

Central de Serviços

Unimed

Rio Grande do Sul



Câmara Técnica de

Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Assunto: Indicação de vigilância com colonoscopia de lesões ou condições pré-malignas ou após ressecção de tumores malignos cólon e reto.

Canoas, Setembro de 2008

Indicação de vigilância com colonoscopia de lesões ou condições pré-malignas ou após ressecção de tumores malignos do cólon e reto.

I – **Data:** 20/03/2008

II – **Responsáveis Técnicos Avaliação** - Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Federação-RS: Dr. Jonathas Stiff, Dra. Carisi A Polanczyk, Dr. Alexandre Pagnoncelli, Dr. Fernando Herz Wolff, Dr. Luis Eduardo P Rohde, Dra. Mariana V. Furtado, Dra. Michelle Lavinsky

Consultor da Especialidade: Dra Helenice Pankowski Breyer

III – **Especialidades Envolvidas:** Gastroenterologia, Proctologia, Endoscopia Digestiva

IV – **Enfoque:** Seguimento, Vigilância, *Follow-up*.

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Maio – 08

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Julho -08

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Agosto - 08

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Setembro-08

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

ESTRATÉGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso da colonoscopia na vigilância de tumores colorretais elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane, National Guideline Clearinghouse (NGC)).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas |

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de cólon e reto é a terceira causa mais comum de câncer no mundo, em ambos os sexos. O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o Brasil, no ano de 2008, é de 12.490 casos em homens e de 14.500 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 13 casos novos a cada 100 mil homens e de 15 para cada 100 mil mulheres (dados retirados do site www.inca.gov.br). A média de sobrevida após o diagnóstico de um câncer precoce é maior do que 90% em 5 anos ao passo que, a média de sobrevida para tumores avançados é menor do que 10 % em 5 anos. Aproximadamente 15 a 25 % dos pacientes assintomáticos que se submetem a colonoscopia com 50 anos ou mais têm pólipos adenomatosos detectados. Pólipos com mais de 1 cm de diâmetro são mais propensos a apresentarem sintomas, no entanto, a maioria dos pólipos adenomatosos não causam sintomas. Um pólipos colônico benigno raramente causará anemia por deficiência de ferro. Somente 1 em 20 adenomas progredem para câncer de cólon e reto. Adenomas com mais de 1 cm, com displasia de alto grau , com achados vilosos são mais propensos a progressão para neoplasia. Há evidências de que um pólipos menor do que 1 cm leva em média 10 anos para se transformar em um câncer colo-retal invasivo. Diferente do subgrupo de pacientes que realizaram o rastreamento e a primeira colonoscopia foi normal, pacientes com pólipos adenomatosos na colonoscopia inicial têm maior chance de recorrência de novos pólipos ao longo da vida quando comparado com os pacientes com primeiro exame normal. *Avidan B* e colaboradores [13] mostraram que esta diferença é estatisticamente significativa [ver figura 1].

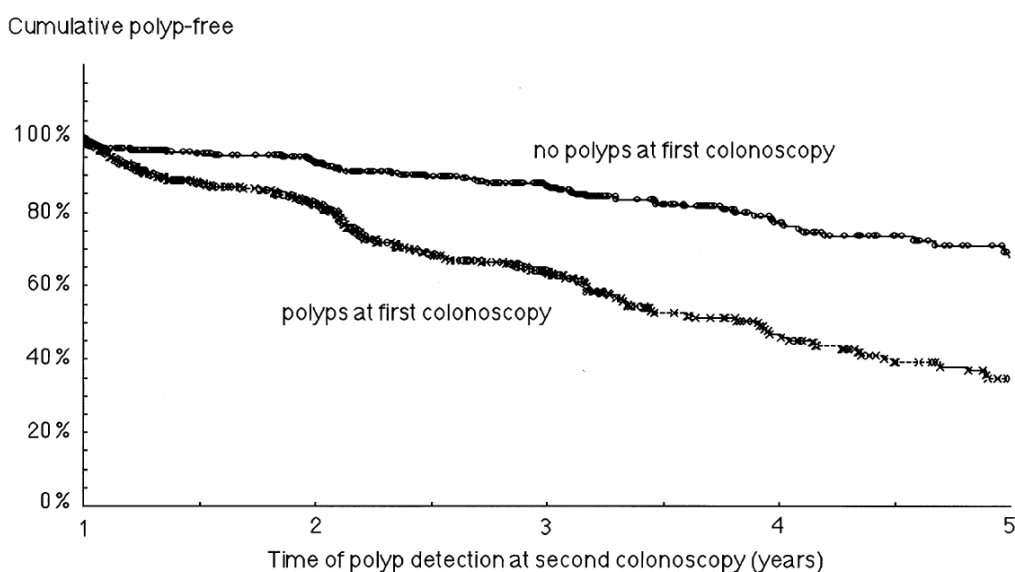


Figure 1. Cumulative polyp-free rates in asymptomatic subjects with or without initial polypectomy, the difference being statistically significant ($p < 0.001$ by log rank test).

New Occurrence and Recurrence of Neoplasms within 5 Years of a Screening Colonoscopy. Avidan B et al. The American Journal of Gastroenterology, 2002 [13].

2. OBJETIVOS DA RECOMENDAÇÃO

Parte II - Indicação de vigilância com colonoscopia de lesões ou condições pré-malignas ou após ressecção de tumores malignos do cólon e reto.

3.RESULTADOS

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Inglaterra): 0
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): 0
- OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee): 0
- HTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – Inglaterra): 0
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): 0
- Diretrizes internacionais: 0
- Revisões Sistemáticas ou Metanálises: 1
- Ensaios clínicos randomizados: 2
- Estudos não-randomizados e coortes: 7
- Estudo de custo efetividade: 0

Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. Winawer SJ; Zuber AG; O'Brien MJ; Ho MN; Gottlieb L; Sternberg SS; Wayne JD; Bond J; Schapiro M; Stewart ET; et al. *N Engl J Med* 1993 Apr 1; 328(13):901-6.

Winawer e col [3] publicaram em 1993 no NEJM um estudo que incluiu 1418 pacientes com adenomas colônicos que foram randomicamente avaliados para colonoscopia de vigilância em 1 e 3 anos ou apenas 3 anos após remoção completa de todos os pólipos encontrados durante a primeira colonoscopia. Adenomas foram detectados durante o seguimento em 42 % dos indivíduos no grupo que realizou colonoscopia no primeiro e terceiro ano e em 32% no grupo que realizou apenas colonoscopia após 3 anos de vigilância. Os achados mais relevantes foram que a (i) porcentagem de pacientes com adenomas avançados foi a mesma nos dois grupos (3,3%) e a (ii) frequência de câncer foi de 0,5% e não foi diferente entre os 2 grupos. Este estudo foi importante por mostrar que a vigilância colonoscópica em 3 anos é segura e custo-efetiva para a maioria dos pacientes com pólipos adenomatosos.

A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study. Jørgensen OD , Kronborg O, Fenger C. *Scand J Gastroenterol* - 01-JUL-1995; 30(7): 686-92.

Este ensaio clínico randomizado incluiu pacientes com adenomas colônicos que foram randomicamente avaliados para colonoscopia de vigilância em 2 e 4 anos ou apenas 4 anos após remoção completa de todos os pólipos encontrados durante a primeira colonoscopia. Adenomas foram detectados durante o seguimento em 35% dos indivíduos no grupo que realizou colonoscopia no segundo e quarto ano e em 35,5% no grupo que realizou apenas colonoscopia após 4 anos de vigilância. O risco de neoplasia avançada (carcinoma ou adenoma com estrutura vilosa, displasia de alto-grau, ou diâmetro > 10 mm) foi de 5.2% no subgrupo avaliado em 2 e 4 anos e 8.6% nos pacientes submetidos a colonoscopia apenas após 4 anos. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. Saini S, Kim HM, Schoenfeld P. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 64, 2006.

Esta metanálise avaliou a incidência de adenomas avançados após 3 anos de vigilância colonoscópica entre indivíduos categorizados como de alto e baixo risco para recorrência de adenomas com base nos achados da primeira colonoscopia [7]. Cabe lembrar que pacientes com uma história de 1 a 2 adenomas < 10 mm são indivíduos considerados de baixo risco e aqueles com ≥ 3 adenomas ou adenomas avançados são os pacientes do grupo de alto risco para recorrência de adenomas avançados. São considerados adenomas avançados aqueles com histologia vilosa, com displasia de alto grau, carcinoma in situ e aqueles com ≥ 10 mm.

Foram identificados 15 estudos para serem incluídos na metanálise, mas apenas 5 estudos estratificaram os seus resultados de acordo com os achados da colonoscopia inicial. Os principais estudos e os seus desfechos são apresentados na Tabela 1.

Estudo Referencia	Número Pacientes	Tempo Seguimento	% adenomas avançados	Risco Relativo (IC 95%)
Van Stolk e col, 1998 [r]	477	4 anos	1-2 adenomas → 3,3% ≥ 3 adenomas → 6 %	1,80 (0,66-4,91)
Noshirwani e col, 2000 [r]	697	<3 anos	Baixo risco → 3% Alto risco → 8,3 – 34,5%	RR não foi calculado
Martinez e col, 2001[r]	1287	3 anos	< 1 cm → 9,4% ≥ 1 cm → 16,6%	1,77 (1,30-2,41)
Winawer S e col, 2003 [r]	938	3 anos	Baixo risco → 1,4% Alto risco → 5,4%	3,9 (1,09-13,7)
Bonithon-Kopp e col, 2004 [r]	552	3 anos	1-2 adenomas → 5,5% ≥ 3 adenomas → 18,1%	3,26 (1,81-5,89)

Resultados principais. Pacientes com ≥ 3 adenomas tiveram uma maior probabilidade de recorrência de adenomas avançados do que aqueles com 2 ou menos adenomas na colonoscopia inicial (RR 2,52; IC 95% 1,07 – 5,97). O subgrupo de pacientes com displasia de alto grau na colonoscopia inicial também teve um risco significativamente aumentado de recorrência de adenomas avançados (RR 1,84; IC 95% 1,06- 3,19).

Five-Year Colon Surveillance After Screening Colonoscopy
Gastroenterology, Volume 133, Issue 4, October 2007, Pages 1077-1085
David A. Lieberman, David G. Weiss, William V. Harford, Dennis J. Ahnen, Dawn Provenzale, Stephen J. Sontag, Thomas G. Schnell, Gregorio Chejfec, Donald R. Campbell, Jayashri Kidao, John H. Bond, Douglas B. Nelson, George Triadafilopoulos, Francisco C. Ramirez, Judith F. Collins, Tiina K. Johnston, Kenneth R. McQuaid, Harinder Garewal, Richard E. Sampliner, Romeo Esquivel, *et al.*

Lieberman e col [10] avaliou o risco de neoplasia avançada (adenoma tubular ≥ 1 cm, adenoma com histologia vilosa, adenoma com displasia de alto grau e carcinoma invasor) após 5,5 anos seguimento em uma coorte com 1171 veteranos de guerra que realizaram colonoscopia de rastreamento. O risco de neoplasia avançada foi de 2,4% nos pacientes sem adenomas na colonoscopia inicial, 4,6% naqueles com 1 ou 2 adenomas tubulares pequenos (RR 1,92; IC95% 0,83-4,42), 11,9% naqueles com 3 ou mais adenomas tubulares pequenos (RR 5,01; IC 95% 2,10-11,96), 15,5% naqueles com adenomas tubulares > 1 cm (RR 6,40; IC 95% 2,7-14,9), e 16 a 17% naqueles com adenomas vilosos (RR 6,05; IC 95% 2,48-14,7) ou displasia de alto-grau (RR 6,87; IC 95% 2,61-18,1). Pacientes com 1 ou 2 adenomas tubulares < 1 cm não tiveram risco maior do que aqueles pacientes sem adenomas na colonoscopia de rastreamento. Os demais achados confirmaram a importância da vigilância colonoscópica quando o paciente esta no subgrupo de alto risco.

Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. Laiyemo AO, Murphy G, Albert PS, Sansbury LB, Wang Z, Cross AJ, Marcus PM, Caan B, Marshall JR, Lance P, Paskett ED, Weissfeld J, Slattery ML, Burt R, Iber F, Shike M, Kikendall JW, Lanza E, Schatzkin A. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 18;148(6):419-26

Laiyemo e col [11] avaliou os resultados da vigilância colonoscópica após 4 anos de seguimento realizada com base nos dados do Polyp Prevention Trial [18], um ensaio clínico randomizado que avaliou a relação da dieta com a taxa de recorrência de adenomas. Cerca de 1905 pacientes que tiveram adenomas removidos na colonoscopia de rastreamento ou diagnóstica foram incluídos na análise. Os adenomas foram classificados em adenomas de alto risco (≥ 3 adenomas ou qualquer neoplasia avançada) ou de baixo risco (2 ou menos adenomas tubulares). Nesta análise observou-se que o risco global de um adenoma avançado em 4 anos foi de 6%. Entre os 715 pacientes do subgrupo de pacientes com adenomas de alto risco na primeira colonoscopia, o risco de adenoma avançado foi de 9%. Entre os 1190 pacientes restantes (grupo baixo risco), o risco foi de 5%. O risco relativo de recorrência de adenoma avançado para pacientes do subgrupo de alto risco versus aqueles pacientes do subgrupo de baixo risco foi de 1,68 (IC95% de 1,19 a 2,38). O risco de adenoma avançado em 4 anos também foi mais alto para pacientes com pólipos vilosos (12% versus 5% para não-vilosos), adenomas > 1 cm (8% versus 6% para adenomas pequenos), ou pólipos com displasia de alto grau (10% versus 6% para pólipos com displasia de baixo grau). Todas estas diferenças de risco foram estatisticamente significativas.

Os autores verificaram que pacientes com adenomas proximais (ceco até angulo esplênico) tinham um risco mais elevado de terem um adenoma avançado em 4 anos de vigilância do que aqueles com adenomas distais na colonoscopia inicial (9% versus 5%). Outro achado verificado na análise estratificada foi pacientes com 3 ou mais adenomas não avançados (< 1 cm, histologia tubular e/ou displasia de baixo grau) na colonoscopia índice tiveram a mesma incidência (6%) de adenoma avançado dos demais pacientes da coorte. Idade avançada, obesidade, localização proximal e histologia vilosa foram associações com risco mais elevado, ao passo que uso de AINEs foi associado à menor risco de adenoma avançado.

Categorização de risco baseada na recomendação da American Gastroenterological Society 2006, American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2006 e Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology de 2008.

Categoria de Risco	Idade Início	Recomendações
RISCO AUMENTADO → Pacientes Com História De Pólipos Em Colonoscopias Anteriores		
Pólipos hiperplásicos (ver observação revisores)	-	Colonoscopia a cada 10 anos (recomendação semelhante a de indivíduos sem fatores de risco)
1 ou 2 adenomas tubulares pequenos (< 10 mm) com displasia de baixo grau	5 a 10 anos após polipectomia inicial	Colonoscopia
3 a 10 adenomas ou 1 adenoma > 1 cm ou qualquer adenoma viloso ou com displasia de alto grau	3 anos após polipectomia inicial	Na colonoscopia inicial os adenomas devem ter sido completamente removidos. Se a colonoscopia de controle for normal ou mostrar apenas 1 ou 2 adenomas tubulares pequenos com displasia de baixo grau, a colonoscopia pode ser repetida a cada 5 anos.
Mais de 10 adenomas identificados no mesmo exame.	< 3 anos após a polipectomia inicial.	Colonoscopia, considerar a possibilidade de uma síndrome familiar
Adenoma séssil que foi removido em fragmentos (<i>piecemeal resection</i>).	Repetir colonoscopia em 2 a 6 meses para verificar a remoção completa	A remoção completa deve levar em consideração avaliação endoscópica e histológica. Uma vez que a remoção completa foi confirmada, o intervalo da vigilância deverá ser realizado sob julgamento clínico.
RISCO AUMENTADO → Pacientes Com Câncer Colorretal		
Pacientes com câncer de cólon	3 a 6 meses após ressecção se não tiver diagnóstico de metástases irressecáveis a distância.	A colonoscopia pode ser realizada no pré-operatório se o tumor não esta causando obstrução intestinal. O objetivo deste exame é a identificação de tumor sincrônico.
Pacientes já submetidos à ressecção curativa de tumor de cólon e reto	1 ano após ressecção, repetir colonoscopia.	Se este exame for normal a próxima colonoscopia será em 3 anos. Se permanecer normal o intervalo recomendado é de 5 em 5 anos. Pacientes com tumor de reto devem realizar exame periódico (ultra-som, retoscopia rígida ou flexível) a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 ou 3 anos com a finalidade de identificar precocemente a recorrência local.

Observações Revisores:

1) A maioria dos estudos analisados nesta recomendação não contemplou a análise separada de pólipos sésseis grandes (> 2 cm). Nova colonoscopia esta indicada para avaliar a remoção completa destes pólipos. Neste subgrupo de pacientes a indicação de repetir precocemente o exame não é de vigilância colonoscópica em busca de neoplasias metacrônicas, mas com a intenção de certificar se o adenoma foi completamente removido. Dessa forma, diretrizes de sociedades orientam repetir a colonoscopia em 3 a 6 meses em pacientes com adenomas sésseis que foram removidos em fragmentos **seguido por uma colonoscopia adicional após 1 ano.**

2) **Todas estas recomendações presumem que o preparo intestinal tenha sido adequado e que o exame tenha sido completo até o ceco.**

3) **Para pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm localizados no cólon direito sugere-se controle colonoscópico em 3 anos uma vez que existe certa similaridade histológica com o adenoma serrado que tem definido potencial maligno [15,16,17 e 18].**

4) **Para múltiplos pequenos pólipos hiperplásicos no cólon direito sugere-se repetir colonoscopia em 5 anos porque estes pacientes podem ter a “Síndrome de Polipose Hiperplásica” relacionada com risco aumentado de carcinoma colônico [15,16,17 e 18].**

4. SUMÁRIO DAS EVIDÊNCIAS, INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

- Dois ensaios clínicos randomizados mostraram que vigilância colonoscópica precoce (antes 3 a 4 anos) não alterou significativamente a taxa detecção de neoplasias de cólon avançada em pacientes com colonoscopia inicial alterada.
- Pacientes que apresentam pólipos ≥ 1 cm; pólipos com histologia vilosa; pólipos com displasia de alto grau ou carcinoma *in situ* na colonoscopia inicial têm maior chance de recorrência de neoplasias avançadas após 3 anos seguimento quando comparados com grupo pacientes sem pólipos ou pólipos < 1 cm ou com histologia tubular.
- Análise recente da coorte Polyp Prevention Trial [11] mostrou que obesidade, localização do pólipo no cólon proximal e idade avançada são fatores de risco que aumentam a probabilidade de neoplasia de cólon avançada.

SÍNTESE DAS RECOMENDAÇÕES

1. Colonoscopia de vigilância precoce (1 e 2 anos) não está indicada após colonoscopia inicial alterada (pólipos adenomatosos), pois não aumenta a taxa de detecção de adenoma ou neoplasia avançada.

(Recomendação de Grau A)

2. Colonoscopia de vigilância em 3 anos está indicada para pacientes considerados de “alto risco” na colonoscopia inicial (pólipos \geq 1cm; pólipos com histologia vilosa; pólipos com displasia de alto grau ou carcinoma *in situ*).

(Recomendação de Grau B)

5. BIBLIOGRAFIA

1. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, et al. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2004;47:323-33.
2. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, et al. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001;120:1077-83.
3. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps: the National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
4. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, et al. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up: the Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:13-8.
5. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:433-7.
6. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 63, No.4 2006.
7. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130:1872. American Gastroenterological Society.

8. Winawer SW, Fletcher RH, Mille L, et al. AGA guidelines:Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
9. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study.*Scand J Gastroenterol* - 01-JUL-1995; 30(7): 686-92.
10. David A. Lieberman, David G. Weiss, William V. Harford, Dennis J. Ahnen, Dawn Provenzale, Stephen J. Sontag, Thomas G. Schnell, Gregorio Chejfec, Donald R. Campbell, Jayashri Kidao, John H. Bond, Douglas B. Nelson, George Triadafilopoulos, Francisco C. Ramirez, Judith F. Collins, Tiina K. Johnston, Kenneth R. McQuaid, Harinder Garewal, Richard E. Sampliner, Romeo Esquivel, *et al.*Five-Year Colon Surveillance After Screening Colonoscopy *Gastroenterology, Volume 133, Issue 4, October 2007, Pages 1077-1085.*
11. Laiyemo AO, Murphy G, Albert PS, Sansbury LB, Wang Z, Cross AJ, Marcus PM, Caan B, Marshall JR, Lance P, Paskett ED, Weissfeld J, Slattery ML, Burt R, Iber F, Shike M, Kikendall JW, Lanza E, Schatzkin A. Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 18;148(6):419-26.
12. Guidelines for Surveillance Intervals after Polypectomy: Coping with the Evidence. Imperiale TF, Sox HX. *Ann Intern Med.* 2008;148:477-479.
13. Avidan B, Sonnenber A, Schnell TH, Leya J, Metz A and Sontag SJ.New Occurrence and Recurrence of Neoplasms within 5 Years of a Screening Colonoscopy. *The American Journal of Gastroenterology, Vol 97, N° 6, 2002.*
14. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G.Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2000 Jul 20;343(3):162-8.
15. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, Brown G; Winship I, Barker M; Buchanan D, Cowie S, Nasioulas S, du Sart D, Young J, Leggett B, Jass J, Macrae F. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology.* 2006 Jul;131(1):30-9.
16. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):2012-8.

17. Sandmeier D, Seelentag W, Bouzourene H. Serrated polyps of the colorectum: is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice? *Virchows Arch.* 2007 Jun;450(6):613-8. Epub 2007 Apr 21.

18. Tolliver KA, Rex DK. Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology Clinics of North America* 37 (2008) 229-251.

19. Schoemaker D, Black R; Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998 Jan;114(1):7-14.