; p=0,698), sin objetivar diferencias estadísticamente significativas. Este hallazgo sugiere que, en nuestra muestra, los pacientes con adenoma <10 mm con DAG no presentaron un riesgo significativamente superior al de los pacientes con ANA.

En segundo lugar, se comparó el grupo DAG<10 mm con el grupo de adenomas ≥ 10 mm, encontrándose una menor incidencia en los primeros (4,2% vs 12,7%). El riesgo relativo calculado fue de 0,30 (IC 95%: 0,08 – 1,17; $p=0,070$). Aunque esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística, el RR <1 indica una tendencia a menor riesgo en el grupo DAG <10mm. No obstante, el intervalo de confianza amplio y el valor de p ligeramente superior a 0,05 sugieren que el tamaño muestral fue insuficiente para confirmar esta diferencia de forma concluyente.

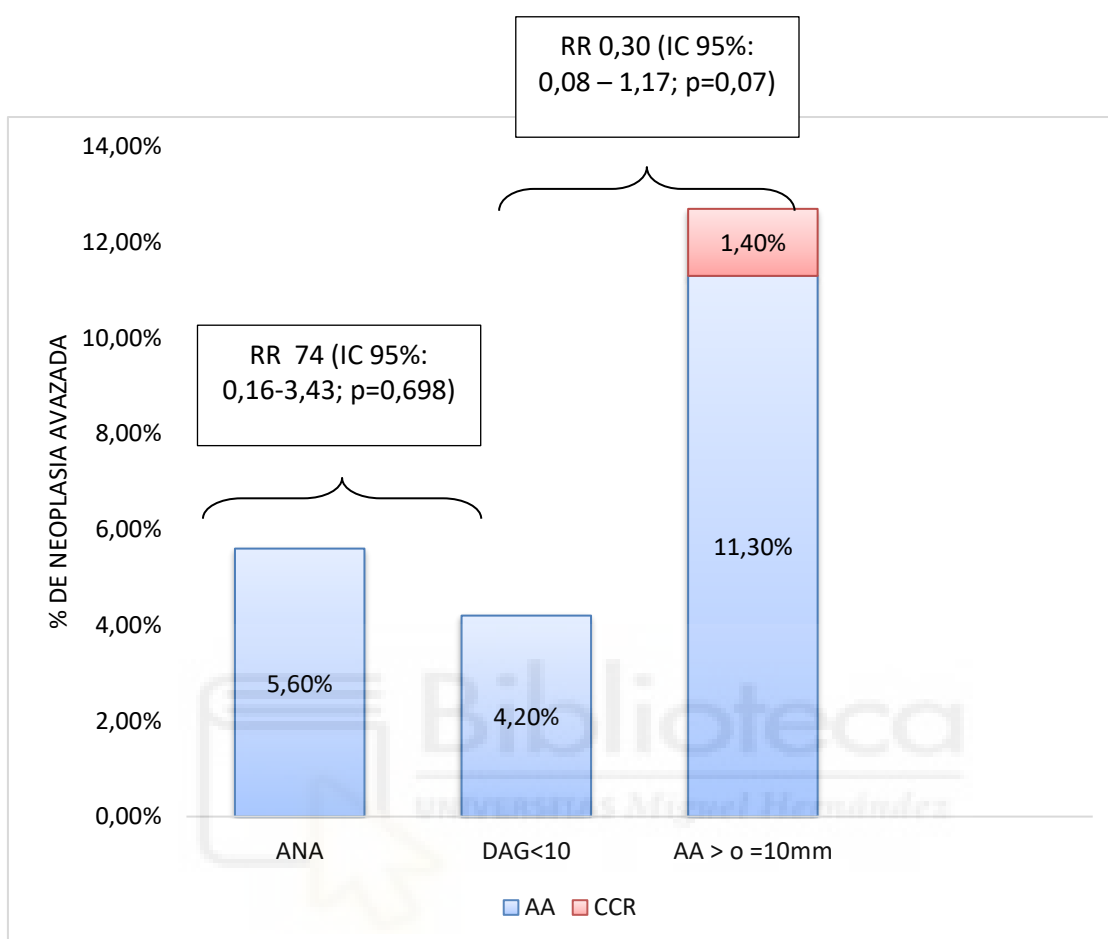
Estos resultados se resumen en la Tabla 4 y se ilustran gráficamente en la figura 2, donde se representan las tasas de incidencia de neoplasia avanzada metacrónica por grupo.

[Tabla 4] Riesgo Relativo (RR) de desarrollar neoplasia avanzada en pacientes con adenomas con DAG <10mm, comparado con grupos control (ANA y AA $\geq$ 10mm)

	Casos <u>n</u> (%)	RR (IC95%)	<i>p</i> -valor
RR neoplasia avanzada adenomas con DAG <10mm vs. Adenomas no avanzados	3 (4,2) 4 (5,6)	RR 0,74 (0,16-3,43)	0,698
RR neoplasia avanzada adenomas con DAG<10mm vs. Adenomas avanzados $\geq$ 10mm	3 (4,2) 9 (12,7)	RR 0,30 (0,08-1,17)	0,070

RR: Riesgo Relativo; IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; DAG: Displasia de Alto Grado; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado

[Figura 2]. Comparación gráfica de la incidencia de neoplasia avanzada en los tres grupos de estudio: adenomas con DAG<10mm, adenomas no avanzados (ANA) y adenomas avanzados (AA) ≥10mm



DAG: Displasia de Alto Grado; AA: Adenoma Avanzado; ANA: Adenoma No Avanzado; CCR: Cáncer Colorrectal

e) Discusión

Los resultados preliminares de nuestro estudio sugieren que los pacientes con adenomas <10mm con DAG sin otras características de riesgo no presentan un incremento significativo del riesgo de desarrollar neoplasia avanzada metacrónica en comparación con aquellos pacientes con ANA. La incidencia de lesiones avanzadas fue similar entre ambos grupos (4,2% frente a 5,6%) y considerablemente menor que la observada en pacientes con adenomas ≥10mm (12,7%) aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Todas las guías de vigilancia post-polipectomía consideran a la DAG como un factor de alto riesgo que justifica un seguimiento intensivo cada 3 años. La guía europea ESGE 2020 [3] recomienda explícitamente realizar una colonoscopia de control a los 3 años tras la polipectomía si se ha extirpado al menos un adenoma ≥ 10 mm o con alto grado de displasia. De igual modo, las recomendaciones del US Multisociety Task Force (USMSTF) [5] establecen que en un paciente con uno o más adenomas con histología DAG se debe repetir la colonoscopia a los 3 años. Las guías españolas (AEG/SEPD 2018) [4] también catalogan la DAG como lesión avanzada sugiriendo intervalo de seguimiento en 3 años, aunque el pólipo sea pequeño.

Varios estudios clínicos han sustentado la recomendación de vigilancia a 3 años en sujetos con adenomas con DAG. Por ejemplo, Atkin et al. [6] encontraron que los pacientes con factores de riesgo (colonoscopia de baja calidad, adenomas proximales grandes o con DAG) presentaban una tasa de CCR metacrónico significativamente superior respecto a la población general; en cambio, aquellos sin estas características de alto riesgo tuvieron incidencia menor que la esperada. Sin embargo, el estudio combinó las características de DAG y tamaño en el mismo grupo de alto riesgo, sin disgregar el aporte independiente de cada factor. De forma similar Wieszczyn et al. [7] halló que los adenomas ≥ 20 mm y los adenomas con DAG se asociaban a con mayor riesgo relativo de CCR post-polipectomía.

Recientemente, Baile-Maxía et al. [10] publicaron una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó qué características de los adenomas predicen neoplasia metacrónica avanzada. En él, se respalda la idea de que la DAG y el tamaño ≥ 10 mm son predictores fuertes de CCR metacrónico, mientras que la multiplicidad (≥ 3 o ≥ 5 adenomas) tiene un impacto más modesto.

Los datos aquí analizados sugieren la necesidad de estudiar el peso independiente que se otorga a la DAG en adenomas <10 mm como criterio de alto riesgo. Dado que, en nuestro estudio, la incidencia de neoplasia avanzada metacrónica en estos casos fue baja y similar a la de los ANA, podría argumentarse que otros factores de riesgo de los

adenomas (como el tamaño), podrían ser los realmente influyentes en el riesgo de neoplasia avanzada.

Es importante resaltar que en nuestro estudio el tamaño mediano de los adenomas con DAG <10mm fue de 9 mm, cercano al límite de la categoría “pequeños”. Esto sugiere que muchos de estos pólipos pequeños estaban en el extremo superior del rango y puede que el tamaño ejerza un efecto sinérgico con la displasia. En otras palabras, es probable que los adenomas con DAG tengan una alta probabilidad de ser también >10mm, y que encontrar en un adenoma ambos factores de riesgo suponga una amenaza de neoplasia todavía superior.

Fortalezas y limitaciones

Gracias a la disponibilidad de una base de datos muy amplia como la de los estudios EPoS [9], hemos logrado una muestra considerable de pacientes con adenomas con DAG<10mm, lo cual es un hallazgo raro. Esto nos ha permitido analizar el riesgo independiente de la DAG en adenomas pequeños, que es algo que no se había planteado todavía en estudios previos. El seguimiento disponible, aunque aún breve (mediana 39 meses), permite un análisis preliminar de resultados en la práctica clínica. Además, la aplicación de la técnica de PSM no solo ha permitido equilibrar de forma rigurosa las características basales entre los grupos comparados, sino que también ha favorecido la familiarización con una metodología estadística avanzada y cada vez más utilizada en la investigación clínica, especialmente en contextos observacionales donde los ensayos aleatorizados no son factibles.

No obstante, reconocemos algunas limitaciones. Nuestros resultados son preliminares ya que por el momento no se ha logrado alcanzar el tamaño muestral estimado. Este reducido tamaño muestral, consecuencia de criterios de inclusión estrictos y la baja prevalencia de adenomas con DAG aislada, probablemente nos ha impedido alcanzar significación estadística. Así mismo, la clasificación histológica de la DAG no fue centralizada, por lo que no puede descartarse un cierto grado de heterogeneidad diagnóstica y variabilidad interobservador.

f) Conclusiones

En conclusión, los adenomas colorrectales <10 mm con DAG aislada no mostraron en nuestra cohorte un aumento significativo del riesgo de neoplasia avanzada metacrónica en comparación con los adenomas de bajo riesgo. Su tasa de lesiones avanzadas tras la polipectomía fue baja y comparable a la de ANA, permaneciendo por debajo de la observada en adenomas ≥ 10 mm. Estos hallazgos sugieren que la DAG en un adenoma pequeño podría no comportarse como un marcador de riesgo elevado en ausencia de otros factores de riesgo.

Desde el punto de vista clínico, nuestros resultados apoyan la posibilidad de adoptar estrategias de seguimiento más conservadoras para este subgrupo de pacientes. En términos prácticos, esto implicaría que un paciente cuyo único hallazgo de riesgo es un adenoma pequeño con DAG podría ser manejado con intervalos de colonoscopia más amplios (p. ej., equiparables a un adenoma no avanzado) en lugar de la vigilancia intensiva estándar a 3 años. De confirmarse en futuros estudios, tal cambio permitiría optimizar la atención, evitando procedimientos innecesarios, costos adicionales y riesgos asociados a colonoscopias repetitivas- sin comprometer la seguridad del paciente.

No obstante, dado el tamaño muestral limitado de nuestro estudio, estas conclusiones deben interpretarse con cautela. Es necesario ahondar la investigación mediante series más grandes y seguimientos prolongados para corroborar definitivamente la equivalencia en riesgo.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a María Saéz Rico por su colaboración en este trabajo. Su implicación activa en la labor de investigación y proceso de comparación y análisis de datos ha sido fundamental para el desarrollo y solidez de este estudio.



g) Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization. Globocan. 2023, February 8. Available at: www.gco.iacr.fr.
2. 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(24):1753–9.
3. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52(8):687-700.
4. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, et al. Endoscopic surveillance after colonic polyps and colorectal cancer resection. 2018 update. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;42(3):188-201
5. Gupta, S., Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020.158(4):p. 1131-1153 e5.
6. AtkinW, Wooldrage K, Brenner A, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study *Lancet Oncol* 2017;18(6):823-34
7. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Removal of Adenomas During Screening Colonoscopies. *Gastroenterology* 2020;158(4):875–883.e5
8. Lieberman DA, Holub J, Eisen G, et al. Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium. *Gastrointest Endosc* 2005;62(6):875-83
9. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, Holme Ø, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Hernán MA, Lansdorp-Vogelaar I, Sunde A, McFadden E, Castells A, Regula J, Quintero E, Pellisé M, Senore C, Kalager M, Dinis-Ribeiro M, Emilsson L, Ransohoff DF, Hoff G, Adami HO. Rationale and design of the European Polyp

Surveillance (EPoS) trials. Endoscopy. 2016 Jun;48(6):571-8. doi: 10.1055/s-0042-104116. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042931; PMCID: PMC5412707.

10. *Baile-Maxía S, Mangas-Sanjuán C, Ladabaum U, Hassan C, Rutter MD, Bretthauer M, Medina-Prado L, Sala-Miquel N, Pomares OM, Zapater P, Jover R. Risk Factors for Metachronous Colorectal Cancer or Advanced Adenomas After Endoscopic Resection of High-risk Adenomas. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;21(3):630-643. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.005. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36549471.*

