

Le Cancer Colique : Une pathologie évitable ?

Robert Benamouzig
Hôpital Avicenne
Bobigny

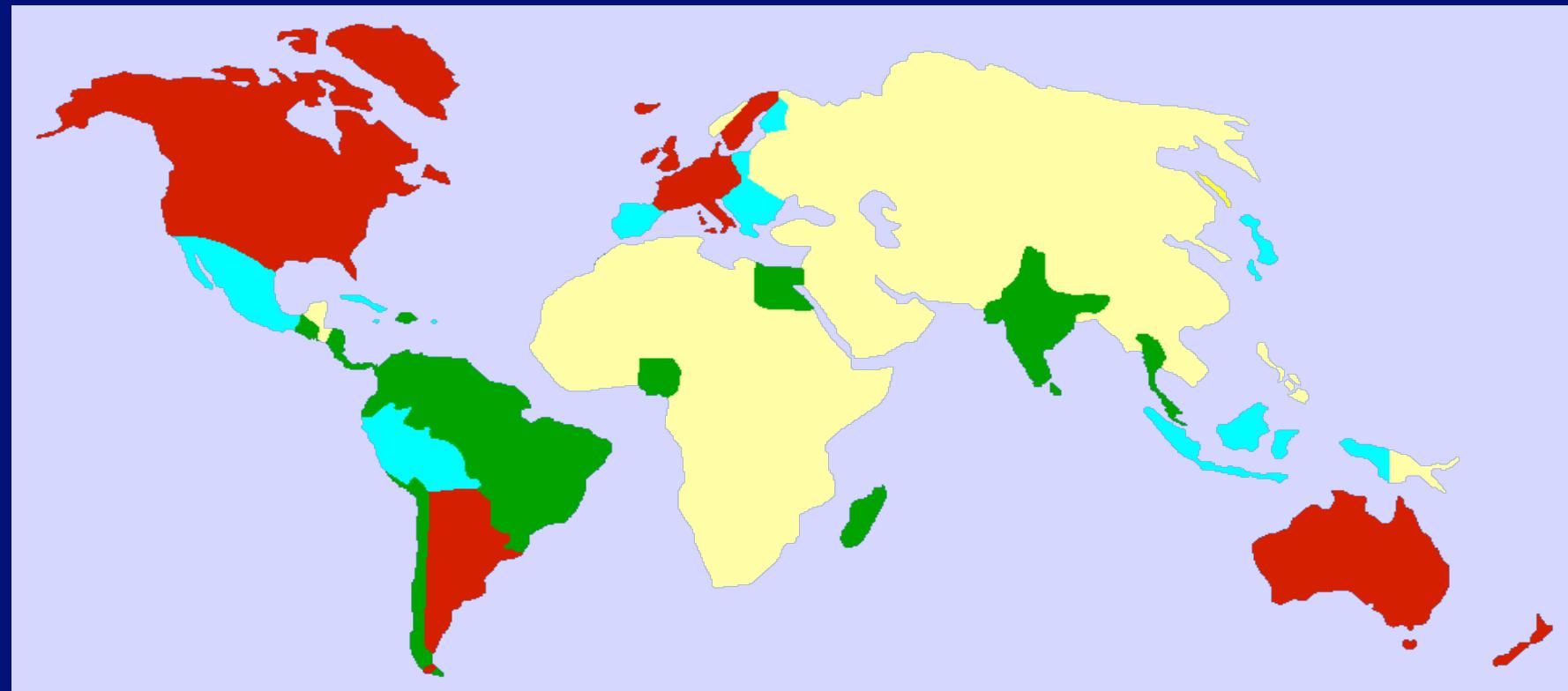


DES 200

Le cancer colorectal dans le monde

- 4^è cause de cancer
- 1975 : 500.000 cas
- 1990 : 783.000 cas
 - Hommes : 401.000 cas (9,4 % des cas incidents)
 - Femmes : 381.000 cas (10,1 % des cas incidents)
 - 13 à 14 % des cancers dans les zones à fort risque
 - 8 % des cancers dans les zones à + faible risque

Le cancer colorectal dans le monde



High

Middle

Low

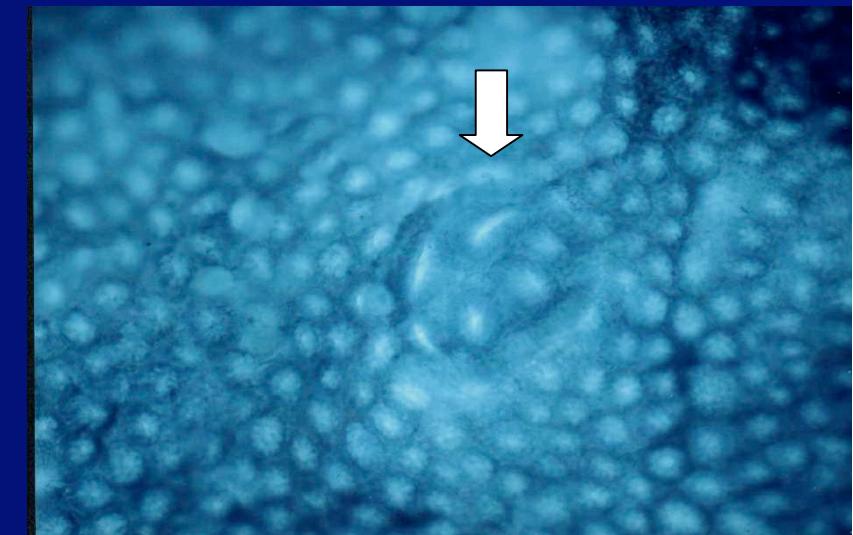
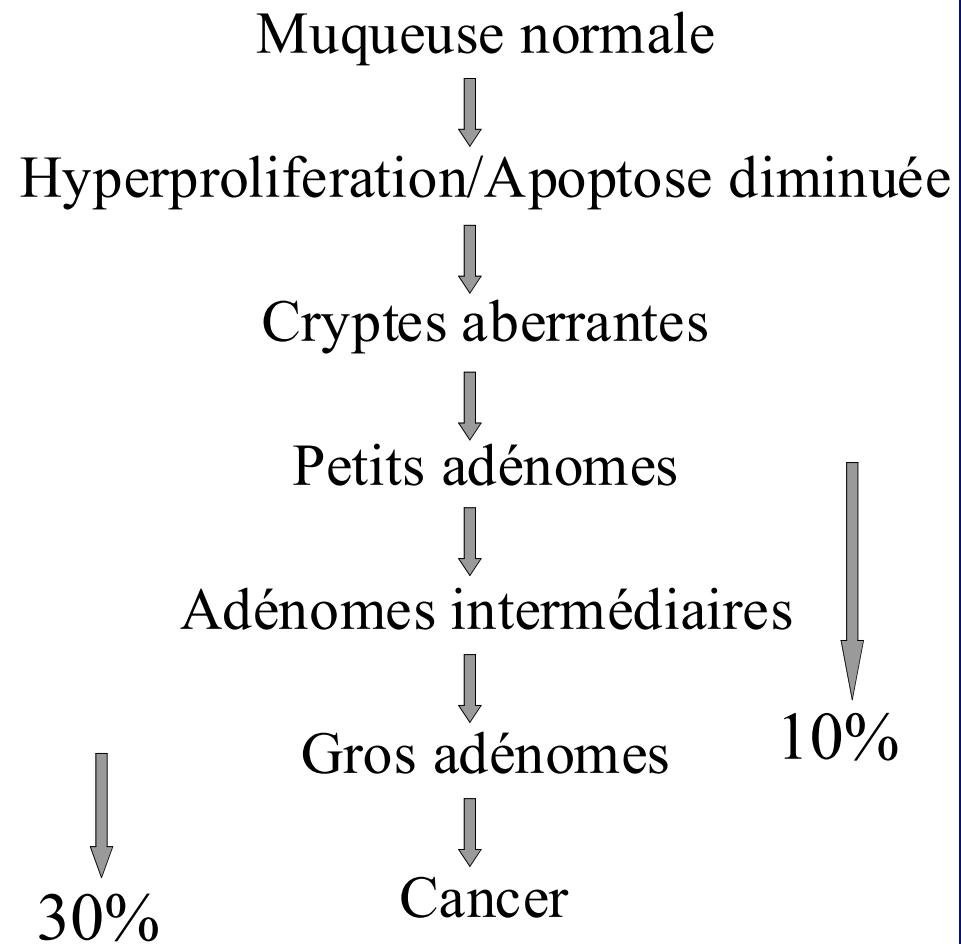
Unsufficient data

DES 200

Le cancer colique est grave

- 51% de survie à 5 ans
 - 84%
 - 70%
 - 3% si métastases multiples

Séquence adénome-cancer



DES 200

Prévalence des adénomes : étude autopsique

	HOMMES	FEMMES
<50ans	22%	12%
50-54ans	31%	22%
55-59ans	33%	42%
60-64ans	48%	50%
65-69ans	70%	48%
70-74ans	67%	50%
75-79ans	68%	30%
>80ans	61%	63%
TOTAL :	53%	38%

Rickert et coll. Cancer 1979; 43: 1847-57

DES 200

Fréquence des adénomes : étude endoscopique

- Taux moindres : 10 à 20%
- Taux similaires pour les polypes de taille supérieure à 10 mm

Histoire naturelle des polypes

- 226 patients avec au moins un polype de taille supérieure à 10 mm au lavement baryté suivis radiologiquement
- 37% augmentent de taille (suivi moyen de 68 mois)
- Risque actuariel de cancer:
 - 4% à 5 ans
 - 14% à 10 ans
 - 35% à 20 ans

Histoire naturelle: Polypes du colon <10 mm

	Taille initiale	Taille à 1 an
< 5 mm (n=101)	3.2	3.4
5-10 mm (n=88)	6.2	5.9

Hofstad; Scand J Gastroenterol 1994

2 ans

< 5 mm (n=215) 194 tous < 5 mm

Hoff; Scand J Gastroenterol 1990

DES 200

Histoire naturelle des adénomes

- Estimation (modélisation selon prévalence des adénomes et survenue des cancers)
 - 0,25% de risque de cancer /an
 - 3% si taille > 10 mm
 - 17% si adénome villeux
 - 37% si dysplasie sévère

Eide, Int J Cancer 1986

Taille des polypes et risque de cancer

Taille adénome	% cancer
<10 mm	0.3%
10 à 20 mm	9%
> 20 mm	28%

- Chez un patient présentant un polype >10mm, le risque de cancer est de 24% après 20 ans d'évolution.

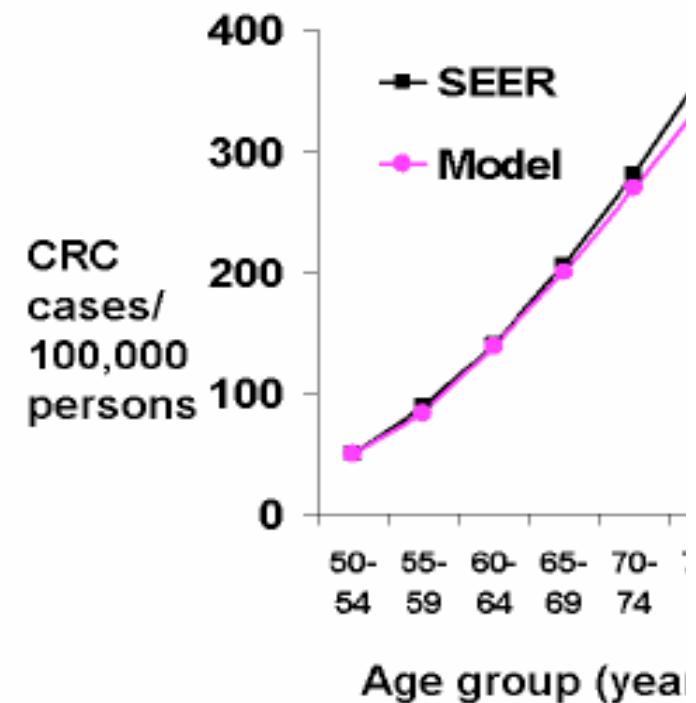
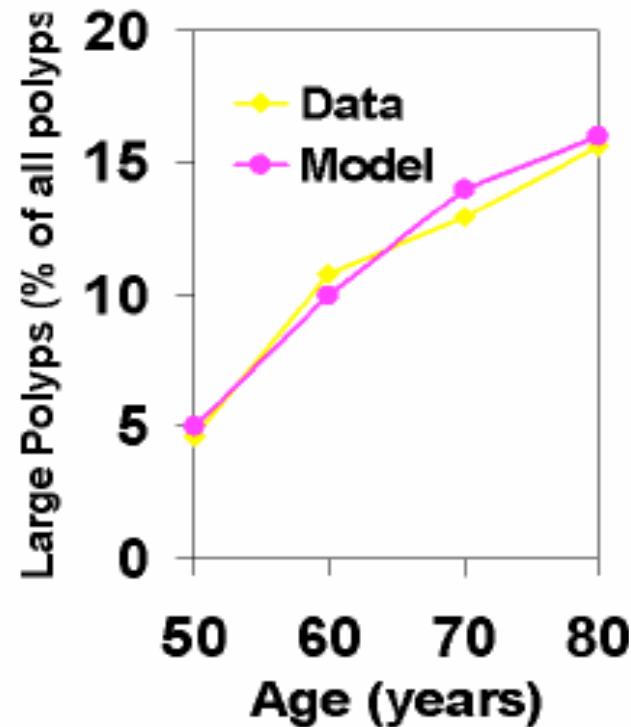
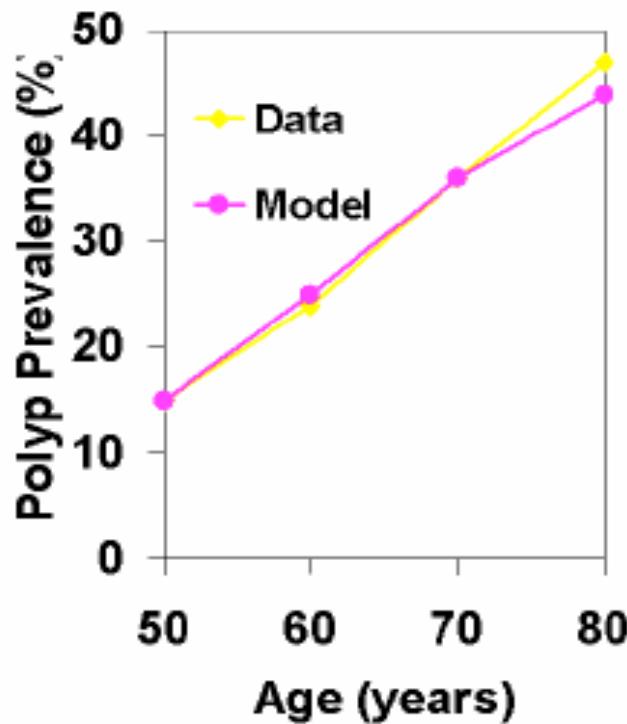
Polypes et risque de cancer

- National Polyp Study
 - 1418 pts (7 centres, 1980-90) suivis 6 ans
- Taille
- Degré de dysplasie (âge)
- Nombre de polypes
- Présence d'un composant villeux

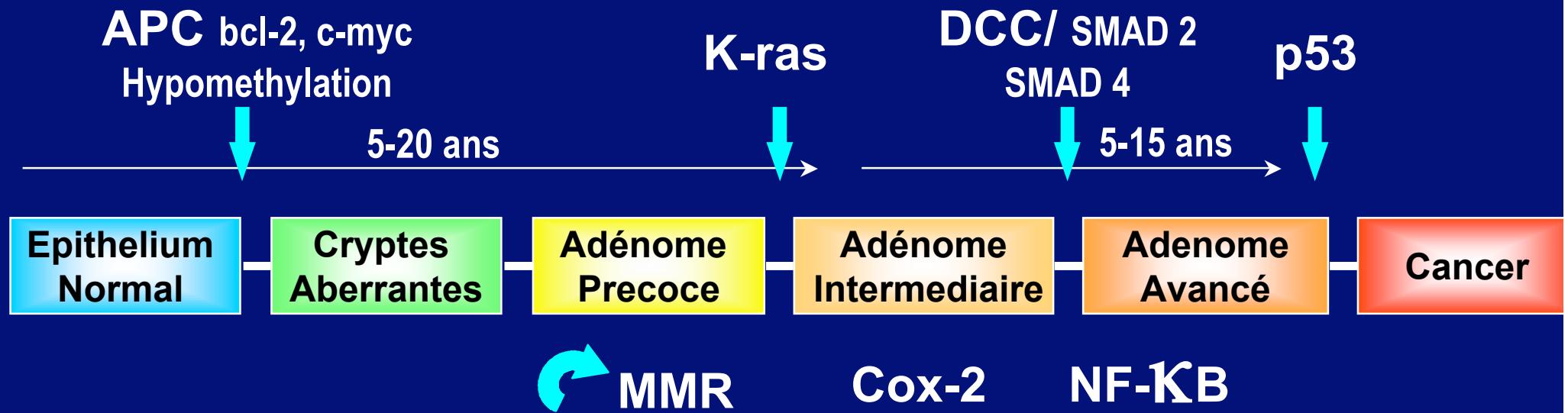
Séquence adénome-cancer

- > 80%
- Site des polypes:
 - Rectum et colon gauche
 - Colon droit
- Adénomes plans ?

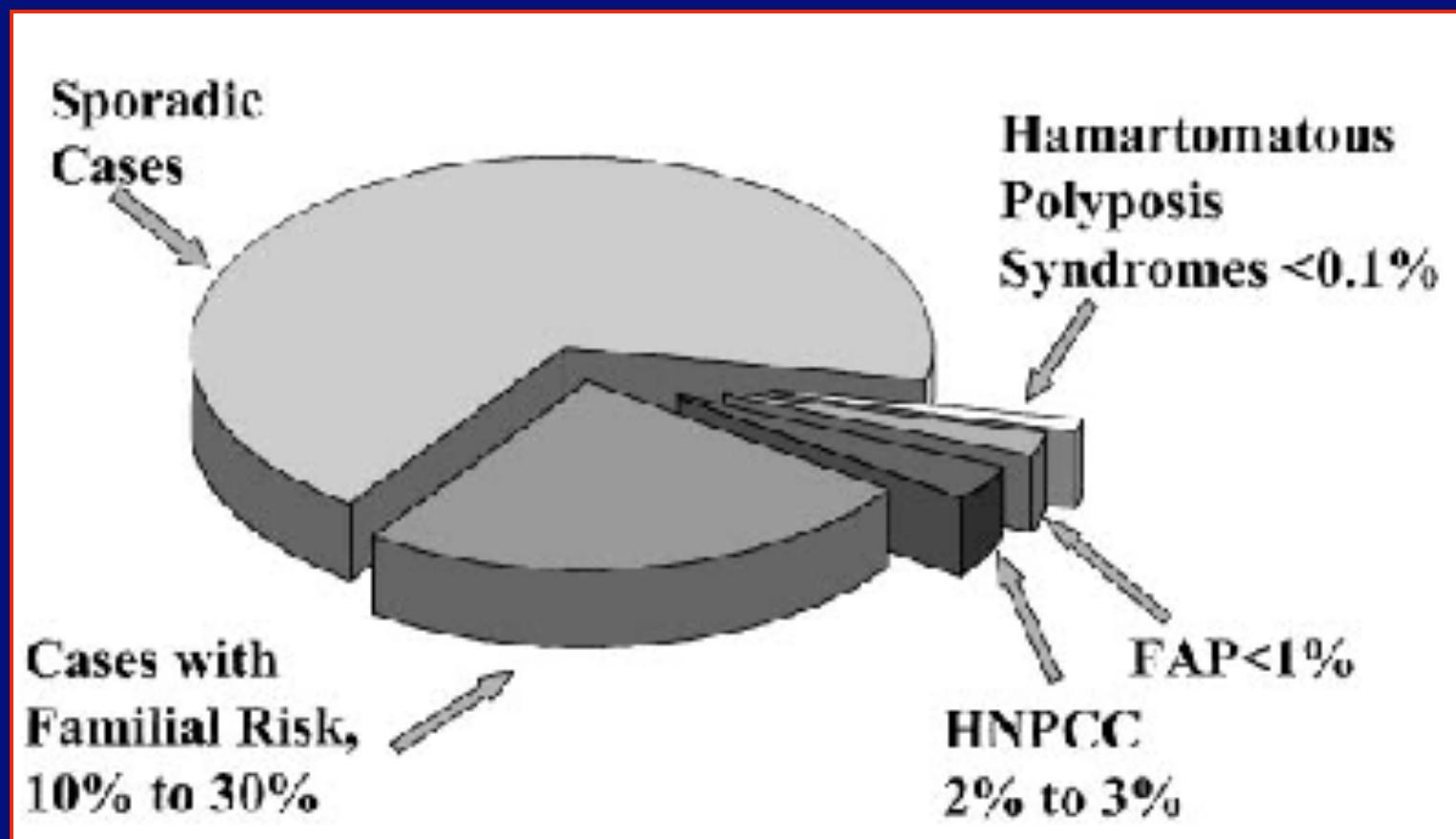
Séquence adénome-cancer



Carcinogenèse colique



Groupes à risque

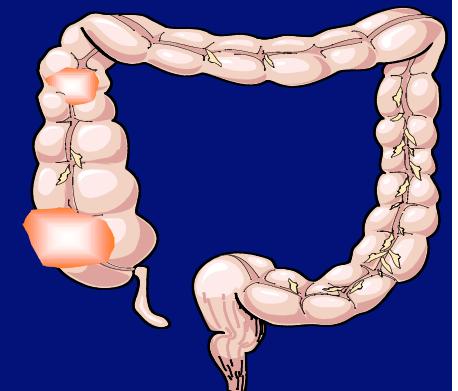


Risque familial très élevé: la polyposse adénomateuse familiale

- <1% des cancers
- près de 100% de risque de développer un cancer colique
- Identification
 - endoscopique
 - ophtalmologique
 - génétique
- Chirurgie prophylactique et surveillance

Risque familial très élevé: le syndrome HNPCC

- 3 à 5% des cancers
- Age précoce (~45 ans)
- Cancers extra-digestifs associés
- 80% de risque de cancer colique et 80% de risque de cancer de l'endomètre
- Prédominance de lésions proximales



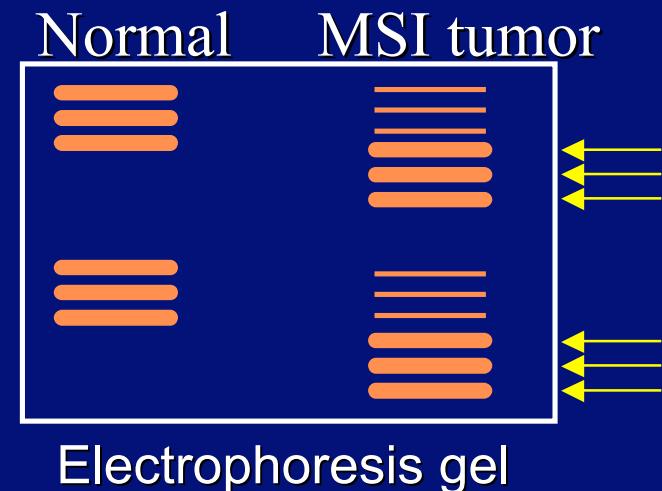
DES 200

Haut risque - HNPCC

- Critères de Bethesda :
- 3 sujets atteints de cancer type HNPCC dans la famille dont
 - un parent au premier degré des deux autres atteint
 - au moins 2 générations
 - un cancer type HNPCC avant 50 ans
- 2 cancers type HNPCC chez le même sujet
- cancer du colon ou de l'endomètre avant 45 ans
- adénome avant 40 ans

Haut risque - HNPCC

- 95% of HNPCC tumors have MSI at multiple loci
- Statut MSI
- Genotype
 - DNA mismatch repair (MMR) family
 - *MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2*
- Coloscopie tous les 1-2 ans après l'âge de 20-25 ans ou 10 ans avant le cas le plus précoce



Risque familial modérément élevé

- 2 parents au 1er degré
 - 0,1% des cas
 - risque x 5
- 1 parent au 1er degré
 - 15% des cas
 - risque x 2 mais dépend de l'âge du sujet index
 - x 1,2 si > 65 ans
 - x 3 si 45-65 ans
 - x 5 si < 45 ans
- Si 2 parents au 1er degré ou 1 parent au 1er degré avec âge inférieur à 60-65 ans: coloscopie vers 40-45 ans avec contrôle à 5 ans ?

Risque familial modérément élevé

- Autres cas
 - Idem population générale

Risque standard

- 80% de la population

Que faire ?

- **Prévention primaire**
 - Facteurs nutritionnels
 - Exercice physique
- **Dépistage**
- **Prévention secondaire**
 - Risque familial
 - Surveillance endoscopique
 - Chimioprévention

Caractéristiques des pathologies relevant d'un dépistage de masse

- Fréquente
- Grave
- Phase où la maladie est guérissable
- Test de dépistage dont l 'efficacité est démontrée

Test de dépistage

- Simple à réaliser
- Facilement acceptable
- Sans danger
- Peu coûteux
- « Efficace »

Caractéristiques du test de dépistage

- Sensibilité la plus élevée possible mais sans exigence diagnostique
- Spécificité et valeur prédictive positive très élevées

Efficacité de la recherche d'un saignement occulte

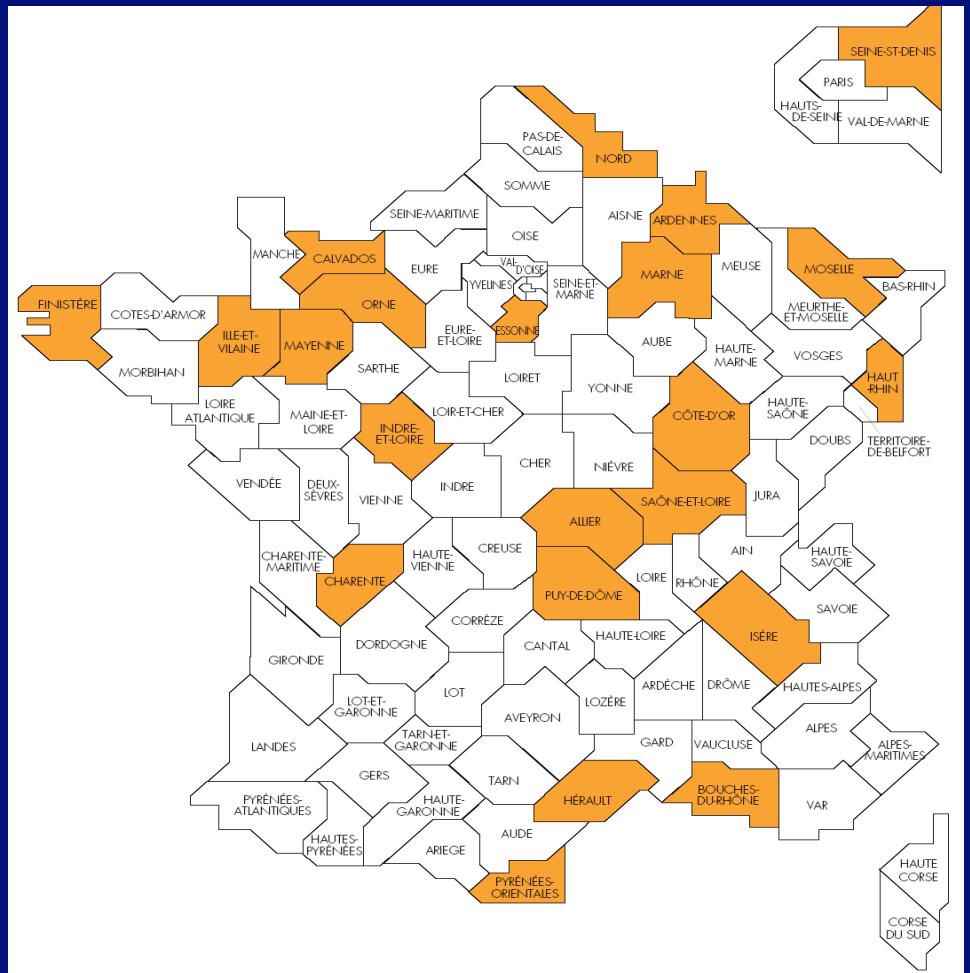
- 5 essais
 - USA
 - Suède, Goteborg
 - Danemark, Funen
 - Angleterre, Nottingham
 - France, Bourgogne
 - Diminution de 15 à 20% de la mortalité

Hemoccult sur 3 jours

- 2-3% de positif après 45 ans
- cancer dans 10% des cas (localisé à la paroi une fois sur 2)
- adénomes dans 30 à 40% des cas
- 20 coloscopies pour 1000 personnes effectuant le test détectant 2 cancers et 3 à 4 gros polypes
- 1173 personnes pendant 10 ans pour un décès évité

Conditions d'utilisation

- Taux de participation supérieur à 50% (5% si 25%)
- Nécessité d'une organisation
- Cahier des charges et évaluation
- Décision 2002: 12 puis 20 départements, 20 autres en attente.



Un dépistage efficace nécessite :

- une organisation rigoureuse
- la distribution du test par le médecin puis un envoi postal aux personnes qui n'ont pas consulté
- une formation du corps médical
- un centre de lecture respectant des règles précises
- Une solution pour rémunérer l'action de santé publique du médecin
- l'évaluation de la qualité du programme

Constitution et gestion des fichiers

- Fichiers de la population-cible
 - transmis par l 'Assurance maladie
 - autorisation CNIL pour la constitution et le traitement automatisé du fichier
- Fichiers des personnes dépistées
 - résultats du dépistage
 - envois des courriers
 - transmission d 'informations à l 'Assurance maladie (non médicales)

Evaluation , assurance qualité

- Recueil et analyse de différents indicateurs
- Transmission
 - d 'indicateurs sur la qualité des actes et le fonctionnement du programme au Comité régional des politiques de santé (CRPS)
 - de données d 'évaluation, définies au plan national, à l 'Institut national de veille sanitaire

Structure de gestion départementale

- Formation des professionnels de santé
- Information et sensibilisation population cible
 - * lettres information individuelle
 - * lettres résultat
- Fichier de la population concernée
- Recueil données pour évaluer programme

Statuts et moyens

- Divers statuts sont possibles
 - GIP
 - Association loi 1901
 - Hôpital
- Moyens humains
 - un médecin de santé publique, coordinateur
 - un personnel paramédical
 - du temps de secrétariat
 - des compétences informatiques

Dépistage du cancer colo rectal: rôle du CLH

- Conventionné avec l 'Assurance maladie : cahier des charges national
- réalise la lecture des tests
- envoie les résultats
 - aux personnes dépistées
 - aux médecins traitants
 - à la structure de gestion

Dépistage du cancer colo-rectal : rôle des médecins

- **Le médecin traitant**
 - remet le test Hémoccult, informe le patient
 - oriente vers le gastro-entérologue pour coloscopie si l'Hémoccult est +
 - transmet la liste des personnes qui ont reçu le test ainsi que les exclusions
- **Le gastro-entérologue**
 - réalise la coloscopie
 - adresse les résultats au médecin traitant et à la structure de gestion (fiche type)

Mode d'invitation

Courrier signé par médecins
+ campagne de presse



Affiches cabinets médicaux



Remise Hemoccult
par médecins traitants
et médecins du travail (4 à 6 mois)



Envoi postal aux personnes
n'ayant pas consulté
+ / - lettre de rappel

DES 200

Dépistage du cancer colo rectal : mise en oeuvre

- Appel à candidature par DGS
- Sélection CNAM/DGS pour financement FNPEIS
- Critères à prendre en compte :
 - implication des MG, GE
 - existence d 'une structure de gestion viable pour tous les dépistages, d 'un centre de lecture
 - programme sein
 - implication du Conseil général

	Nombre de tests réalisés	Taux de tests non analysables	% de tests positifs
ALLIER	14 167	2,3 %	2,9 %
BOUCHES-DU-RHÔNE	132 340	2,32 %	1,99 %
CALVADOS	3 109	3,0 %	2,6 %
CHARENTE	22 915	5,5 %	2,6 %
CÔTE D'OR	60 310	4,62 %	2,77 %
ESSONNE	28 647	2,68 %	2,76 %
FINISTÈRE	12 430	3,9 %	2,6 %
HAUT-RHIN	55 779	2,65 %	3,78 %
HÉRAULT	33 592	1,53 %	2,63 %
ILLE-ET-VILAINE	93 566	3,10 %	2,53 %
INDRE-ET-LOIRE	26 251	6,57 %	2,57 %
ISÈRE	82 972	3,20 %	2,05 %
MAYENNE	21 124	4,07 %	2,96 %
MOSELLE	10 652	3,5 %	2,9 %
NORD	61 803	2,2 %	3,5 %
ORNE	4 289	3,5 %	3,2 %
PUY-DE-DÔME	7 638	3,7 %	2,1 %
PYRÉNÉES-ORIENTALES	4 232	1,1 %	2,8 %
SAÔNE-ET-LOIRE	40 706	5,35 %	2,76 %

DES 200

Saignement occulte: autres tests

- Tests immunochimiques
 - Stratégie à “2 étages” ?
- Hemoquant
- Autotest: Hemocheck

Anomalies génétiques ou protéiques dans les selles

- Faisabilité
- PreGen 26 (Exact Science)
- Se > Hemoccult
- Sp équivalente

Imperiale, NEJM 2004

- Analyse des protéines de maintenance du chromosome dans des colonocytes exfoliés extraits des selles
 - frottis puis immunohistochimie
 - 37/40 avec cancer vs 0 / 20 témoins

Davies, Lancet 2002

DES 200

Autres stratégies de dépistage

- Interrogatoire
 - TR
 - Lavement baryté
 - Rectosigmoidoscopie
 - Coloscopie
-
- Coloscopie virtuelle ?

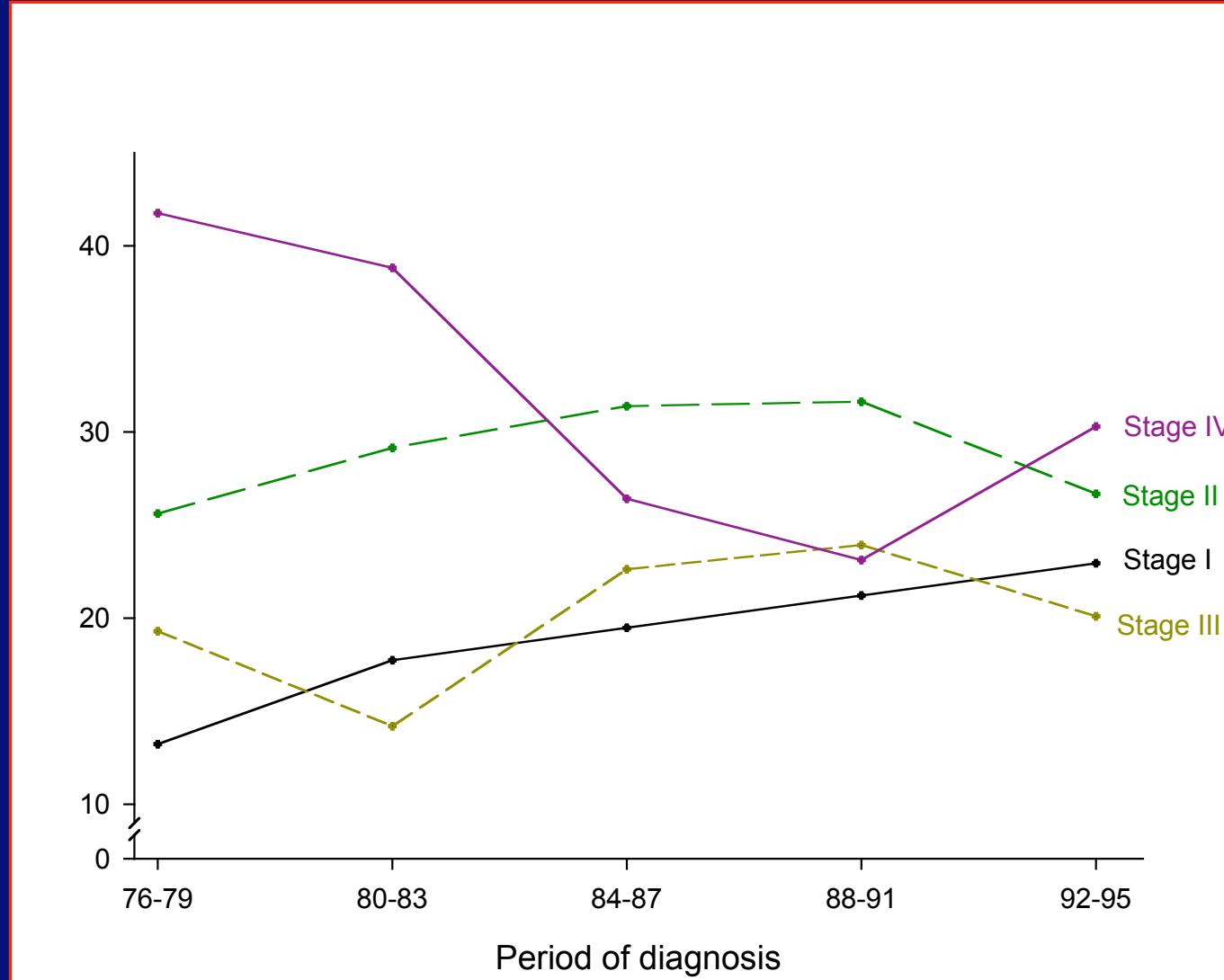
Effets de la polypectomie

- National Polyp Study
 - 8401 personnes-années de suivi endoscopique (80%) pdt 6 ans
 - 5 cancers asymptomatiques détectés au lieu de 43 ou 48 attendus
 - Réduction de 76-90% du risque de cancer
- Compilation de 10 travaux portant sur 3904 patients: un seul cas de cancer dans le suivi (polypectomie incomplète)

Rex, 1999

DES 200

Amélioration des procédures diagnostiques



Registre Côte d'Or 1976-95, stade tumoral au diagnostic

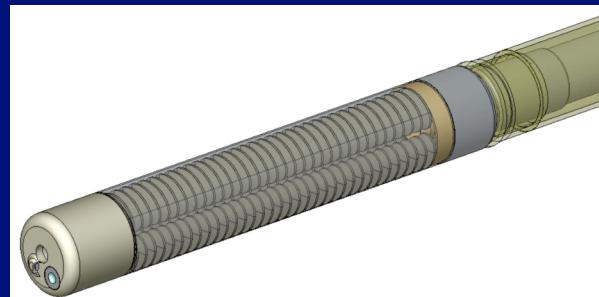
DES 200

L'endoscopie colique pour tous ?

- Rectosigmoidoscopie
 - une fois dans la vie ? tous les 5 ans ?
 - par qui ?
 - Acceptabilité ?
- Coloscopie
 - résultats chez les sujets âgés de 40 à 49 ans
 - 25 % de la population > 50 ans ?
 - Population > 60 ans ?
 - Coût financier et humain ?

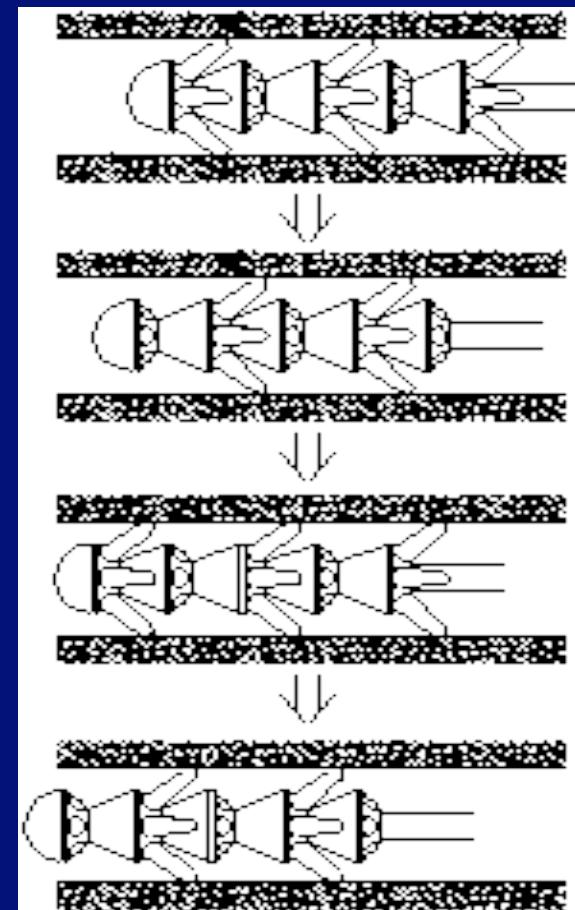
Imperiale et al, NEJM 2002, Rex et Lieberman, Endoscopy 2001, Pignone, Ann Int Med 2002

Nouvelles techniques



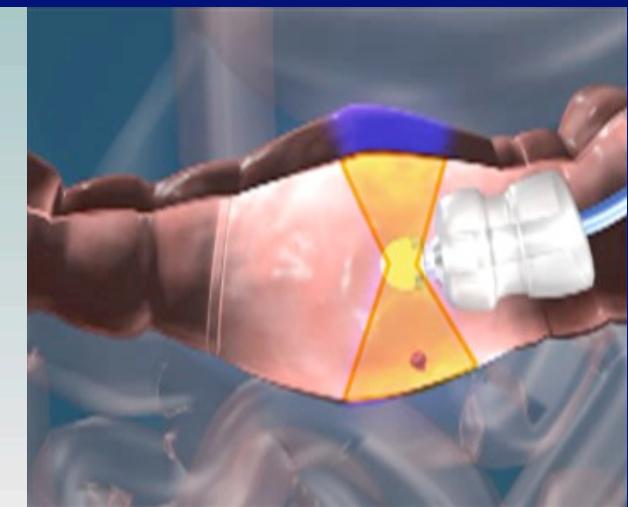
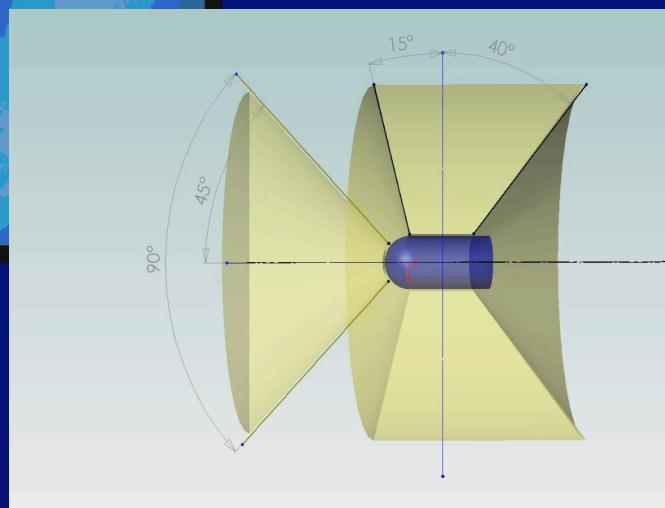
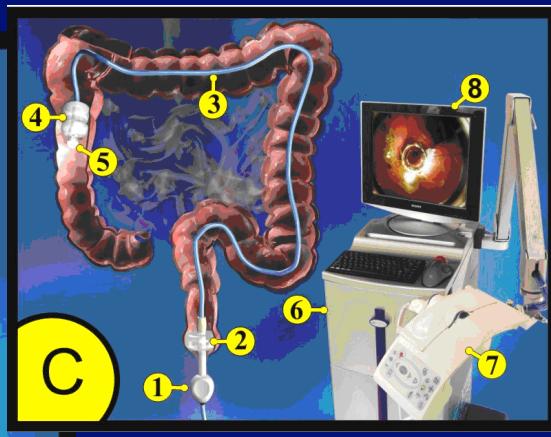
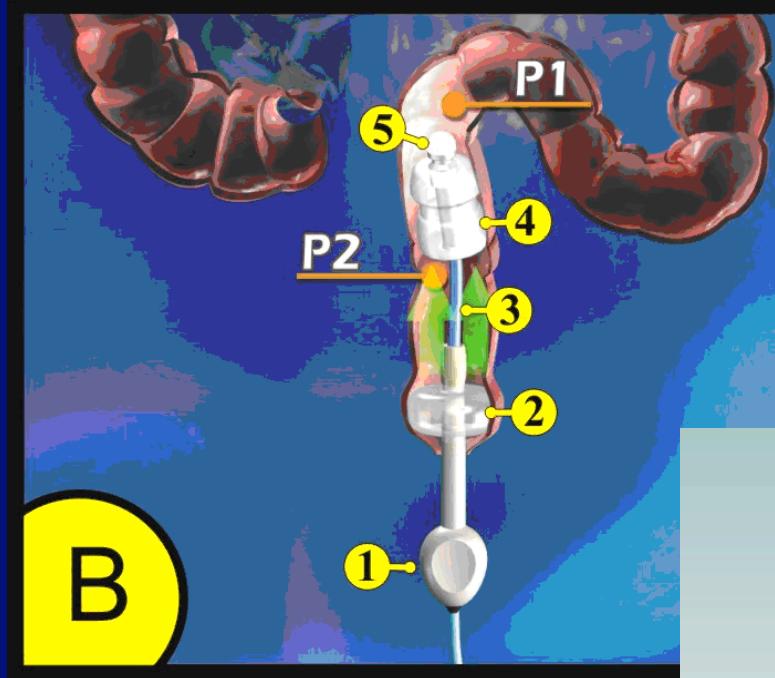
DES 200

Nouvelles techniques



DES 200

Aer-O-scope



DES 200

Concept de chimioprévention

- Utilisation d'une substance chimique
- Lutter contre le processus de carcinogenèse
 - Prévenir son apparition,
 - Inhiber sa progression
 - Imposer une marche arrière
- Manipulations nutritionnelles

Chimioprévention du cancer colorectal

Méthodologie des essais

- Etudes précliniques :
 - essais *in vitro*
 - essais chez l'animal
 - données épidémiologiques
- Essais cliniques de phase I, II, III.

Chimioprévention du cancer colorectal

Critères d'efficacité

- Incidence du cancer ?
- Adénomes +++
 - croissance / récurrence
 - 3 à 6 ans
 - plusieurs centaines de patients
- Biomarqueurs intermédiaires:
 - Cryptes aberrantes
 - Prolifération cellulaire (Ki-67, PCNA, BrdU)
 - Apoptose

Aspirine, AINS et cancer colique: Modèles expérimentaux

- Diminution du développement tumoral colique chimio-induit chez le rongeur
- Effet même lorsque leur administration est effectuée plusieurs semaines après celle du carcinogène chimique (rôle suppresseur).
- Effet précoce dès le stade de la formation des cryptes aberrantes.
- Effet dans les modèles de polyposé et d 'HNPCC
- Effet dose-dépendant
- Effet suspensif

Etudes cas-témoins évaluant le risque de cancer recto-colique en fonction de la consommation d 'aspirine

Kune, 88



Rosenberg, 91



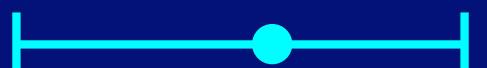
Suh, 93



Muscat, 94



Muller, 94



Peleg, 94



Reeves, 96



Odds ratio

Bansal, 96



Evans, 96



La Vecchia, 97



0

1

DES 200

Essais thérapeutiques Sulindac et PAF

- Cas rapportés
- Etudes contrôlées (Labayle et al., 1991; Nugent et al., 1992; Giardiello et al., 1993).
- Régression des polypes
- Complète ?
- Effet suspensif
- Cancer sur rectum restant

Sulindac et prévention primaire dans la PAF

- 41 patients avec diagnostic génétique sans adénome à l'inclusion
- Sulindac 75 ou 150 mg x 2 pdt 48 mois
- Développement d'adénome chez 9 des 21 patients sous sulindac vs 11 sur 20 placebo
 - Pas d'effet sur le nombre, ni la taille

Giardiello et al, NEJM 2002

DES 200

Sulindac au long cours dans la PAF

- 12 patients colectomisés avec anastomose iléo-rectale
- 150 mg sulindac par jour
- suivi 64 mois (14-98 mois)
- moindre nb de lésions
- moindre nb lésions villeuses ou tubulo-villeuses
- un cancer stade III à 35 mois malgré visite / 4 mois

Cruz-Correa, Gastroenterology 2002

DES 200

Sulindac et polypes sporadiques

- Deux études non contrôlées
 - n = 5, 3-12 mm, 200 mg x 2 / 24 h pendant 6 mois, Hixson et al, 1993.
 - n=15, 4-28 mm, 150 mg x 2 / 24 h pendant 4 mois, Matsuhashi et al, 1997.
- Régression partielle de 3 polypes chez un patient
- Régression partielle ou complète de 13 polypes/ 20
- Etude contrôlée
 - n = 44, < 10 mm, 150 mg x 2 / 24 h pendant 4 mois, Landenheim et al, 1995.
- Absence d'effet (0.8% pour effet 50%)

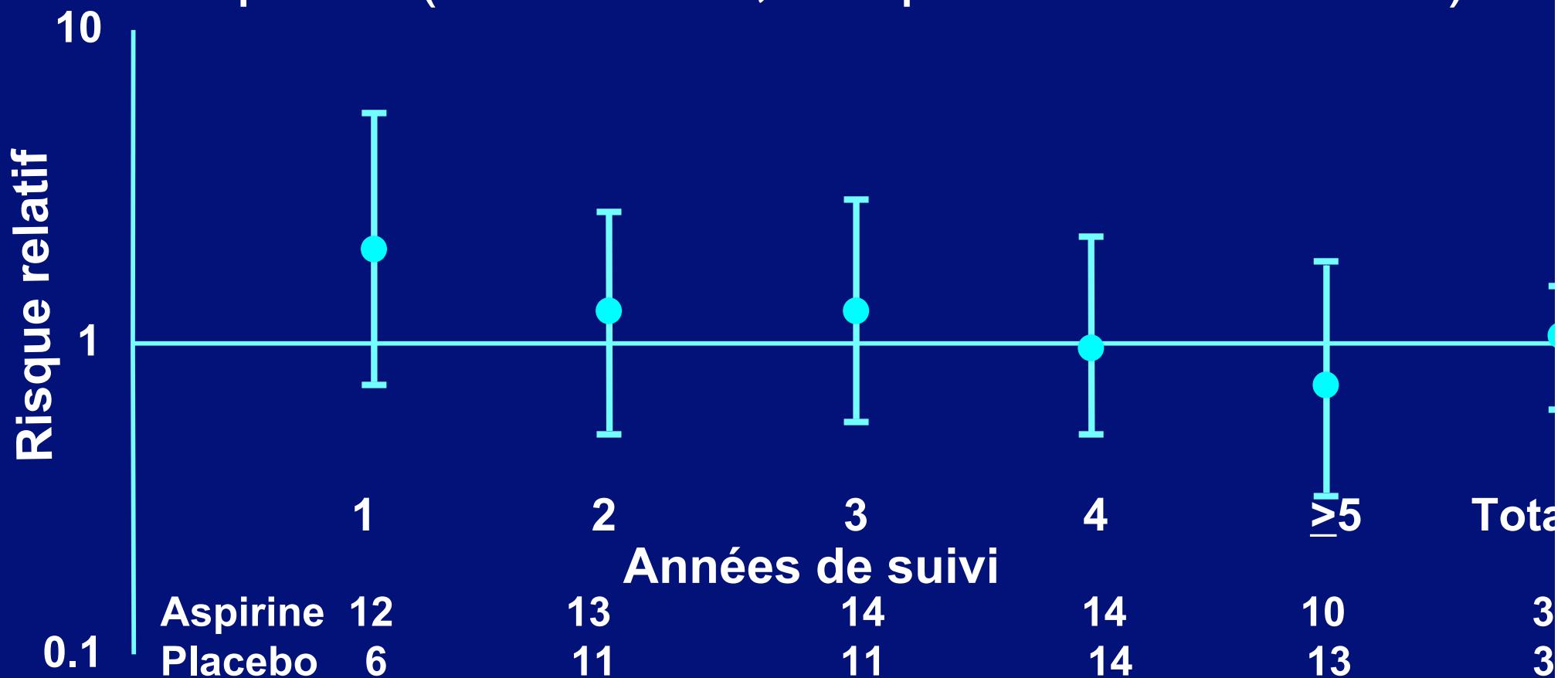
Physicians' Health Study

- Etude contrôlée en double aveugle
- 22 071 médecins volontaires, de sexe masculin
- Aspirine 325 mg un jour sur 2 ou placebo
- pendant 5 ans
- prévention des maladies cardio-vasculaires

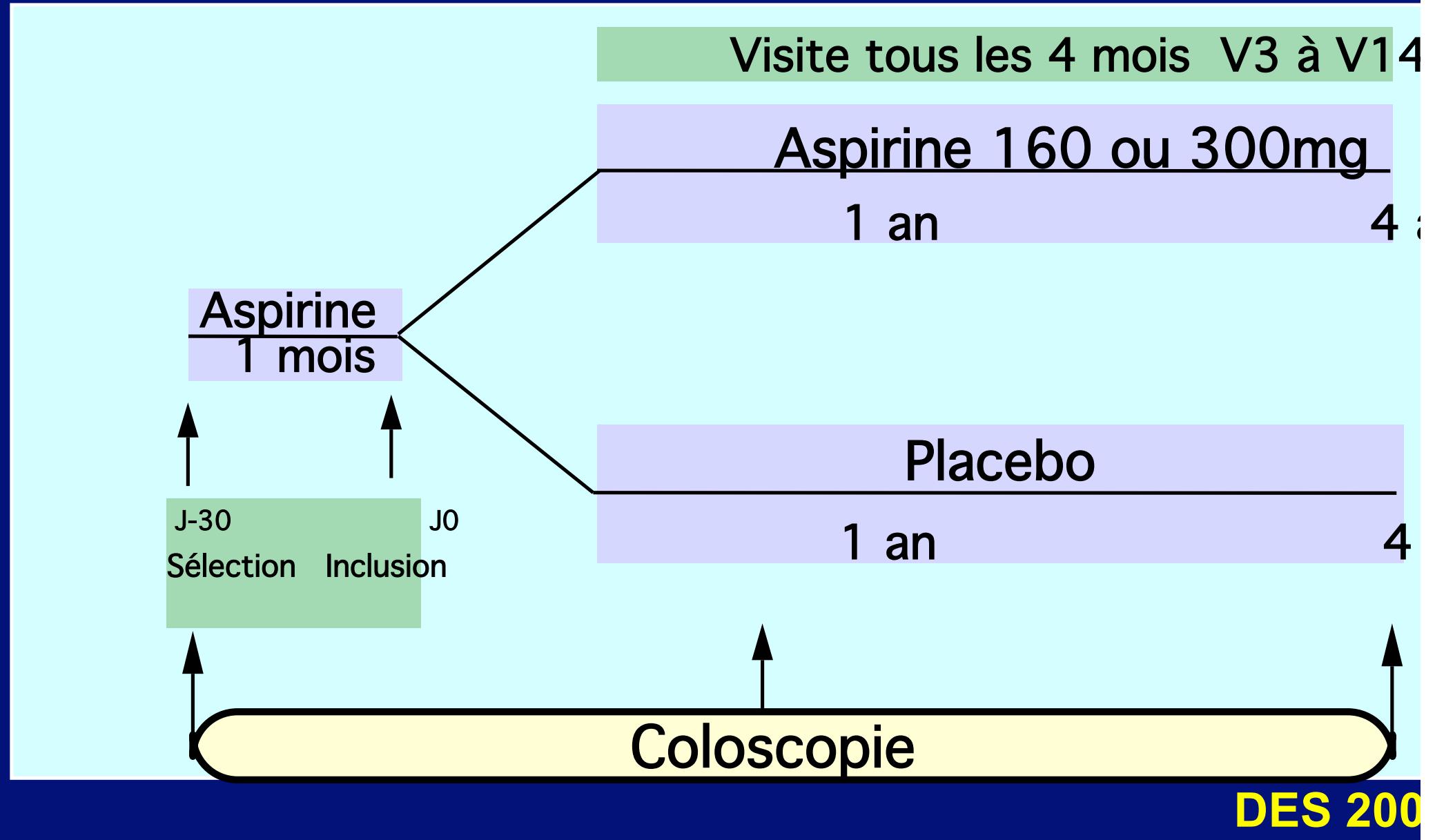
Gann, JNCI 1993.

Physicians' Health Study

Survenue de cancer colique en fonction de la prise
d'aspirine (suivi de 54,000 personnes-années)



Protocole APACC



Facteurs de récurrence

Analyse multivariée

- Traitement 0.03
- Atcd personnel d'adé nome 0.01
- Masse adénomateuse 0.02

Réurrence des adénomes à 3 ans

A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas
John Baron et al, N Engl J Med 2003

Table 4. Risk of Recurrent Adenoma after Randomization.*

Variable	No. with Adenoma/ Total no. (%)	Crude Relative Risk (95% CI)	P Value†	Adjusted Relative Risk (95% CI)‡	P Value†
Any adenoma					
Placebo	171/363 (47.1)	1.00§		1.00§	
Aspirin	300/721 (41.6)	0.88 (0.77–1.02)		0.89 (0.77–1.03)	
81 mg/day	140/366 (38.3)	0.81 (0.69–0.96)		0.83 (0.70–0.98)	
325 mg/day	160/355 (45.1)	0.96 (0.81–1.13)	0.06	0.95 (0.80–1.12)	0.14
Advanced lesion					
Placebo	47/363 (12.9)	1.00§		1.00§	
Aspirin	66/721 (9.2)	0.71 (0.50–1.00)		0.70 (0.49–0.99)	
81 mg/day	28/366 (7.7)	0.59 (0.38–0.92)		0.58 (0.37–0.90)	
325 mg/day	38/355 (10.7)	0.83 (0.55–1.23)	0.15	0.83 (0.55–1.23)	0.13
Tubular adenoma (<1 cm)					
Placebo	143/363 (39.4)	1.00§		1.00§	
Aspirin	262/721 (36.3)	0.92 (0.79–1.08)		0.93 (0.79–1.10)	
81 mg/day	121/366 (33.1)	0.84 (0.69–1.02)		0.87 (0.72–1.05)	
325 mg/day	141/355 (39.7)	1.01 (0.84–1.21)	0.06	1.00 (0.83–1.20)	0.16

* CI denotes confidence interval.

† P values are for the difference between the group given 81 mg of aspirin per day and the group given 325 mg of aspirin per day.

‡ Risk ratios have been adjusted for age, sex, center, lifetime number of adenomas, and duration of follow-up.

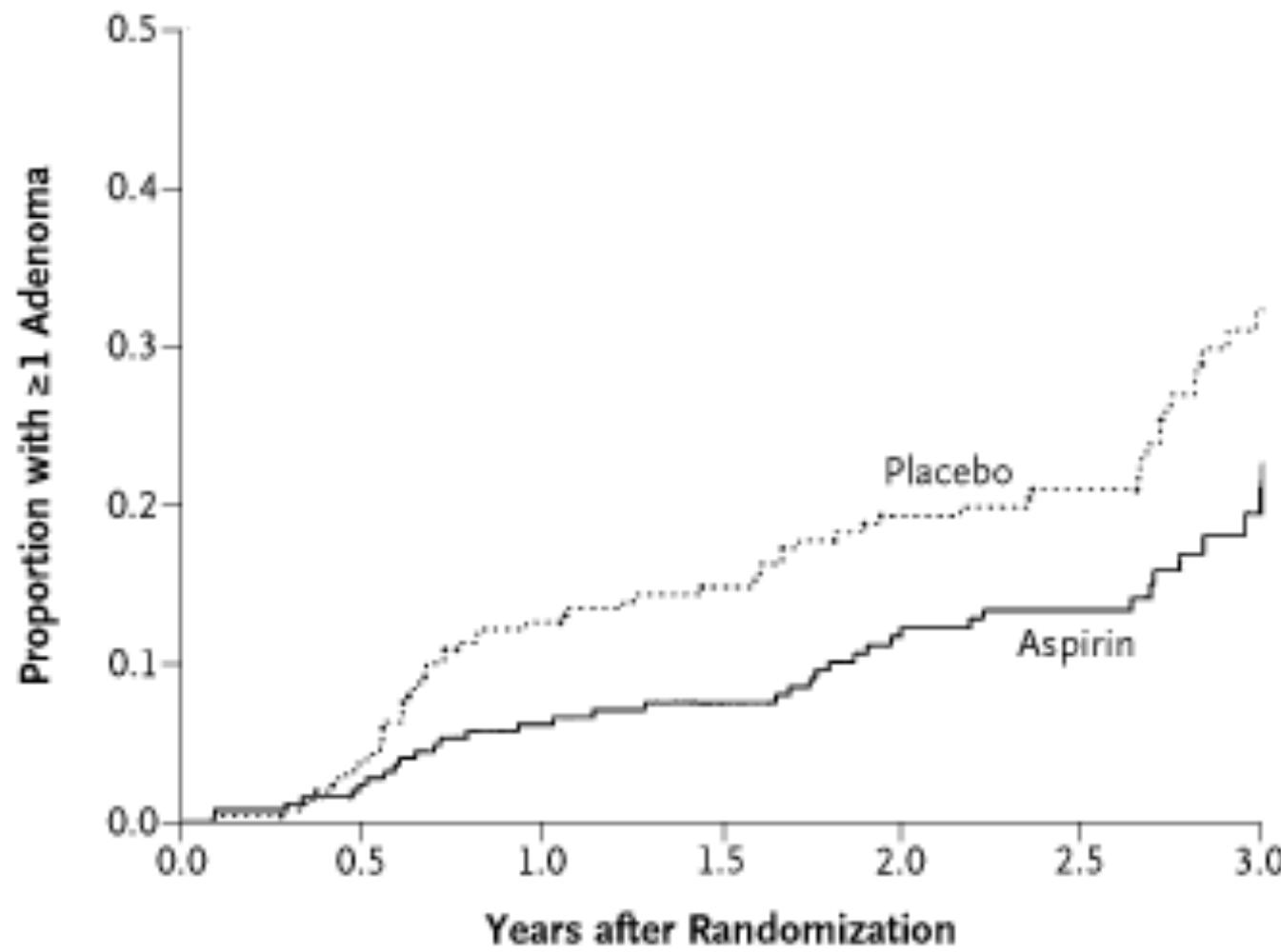
§ This group served as the reference group.

A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer

Robert Sandler, *N Engl J Med* 2003

Table 1. Base-Line Characteristics of the Patients.

Characteristic	Aspirin (N=317)	Placebo (N=318)	Total (N=635)
number (percent)			
Sex			
Male	164 (52)	168 (53)	332 (52)
Female	153 (48)	150 (47)	303 (48)
Age			
≤39 yr	4 (1)	4 (1)	8 (1)
40–49 yr	41 (13)	46 (14)	87 (14)
50–59 yr	77 (24)	75 (24)	152 (24)
60–69 yr	103 (32)	105 (33)	208 (33)
≥70 yr	92 (29)	88 (28)	180 (28)
Cancer stage			
Dukes' A or B1	196 (62)	200 (63)	396 (62)
Dukes' B2 or C	121 (38)	118 (37)	239 (38)
Type of surgery			
Right hemicolectomy	94 (30)	82 (26)	176 (28)
Left hemicolectomy	21 (7)	42 (13)	63 (10)
Sigmoid colectomy	66 (21)	60 (19)	126 (20)
Total abdominal colectomy	6 (2)	3 (1)	9 (1)
Abdominal perineal resection	35 (11)	27 (8)	62 (10)
Other	95 (30)	104 (33)	199 (31)



No. at Risk

Placebo	258	243	197	179	154	130	48
Aspirin	259	241	212	191	162	131	50

FAUT IL CONSEILLER A LA POPULATION OU AUX PATIENTS A RISQUE LA PRISE D'ASPIRINE OU D'AINS ?

- Efficacité à un an probable
- Efficacité après un plus long délai ?
- Quelles populations ?

Chimioprévention par aspirine

Coût-efficacité

Cohorte de 100 000 personnes agées de 50 ans

- **Stratégie 1:** rien
- **Stratégie 2:**
 - coloscopie tous les 10 ans à partir de 50 ans et tous les 3 ans si adénomes
- **Stratégie 3:**
 - aspirine 325 mg par jour
- **Stratégie 4:**
 - Combinaison 2 et 3
- **Stratégie 2:**
 - 4428 cas
 - 7951 années de vie
 - 10 983 \$ / année
- **Stratégie 3:**
 - 2952 cas
 - 5301 années de vie
 - 47 249 \$ / année
- **Stratégie 4:**
 - 5166 cas
 - 9277 années de vie
 - 41 929 \$ / année
 - 227 607 \$ / année vs stratégie 2

Suleiman et al, Gastroenterology 2002

DES 200

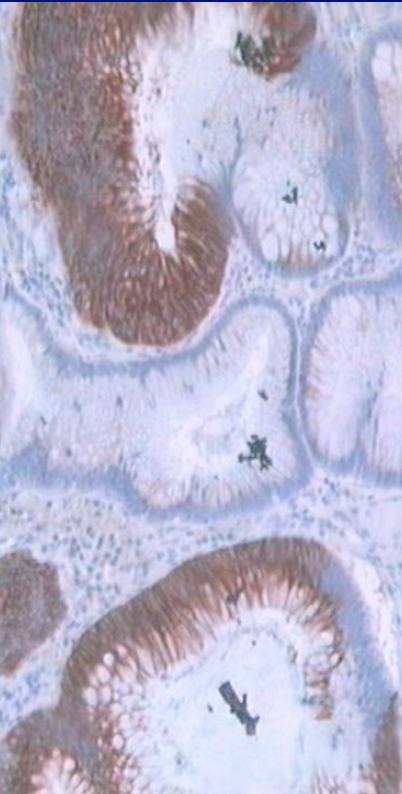
Mécanismes d'action des AINS et de l'aspirine sur la carcinogenèse colique

- Inhibition de la prolifération cellulaire
- Arrêt du cycle cellulaire en phase G1
- Cyclines / kinases dépendantes du cycle
- Induction de l'apoptose
- Inhibition de la synthèse des PGE₂
- COX-1 / Cox-2

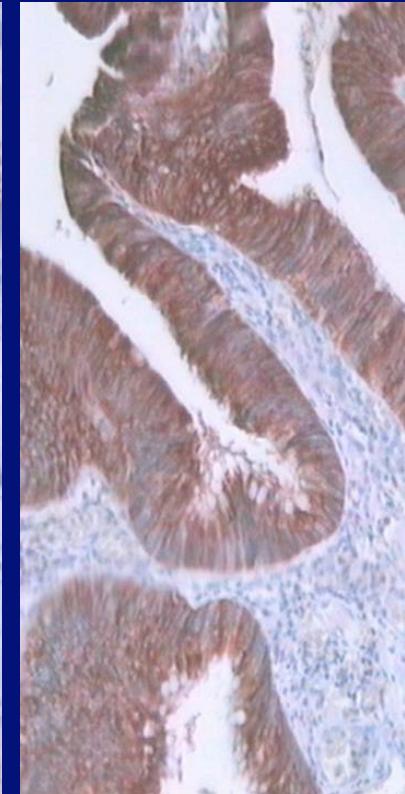
COX-2 dans les adénomes coliques



SCORE 1



SCORE 2



SCORE 3

- épithéliale
- stromale superficielle
- stromale profonde

DES 200

Celecoxib et PAF

- **Colon**
 - Celebrex 100 mg x 2 (n=32)
 - Celebrex 400 mg x 2 (n=30)
 - Placebo (n=15)
 - 6 mois
 - diminution de 15 et 31%* du “polyp burden” avec 100 et 400 mg
 - **Duodenum**
 - Celebrex 100 mg x 2 (n=34)
 - Celebrex 400 mg x 2 (n=32)
 - Placebo (n=17)
 - 6 mois
 - diminution de 26 et 30%* de la surface atteinte avec 100 et 400 mg
- Steinbach et al, NEJM 2000*
- DES 200**

Chimioprévention du cancer colorectal : Autres agents

- Calcium ++
- Vitamines
 - β -carotene (n = 6)
 - acide folique (n = 2)
 - vitamine C (n = 4)
 - vitamine E (n = 5)
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Acide ursodesoxycholique
- DFMO et les autres...

Carbonate de calcium (3g soit 1200 mg calcium, 2 cp Caltrate®)

TABLE 4. OUTCOMES WITH RESPECT TO RECURRENCE OF ADENOMAS.

SUBJECTS*	PLACEBO		CALCIUM		ADJUSTED RELATIVE RISK OF ≥ 1 ADENOMA (95% CI)†	ADJUSTED RATIO OF MEAN NO. OF ADENOMAS (95% CI)†
	PERCENTAGE WITH ≥ 1 ADENOMA	MEAN NO. OF ADENOMAS	PERCENTAGE WITH ≥ 1 ADENOMA	MEAN NO. OF ADENOMAS		
Completed study						
First study interval	33	0.60	25	0.43	0.78 (0.63–0.96)	0.75 (0.58–0.96)
First study examination	33	0.59	24	0.40	0.75 (0.61–0.94)	0.70 (0.54–0.89)
Second study interval	38	0.73	31	0.55	0.81 (0.67–0.99)	0.76 (0.60–0.96)
Second study examination	36	0.62	30	0.51	0.83 (0.68–1.01)	0.83 (0.65–1.05)
First or second study interval	52	1.32	45	0.98	0.85 (0.74–0.98)	0.75 (0.62–0.90)
Had at least one endoscopy						
First or second study interval	51	1.26	43	0.92	0.85 (0.74–0.98)	0.75 (0.63–0.90)
Study examinations	50	1.15	42	0.86	0.84 (0.73–0.97)	0.77 (0.64–0.91)

*The first study interval was from randomization to the first follow-up colonoscopy; the second study interval (the main risk period) was after the first follow-up colonoscopy and up to and including the second follow-up colonoscopy. Four hundred twenty-three subjects in the placebo group and 409 in the calcium group completed the study; 459 and 454, respectively, had at least one endoscopy.

†The risk ratio for at least one adenoma and the ratio of the mean numbers of adenomas in the calcium group as compared with the placebo group are given. Both estimates have been adjusted for age, sex, clinical center, number of previous adenomas, and length of follow-up. CI denotes confidence interval.