

GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

ACTUALIZACIÓN 2009

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

4



Índice

■ COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO RESPONSABLE DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	6
■ REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES	7
■ COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA PRIMERA EDICIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	8
■ COMITÉ DE DISEÑO, EDICIÓN Y COORDINACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	9
■ NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	10
■ RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES. GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	13
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Antecedentes	
1.2. La necesidad de una guía	
1.3. Objetivos	
1.4. Actualización	
1.5. Niveles de evidencia y grados de recomendación	
2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	33
3. PREVENCIÓN PRIMARIA	39
3.1. Dieta	
3.1.1. Macronutrientes	
3.1.1.1. Grasas	
3.1.1.2. Carne	
3.1.1.3. Fibra, vegetales y frutas	
3.1.1.4. Leche y otros productos lácteos	
3.1.2. Micronutrientes	
3.1.2.1. Folato	
3.1.2.2. Calcio	
3.1.2.3. Vitamina D	
3.2. Antioxidantes	
3.3. Otros factores	
3.3.1. Actividad física, obesidad y balance energético	
3.3.2. Alcohol	
3.3.3. Tabaco	
3.4. Quimioprevención	
3.4.1. Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos	
3.4.2. Estatinas	
3.4.3. Tratamiento hormonal en mujeres posmenopáusicas	
4. SÍNTOMAS O SIGNOS DE SOSPECHA DEL CÁNCER COLORRECTAL	50
4.1. Manifestaciones clínicas	
4.2. Demora diagnóstica	

GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

ACTUALIZACIÓN 2009

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

4

© Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano

© Prevención del cáncer colorrectal. Guía de Práctica Clínica.

Barcelona, Marzo de 2009

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009.

Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.

Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4

5. POBLACIONES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL	55
5.1. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal	
6. CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO	58
6.1. Pruebas de cribado fecales	
6.1.1. Prueba de detección de sangre oculta en heces mediante el método del guayaco	
6.1.2. Prueba de detección inmunológica de sangre oculta en heces	
6.1.3. Análisis del ADN fecal	
6.2. Sigmoidoscopia	
6.3. Detección de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia	
6.4. Enema opaco	
6.5. Colonoscopia	
6.6. Colonografía por tomografía computarizada	
6.7. Coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal	
6.8. Otros aspectos relacionados con cribado del cáncer colorrectal	
6.9. Estrategias de cribado del cáncer colorrectal poblacional e implementación en nuestro medio	
7. CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES	80
7.1. Poliposis adenomatosa familiar	
7.1.1. Concepto y variantes	
7.1.2. Diagnóstico clínico	
7.1.3. Análisis genético	
7.1.4. Cribado	
7.1.5. Cribado de las manifestaciones extracolónicas	
7.1.5.1. Adenomas y adenocarcinoma duodenales	
7.1.5.2. Tumores desmoides	
7.1.5.3. Otras neoplasias	
7.1.6. Tratamiento	
7.1.6.1. Tratamiento de la afectación colorrectal	
7.1.6.2. Tratamiento de los adenomas duodenales	
7.1.6.3. Tratamiento de los tumores desmoides	
7.1.7. Vigilancia colorrectal posresección	
7.1.8. Quimioprevención	
7.2. Poliposis asociada al gen <i>MYH</i>	
7.3. Síndrome de Peutz-Jeghers	
7.4. Poliposis juvenil	
7.5. Síndrome de poliposis hiperplásica	
8. CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS	97
8.1. Concepto y variantes de síndrome de Lynch	
8.2. Diagnóstico del síndrome de Lynch	
8.3. Análisis genético en el síndrome de Lynch	
8.4. Cribado en el síndrome de Lynch	
8.5. Cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch	
8.6. Tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch	

8.7. Vigilancia posresección colorrectal en el síndrome de Lynch	
8.8. Quimioprevención en el síndrome de Lynch	
8.9. Cáncer colorrectal familiar tipo X	
9. CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR	108
9.1. Riesgo de cáncer colorrectal en individuos con familiares afectos de cáncer colorrectal	
9.2. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar	
10. VIGILANCIA EN LOS ADENOMAS COLORRECTALES	114
10.1. Concepto y tipos de pólipos	
10.2. Historia natural de los adenomas colorrectales	
10.3. Polipectomía	
10.3.1. Tratamiento endoscópico	
10.3.2. Tratamiento quirúrgico inicial	
10.4. Vigilancia tras la polipectomía	
10.4.1. Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales	
10.5. Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales	
11. VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	128
11.1. Riesgo de cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal	
11.2. Eficacia de la vigilancia endoscópica	
11.2.1. Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal	
11.3. Actitud ante la detección de displasia	
11.3.1. Actitud ante la detección de displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal	
11.4. Vigilancia en pacientes con anastomosis ileoanal	
11.5. Quimioprevención del cáncer colorrectal	
ANEXOS	141
1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura científica realizada para la elaboración de la guía	
2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	
3. Instrucciones para la detección de sangre oculta en heces	
4. Indicadores de calidad en el cribado del cáncer colorrectal	
5. Análisis genético en la poliposis adenomatosa familiar	
6. Análisis genético en el síndrome de Lynch	
7. Definiciones de entidades y términos relacionados con la prevención del cáncer colorrectal	
8. Factores facilitadores y barreras potenciales para la implantación de la Guía de Práctica Clínica	
9. Áreas de investigación futura	
10. Información para pacientes	
11. Direcciones de interés en internet	
12. Acrónimos	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	174



Composición del grupo de trabajo responsable de la actualización de la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO:

Antoni Castells Garangou

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud
Servicios Centrales Corporativos del ICS
Comité Científico de semFYC
Barcelona

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO:

Francisco Javier Amador Romero

Médico de Familia
Centro de Salud Los Ángeles
Madrid

Montserrat Andreu García

Gastroenterólogo
Hospital del Mar
Barcelona

Begoña Bellas Beceiro

Médico de Familia
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife

Antoni Castells Garangou

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Ángel Ferrández Arenas

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Zaragoza

Juan Ferrándiz Santos

Médico de Familia
Unidad de Calidad
Atención Primaria Área 11
Madrid

M.ª Dolores Giraldez Jiménez

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Victoria Gonzalo Pascual

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Rodrigo Jover Martínez

Gastroenterólogo
Hospital General y Universitario
Alicante

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud
Servicios Centrales Corporativos del ICS
Comité Científico de semFYC
Barcelona

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Hospitalet del Llobregat (Barcelona)

Enrique Quintero Carrión

Gastroenterólogo
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife

- **Fuentes de financiación:** esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Laboratorios Almirall-Prodesfarma. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración.
- **Conflictos de interés:** todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
- **Con el apoyo de la Asociación Española contra el Cáncer**

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES:

Francesc Balaguer Prunés

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Judith Balmaña Gelpí

Oncólogo
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

Xavier Bessa Caserras

Gastroenterólogo
Hospital del Mar
Barcelona

Luis Bujanda Fernández de Piérola

Gastroenterólogo
Hospital Donostia
San Sebastián

Rafael Campo Fernández de los Ríos

Endoscopista
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Sergi Castellví Bel

Genetista
Hospital Clínic
Barcelona

Juan Clofent Vilaplana

Gastroenterólogo
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Carmen Cordero Fernández

Gastroenterólogo
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

Joaquín Cubiella Fernández

Gastroenterólogo
Complejo Hospitalario de Ourense
Ourense

Elena Melús Palazón

Médico de Familia
Centro de Salud Actur
Zaragoza

Montserrat Milà i Recasens

Genetista
Hospital Clínic
Barcelona

Juan Diego Morillas Sáinz

Gastroenterólogo
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

María Teresa Novella Duran

Gastroenterólogo
Hospital Can Mises
Eivissa

M. Ángeles Nuin Villanueva

Médico de Familia
Dirección de Atención Primaria
Navarra

Teresa Ocaña Bombardó

Enfermera
Hospital Clínic
Barcelona

Adolfo Parra Blanco

Endoscopista
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo

Miguel Pera Román

Cirujano
Hospital del Mar
Barcelona

Pedro Pérez Segura

Oncólogo
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Mercè Peris Tuser

Epidemiólogo
Institut Català d'Oncologia
L'Hospitalet de Llobregat

Francisco Rodríguez Moranta

Gastroenterólogo
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

Rafael Rotaeche del Campo

Médico de Familia
Centro de Salud de Alza
San Sebastián

Dolores Salas Trejo

Epidemiólogo
Conselleria de Sanitat
Valencia

Joan Saló Rich

Gastroenterólogo
Consorci Hospitalari de Vic
Vic

Anna Serradesanferm

Fàbregas
Enfermera
Hospital Clínic
Barcelona

Carmen Vela Vallespín

Médico de Familia
Área Básica de Salud del Riu Nord i Sud
Santa Coloma de Gramenet

Mercè Vilarrubí Estrella

Médico de Familia
Área Básica de Salud del Riu Nord i Sud
Santa Coloma de Gramenet

Esta Guía también ha sido revisada por el Área de Psicología Oncológica y el Área de Trabajo Social de la Asociación Española contra el Cáncer



Composición del grupo de trabajo de la primera edición de la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO:

Antoni Castells Garangou

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud
Servicios Centrales Corporativos del ICS
Comité Científico de semFYC
Barcelona

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO:

Pablo Alonso Coello

Médico de Familia
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Juan Ferrándiz Santos

Técnico de Salud
Atención Primaria Área 11
Instituto Madrileño de la Salud
Madrid

Francisco Javier Amador Romero

Médico de Familia
Centro de Salud Los Ángeles
Madrid

Ángel Lanas Arbeloa

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Zaragoza

Begoña Bellas Beceiro

Médico de Familia
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife

Mercè Marzo Castillejo

Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Xavier Bonfill Cosp

Epidemiología Clínica y Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona

Antoni Castells Garangou

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Virginia Piñol Sánchez

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Miren Fernández Gironés

Documentalista
Centro Documental del ICS
Barcelona

Josep M. Piqué Badia

Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

■ **Conflictos de interés:** todos los miembros del grupo de trabajo declararon la ausencia de conflictos de interés.

Comité de diseño, edición y coordinación de la Guía de Práctica Clínica de Prevención de Cáncer Colorrectal

COMITÉ DE DISEÑO Y EDICIÓN:

Francisco Javier Amador Romero
Médico de Familia
Centro de Salud Los Ángeles
Madrid

Xavier Bonfill Cosp
Epidemiología Clínica y Salud Pública
Centro Cochrane Iberoamericano
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Fernando Carballo Álvarez
Gastroenterólogo
Hospital Morales Meseguer
Murcia

Enrique Domínguez Muñoz
Gastroenterólogo
Hospital General
Santiago de Compostela, La Coruña

Juan Ferrándiz Santos
Técnico de Salud
Atención Primaria Área 11
Instituto Madrileño de la Salud
Madrid

Fernando Gomollón García
Gastroenterólogo
Hospital Miguel Servet
Zaragoza

Laureano López Rivas
Gastroenterólogo
Hospital San Agustín
Avilés, Asturias

Gerardo Martínez Sánchez
Médico de Familia
CAP Montgat-Tiana
Montgat, Barcelona

Mercè Marzo Castillejo
Técnico de Salud del ICS
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona

Juan José Mascort Roca
Médico de Familia
CAP La Florida Sud del ICS
Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Fermín Mearin Manrique
Gastroenterólogo
Instituto de Trastornos Funcionales
y Motores Digestivos
Centro Médico Teknon
Barcelona

Josep M. Piqué Badia
Gastroenterólogo
Hospital Clínic
Barcelona

Enrique Quintero Carrión
Gastroenterólogo
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife

Sotirios Sofos Contoyannis
Médico de Familia
Centro de Salud Motril Este
Motril, Granada

José Javier Valdepérez Torrubia
Director de Atención Primaria
Área 225
Zaragoza

Luis Manuel Viña Alonso
Médico de Familia
Centro de Salud de Teatinos
Oviedo, Asturias

COMITÉ DE COORDINACIÓN:

Xavier Bonfill Cosp	Centro Cochrane Iberoamericano
Juan Ferrándiz Santos	semFYC
Juan José Mascort Roca	semFYC
Mercè Marzo Castillejo	semFYC
Josep M. Piqué Badia	AEG



Notas para los usuarios de la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada” es un proyecto compartido por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCI). El programa fue establecido en el año 2000 con el objetivo de desarrollar guías de práctica clínica (GPC) sobre enfermedades digestivas basadas en las pruebas científicas disponibles.

Durante el desarrollo del Programa se han elaborado 5 guías: el tratamiento del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico, el tratamiento del paciente con rectorragia, el tratamiento del paciente con dispepsia, la prevención del cáncer colorrectal y el tratamiento del paciente con síndrome del intestino irritable. En la elaboración de estas guías se han tenido en cuenta todos los criterios esenciales contemplados en el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe, <http://www.agreecollaboration.org>), que son estándares europeos sobre elaboración de las GPC. Todas estas GPC han pasado los criterios de evaluación de GuíaSalud y están incluidas en su catálogo (<http://www.guiasalud.es>).

En este documento se presenta la actualización de la GPC de Prevención del Cáncer Colorrectal. Esta actualización ha sido realizada por autores de la AEG y la semFYC, con el soporte del grupo de autores y revisores externos de las instituciones participantes. La guía también ha sido revisada por diferentes revisores externos representantes de las diversas especialidades (atención primaria, gastroenterología, farmacología, gestión sanitaria, epidemiología, etc.).

En esta actualización, para clasificar las pruebas científicas disponibles y la fuerza de las recomendaciones se ha seguido utilizando el sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de Oxford. No obstante, a partir de la experiencia adquirida en la elaboración de GPC, hemos introducido algunos de los criterios propuestos por el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group). El sistema GRADE es una propuesta de clasificación emergente en el ámbito internacional que considera de forma estructurada y explícita los aspectos implicados en la evaluación de las pruebas científicas y la graduación de las recomendaciones.

En esta GPC se proponen una serie de recomendaciones y estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas que esperamos sean de ayuda en la toma de decisiones, tanto para los profesionales como para los pacientes. Las guías elaboradas a través de este programa pretenden disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer a los diferentes profesionales un referente en su práctica clínica. A pesar de todo ello, no hay respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria y la

decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente, de las circunstancias y de sus valores y preferencias. De ahí, por tanto, la importancia del propio juicio clínico y el tener presente que las recomendaciones propuestas no reemplazan estas decisiones.

Esta actualización se publicará en formato electrónico en la web del proyecto (<http://www.guiasgastro.net>), en las webs de las respectivas sociedades científicas que participan (<http://www.aegastro.es>, <http://www.semfyec.es> y <http://www.cochrane.es>), así como en formato de disco compacto. El manual de consulta rápida se editará en formato de papel. Esta versión de la GPC de 2009 será revisada en el año 2012 o antes si hubiera nuevas pruebas científicas disponibles. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico de las webs citadas anteriormente.

Por último, señalar que hemos querido hacer coincidir la publicación de esta actualización de la GPC Prevención del Cáncer Colorrectal con la celebración en España del “Día de la Prevención del Cáncer de Colon”, una iniciativa impulsada por la recientemente creada “Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España”. Este consorcio está constituido por 5 sociedades científicas –AEG, semFYC, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y Sociedad Española de Epidemiología (SEE)–, la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y la asociación de pacientes Europacolón-España, y cuenta con el aval del Ministerio de Sanidad y Consumo. Su finalidad es divulgar y difundir la importancia del cáncer de colon y recto en nuestro medio, y promocionar las medidas encaminadas a su prevención. En este sentido, estamos convencidos de que la elaboración de esta GPC hace 5 años y la presente actualización pueden contribuir a estos objetivos, por lo que nos satisface aportar este material para el apoyo de dicho evento.

Barcelona, Marzo de 2009

Resumen de las recomendaciones

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Actualización 2009

FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

- Una dieta baja en grasas no se asocia con una reducción de riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 1b) y elevado (estudios de prevención 1b).
- El consumo de carne roja y de carne procesada se asocia con un mayor riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La asociación entre ingesta de fibra y el CCR es controvertida. En la población de riesgo medio, el efecto protector desaparece al ajustar por otros factores de riesgo dietético (estudios de prevención 2a). En la población de riesgo elevado, la asociación podría ser significativa en varones (estudios de prevención 1b).
- La ingesta de frutas y vegetales se asocia, aunque no de forma significativa, con una reducción del CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 2a) y en población de riesgo elevado (estudios de prevención 3b).
- La ingesta moderada-alta de leche y productos lácteos muestra un efecto protector en el colon distal (estudios de prevención 2a).
- La dieta rica en folato se asocia con la reducción del riesgo de CCR en población de riesgo medio (estudios de prevención 2b), pero no la dieta rica en folato más suplementos de folato (estudios de prevención 2b). En la población de riesgo elevado, el folato no modifica el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1b).
- La dieta rica en calcio y la dieta rica en calcio más suplementos se asocia con una reducción de riesgo de CCR en población de riesgo medio (estudios de prevención 2b). En la población de riesgo elevado, los suplementos de calcio pueden tener un efecto protector en el desarrollo de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1a).
- La dieta rica en vitamina D en dosis elevadas (1.000-2.000 U/día) se asocia con la reducción de riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 1a).
- Los antioxidantes no se asocian con una reducción del riesgo de CCR en población de riesgo medio (estudios de prevención 1a) y elevado (estudios de prevención 1a).
- El ejercicio físico ocupacional y recreativo en varones, y el ejercicio recreativo en mujeres reduce el riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La obesidad se asocia con un mayor riesgo de CCR, sobre todo en varones (estudios de prevención 2a). La obesidad abdominal se asocia con el riesgo de CCR en ambos sexos (estudios de prevención 2a).
- Valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia se asocian con un exceso de riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La ingesta de alcohol se asocia con un mayor riesgo de CCR. Esta asociación presenta un gradiente en relación con el consumo de alcohol (estudios de prevención 2a).
- El consumo de tabaco se asocia con un mayor riesgo de CCR (estudios de prevención 2a). El riesgo parece ser mayor para el cáncer de recto.
- En la población de riesgo medio, la administración de AAS se asocia de forma consistente con la reducción de CCR, en especial tras ser utilizado durante 10 o más años (estudios de prevención 1a).
- La administración de AINE reduce el riesgo de CCR en población de riesgo medio y la recurrencia de adenomas colorrectales y CCR en la población de riesgo elevado (estudios de prevención 1a), pero incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales (estudios de prevención 1a).
- La administración de estatinas no tiene un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR (estudios de prevención 2a).
- El tratamiento hormonal no presenta ningún efecto protector en relación con el riesgo de CCR a largo plazo (estudios de prevención 1b).

CCR: cáncer colorrectal; AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

A B C D

Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

RECOMENDACIONES DE PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

- B** Se debería moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego.
- B** A pesar de los resultados poco concluyentes de que se dispone, sería aconsejable promover una dieta baja en grasas y rica en fibra, fruta y vegetales.
- B** Se debería promover una dieta rica en leche y productos lácteos.
- B** Se considera necesaria una ingesta adecuada de folato, calcio y vitamina D en la dieta, pero estos micronutrientes no deberían administrarse en forma de suplementos para la prevención del CCR.
- A** No se deben administrar suplementos de antioxidantes para la prevención del CCR.
- B** Se debería aconsejar la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad para prevenir el CCR.
- B** Se debería evitar el consumo de tabaco, así como moderar el consumo de alcohol para prevenir el CCR.
- B** No se debería administrar AAS ni AINE de manera sistemática para la prevención del CCR.
- A** No se debe administrar tratamiento hormonal para la prevención del CCR.

CCR: cáncer colorrectal; AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA DEL CÁNCER COLORRECTAL Y DEMORA EN EL DIAGNÓSTICO

- La rectorragia es una manifestación clínica asociada al CCR. El VPP de la rectorragia para CCR en población general es inferior al 1%, en las consultas de AP oscila entre el 2 y el 15%, y en las consultas de AE alcanza el 40% (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para adenomas colorrectales se estima del 3 al 8% en población general, del 7 al 12% en las consultas de AP y del 8 al 32% en las consultas de AE (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para CCR aumenta con la edad, el sexo masculino, el cambio del ritmo de las deposiciones (heces blandas y mayor número de deposiciones) o la presencia de sangre mezclada con las heces (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para CCR disminuye cuando se acompaña de síntomas anales (picor, escorzor, dolor anal), el cambio de ritmo deposicional consiste en un menor número de deposiciones o mayor consistencia de las heces, o la sangre cubre las heces (estudios de diagnóstico 2b).
- No existe una asociación entre el retraso diagnóstico y/o de tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CCR (estudios de diagnóstico 2a). Tampoco se ha observado una asociación cuando se analiza el estadio del CCR (estudios de diagnóstico 2a).

VVP: valor predictivo positivo.

RECOMENDACIONES ANTE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE CÁNCER COLORRECTAL

- Los individuos con síntomas y/o signos de alta sospecha de CCR deben ser evaluados con el fin de descartar la presencia de éste.
- Ante la presencia de síntomas relacionados con el tracto digestivo bajo, y siempre que sea aceptado por el paciente, se debería realizar un tacto rectal.
- A** En personas mayores de 50 años que presentan rectorragia y/o alta sospecha clínica de CCR se debe realizar una colonoscopia.
- B** Debería reducirse el retraso diagnóstico y/o de inicio de tratamiento del CCR para disminuir la incertidumbre y la ansiedad en el paciente.
- Los programas de diagnóstico rápido del cáncer, con circuitos de derivación preferentes, son un buen instrumento para asegurar que los pacientes con sospecha de CCR son atendidos en un período corto.
- Las personas deberían disponer de información sobre los síntomas y/o signos de sospecha de CCR.

CCR: cáncer colorrectal.

CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

Sangre oculta en heces

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la prueba de SOHg reduce la mortalidad por este cáncer (estudios de prevención 1a).
- La detección de SOHg anual es más eficaz que la bienal (estudios de prevención 1a).
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR se dispone de pruebas científicas indirectas que muestran que la sensibilidad de la prueba SOHi cuantitativa es superior a la SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, pero la especificidad es menor (estudios de prevención 1b).
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la participación con la prueba de SOHi cuantitativa es superior a la SOHg (estudios de prevención 1b).
- La efectividad de la detección de SOH en una sola muestra fecal obtenida en la consulta mediante tacto rectal es inferior a la detección de SOH con varias muestras (estudios de prevención 2b).
- La validez de las diferentes pruebas de SOHg es similar (estudios de diagnóstico 2a).
- Las pruebas SOHi cualitativas son más sensibles que las pruebas de SOHg, pero menos específicas (estudios de diagnóstico 2a).
- Las pruebas SOHi cuantitativas y con lectura automatizada permiten seleccionar el punto de corte asociado con el óptimo balance entre sensibilidad y especificidad (estudios de diagnóstico 2a).

Sigmoidoscopia

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la sigmoidoscopia detecta más cánceres y adenomas distales que la prueba de detección de SOH (estudios de prevención 1b). Se desconoce todavía si la sigmoidoscopia es eficaz en términos de reducción de la mortalidad.
- La sensibilidad para CCR se estima del 58-75% para las lesiones pequeñas y del 72-86% para neoplasias avanzadas (estudios de diagnóstico 1b).
- El riesgo de neoplasia proximal es más elevado cuando la sigmoidoscopia detecta un adenoma distal (estudios de diagnóstico 1a). El riesgo conferido por los pólipos hiperplásicos distales es controvertido, pero es inferior al de los adenomas (estudios de diagnóstico 1a).
- La sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años (estudios de 2a).
- Los profesionales de enfermería bien entrenados realizan correctamente y de forma segura la sigmoidoscopia (estudios de intervención 1a).

Sangre oculta en heces + sigmoidoscopia

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la estrategia combinada de detección de SOHg y sigmoidoscopia no ha demostrado ser más eficaz que la sigmoidoscopia sola (estudios de prevención 1b).

Enema opaco

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no hay pruebas científicas que indiquen de que el enema opaco sea eficaz (estudios de prevención 4).

(Continúa)

CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

(Continuación)

Colonoscopia

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no se dispone de ECA que demuestren la eficacia de la colonoscopia en términos de reducción de la mortalidad. Pruebas científicas indirectas muestran que la colonoscopia reduce la incidencia y la mortalidad del CCR (estudios de prevención 2b).
- La sensibilidad de la colonoscopia para adenomas ≥ 10 mm es del 98%, y para los de tamaño ≥ 5 mm del 97% (estudios de diagnóstico 1b).
- La colonoscopia ejerce un efecto protector durante un período superior a 10 años (estudios de historia natural 2b).

Colonoscopia por tomografía computarizada

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no se dispone de ECA que demuestren la eficacia de la colonografía TC en términos de reducción de la mortalidad. La colonografía TC presenta una tasa de detección de CCR y adenomas ≥ 10 mm similar a la colonoscopia (estudios de prevención 2a).
- La sensibilidad se estima del 90% para lesiones ≥ 10 mm y del 78-88% para lesiones ≥ 6 mm. La especificidad se estima del 86 y el 79-88% para las lesiones ≥ 10 y ≥ 6 mm, respectivamente (estudios de diagnóstico 1b).

Coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal

- El cribado del CCR es coste-efectivo, con independencia de la estrategia empleada (estudios de análisis económico 1a).
- En España, la estrategia de cribado más coste-efectiva podría ser la prueba de detección de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 euros por año de vida ajustado por calidad ganado (estudios de análisis económico 1b).

CCR: cáncer colorrectal; SOHi: sangre oculta en heces (inmunológico); SOHg: sangre en heces (guayaco); ECA: ensayos clínicos aleatorizados; TC: tomografía computarizada

RECOMENDACIONES DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

- A** La detección de SOH es una prueba eficaz que debe ser considerada en el cribado del CCR.
- B** En el contexto de un programa de cribado poblacional debería utilizarse una prueba de detección de SOHi cuantitativa con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos endoscópicos.
- B** En el contexto de un cribado oportunista debería utilizarse una prueba de detección de SOHi, aunque se podría ofrecer una prueba de detección de SOHg de sensibilidad alta.
- B** La sigmoidoscopia flexible es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado del CCR.
- A** La detección por sigmoidoscopia de un pólipo adenomatoso distal requiere la realización de una colonoscopia completa.
- B** La detección por sigmoidoscopia de un pólipo hiperplásico distal no requiere la realización de una colonoscopia completa.
- B** El intervalo entre sigmoidoscopias debería ser, por lo menos, de 5 años.
- B** La estrategia combinada de detección de SOHg y sigmoidoscopia flexible no debería ser considerada en el cribado del CCR.
- B** El enema opaco de doble contraste no debería considerarse en el cribado del CCR.
- B** La colonoscopia es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado del CCR.
- B** El intervalo entre colonoscopias debería ser, por lo menos, de 10 años.
- La colonoscopia se debe realizar bajo sedación, en condiciones de limpieza correcta, debe llegar hasta el ciego y con un tiempo de retirada \geq 6-8 min para considerarse completa y adecuada para aplicar los intervalos recomendados.
- B** La colonografía TC no debería ser considerada en el cribado del CRR mientras no se disponga de más evaluaciones sobre los beneficios, los costes y la aceptabilidad de esta nueva tecnología.

CCR: cáncer colorrectal; SOH: sangre oculta en heces; TC: tomografía computarizada.

RECOMENDACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL POBLACIONAL

- A** El cribado del CCR debe ofrecerse a todos los individuos sin factores de riesgo, a partir de los 50 años de edad.
- A** En nuestro medio y en consonancia con las directrices establecidas (Europa, España, comunidades autónomas) se debe realizar cribado poblacional de CCR con la prueba de detección de SOH en varones y mujeres de 50-74 años cada 2 años.
- B** La prueba de cribado en los programas poblacionales debería ser SOHi cuantitativa con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de colonoscopias.
- B** La elección de otras pruebas de cribado (SOHg anual o bienal, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada según la aceptabilidad y la disponibilidad de recursos, entre otros factores.
- Los individuos susceptibles del cribado de cáncer colorrectal deben estar informados del beneficio y el riesgo de las diferentes estrategias disponibles.
- Es necesario concienciar a la población, a los profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR.
- A** Los individuos pertenecientes a grupos de mayor riesgo deben ser identificados para que se puedan beneficiar de medidas de cribado y vigilancia específicas.

CCR: cáncer colorrectal; SOHi: sangre oculta en heces (inmunológico); SOHg: sangre en heces (guayaco).

CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

Poliposis adenomatosa familiar

- El diagnóstico clínico de PAF debe sospecharse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales, o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF (estudios de diagnóstico 1c).
- El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 10 o más adenomas colorrectales, en una o en sucesivas colonoscopias (estudios de diagnóstico 1c).
- La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF (estudios de diagnóstico 1c).
- El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en los familiares portadores de la mutación (análisis económico 1b).
- Las medidas de cribado en los pacientes con PAF reducen la incidencia y la mortalidad por CCR (estudios de prevención 2a).
- En la PAF clásica, los adenomas aparecen difusamente en todo el colon (estudios de historia natural 2c). En la PAF atenuada, los pólipos pueden aparecer exclusivamente en el colon derecho (estudios de historia natural 2c).
- La colonoscopia con cromosendoscopia mejora la detección de los pólipos adenomatosos (estudios de diagnóstico 1a).
- Los adenomas duodenales en estadios III y IV de Spigelman se asocian con un mayor riesgo de adenocarcinoma duodenal (estudios de pronóstico 1b).
- En la PAF clásica, las 2 opciones de tratamiento quirúrgico —la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, y la colectomía total con anastomosis ileorrectal— aportan ventajas e inconvenientes individuales (estudios de tratamiento 2a).
- La correlación genotipo-fenotipo puede ayudar en la elección de la técnica quirúrgica y el momento de su realización (estudios de tratamiento 2a).
- En la PAF atenuada, el menor número de adenomas permite, habitualmente, el tratamiento y el seguimiento endoscópico (estudios de tratamiento 2c).
- El tratamiento quirúrgico y endoscópico de los adenomas duodenales es controvertido.

Poliposis asociada al gen *MYH*

- La identificación de mutaciones germinales bialélicas en el gen *MYH* permite confirmar el diagnóstico de PAF (estudios de diagnóstico 1c).
- La mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presenta un fenotipo de poliposis atenuada (estudios de diagnóstico 1c).

Síndrome de Peutz-Jeghers

- La identificación de mutaciones en el gen *STK11* permite confirmar el diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers (estudios de diagnóstico 1c).
- Los pacientes afectados de síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo incrementado de cáncer en diversas localizaciones, entre los que destacan el de mama, colon, estómago y páncreas (estudios de prevalencia 2b).

Poliposis juvenil

- La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan *SMAD4* y *BMPRIA* (estudios de diagnóstico 1c).
- Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo incrementado de CCR, y cáncer gástrico y del intestino delgado (estudios de prevalencia 2b).

Síndrome poliposis hiperplásica

- El síndrome de poliposis hiperplásica es una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos, en especial en el colon derecho, con potencial de progresión a CCR (estudios de diagnóstico 1c).
- Los individuos con síndrome de poliposis hiperplásica tienen un riesgo aumentado de CCR (estudios de prevalencia 2b).

CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

RECOMENDACIONES DE CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

Poliposis adenomatosa familiar

- A** El análisis del gen *APC* debe considerarse para confirmar el diagnóstico de PAF y realizar el diagnóstico presintomático de los familiares con riesgo.
- Los pacientes con PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.
- El consejo genético debe contemplar la detección de mutaciones en el gen *APC* y las recomendaciones referentes al cribado y el tratamiento.
- A** En los individuos con riesgo de PAF clásica (portadores de mutaciones en el gen *APC* y pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal) se debe de realizar una sigmoidoscopia cada 1-2 años a partir de los 13-15 años y hasta los 40 años de edad, y cada 5 años hasta los 50-60 años de edad.
- A** En los individuos con riesgo de PAF atenuada debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectados.
- Una vez detectada la presencia de adenomas, debe realizarse una colonoscopia anual hasta la realización del tratamiento definitivo.
- B** En los pacientes con PAF debería realizarse una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad.
- B** Si se detectan adenomas duodenales en estadio I-II de Spigelman, la vigilancia endoscópica debería realizarse cada 2-3 años, mientras que en los estadios III-IV este intervalo debería ser menor (6-12 meses).
- B** El tratamiento de los pacientes con PAF clásica debe ser quirúrgico.
- C** La elección de la técnica quirúrgica (proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, o colectomía total con anastomosis ileorrectal) dependerá de la edad de diagnóstico de la PAF, su fenotipo y la historia familiar, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y los riesgos de cada una de ellas.
- C** En los pacientes con PAF atenuada, la elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos.
- B** En los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV de la clasificación de Spigelman, podría estar indicado realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica
- C** En los pacientes con adenomas duodenales en estadios I-III de la clasificación de Spigelman, el tratamiento debe ser endoscópico.
- C** En los pacientes con PAF se recomienda realizar un seguimiento endoscópico tras el tratamiento quirúrgico, con una periodicidad de 6-12 meses para aquellos con remanente rectal y de 3 años para los que tengan reservorio ileal.
- B** La administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF sólo podría considerarse como tratamiento adyuvante de la cirugía en pacientes con pólipos residuales, y nunca como alternativa a ésta, y que no presenten factores de riesgo cardiovascular.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, CRR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

(Continúa)

RECOMENDACIONES DE CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

Poliposis asociada al gen *MYH*

- A** En los individuos con riesgo de PAM (portadores de mutaciones bialélicas en el gen *MYH*) se debe realizar una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años.
- B** En los pacientes con PAM se debería realizar una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad.
- C** La elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos.

PAM: poliposis asociada al gen *MYH*.

Síndrome de Peutz-Jeghers

- B** Las medidas de cribado deberían incluir la exploración de los testículos, el tracto gastrointestinal (mediante endoscopia gastroduodenal, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía y la ultrasonografía endoscópica pancreática.

Poliposis juvenil

- B** Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-18 años de edad, y una endoscopia gastroduodenal y un estudio de intestino delgado con tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 1-2 años a partir de los 25 años de edad.

Síndrome de poliposis hiperplásica

- B** Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.
- B** La elección del tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos. En los casos en que sea necesario el tratamiento quirúrgico debe realizarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal.

CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Síndrome de Lynch

- Debe sospecharse el diagnóstico de síndrome de Lynch cuando un individuo cumple alguno de los criterios de Bethesda revisados (estudios de diagnóstico 3b).
- La inestabilidad de microsátélites y la pérdida de expresión de los genes reparadores del ADN se consideran marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch (estudios de diagnóstico 1c).
- El diagnóstico de síndrome de Lynch requiere la identificación de una mutación germinal en genes reparadores del ADN (estudios de diagnóstico 1c).
- El análisis de los genes reparadores del ADN permite confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch y realizar el diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo (estudios de diagnóstico 1c).
- El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en los miembros portadores de mutaciones (análisis económico 1b).
- Se consideran individuos con riesgo de síndrome de Lynch los portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN y los pertenecientes a familias que cumplen criterios clínicos y presentan datos moleculares de alteración del sistema de reparación –inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión proteínica en inmunohistoquímica– en los que no se ha logrado identificar la mutación causal (estudios de diagnóstico 1c).
- El cribado endoscópico en los individuos con riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch reducen la incidencia y mortalidad por CCR (estudios de prevención 2b). Este cribado es coste-efectivo (análisis económico 4).
- Los individuos con síndrome de Lynch y los familiares a riesgo tienen una mayor incidencia de neoplasias extracolónicas (estudios de historia natural 1b).
- La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio (estudios sobre prevención 4).
- No se dispone de información suficiente para apoyar la realización de tratamientos quirúrgicos en la prevención primaria del CCR en el síndrome de Lynch (estudios de prevención 4).
- Los pacientes con síndrome de Lynch tratados quirúrgicamente presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas (estudios de historia natural 2b).
- No se dispone de información suficiente para apoyar la realización de quimioprevención en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR ni para la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas (estudios de prevención 4).

Cáncer colorrectal familiar tipo X

- El CCR familiar tipo X engloba a los pacientes que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Amsterdam pero que no muestran alteración del sistema de reparación del ADN (estudios de diagnóstico 3b).
- Los individuos que pertenecen a familias afectadas de CCR familiar tipo X presentan menor riesgo de desarrollar CCR y neoplasias extracolónicas (estudios de historia natural 2c).

CCR: cáncer colorrectal.

RECOMENDACIONES DE CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Síndrome de Lynch

- B** En los pacientes que cumplen algún criterio de Bethesda revisado se debería investigar la presencia de inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión de la proteínas reparadoras en el tumor.
 - B** En los casos que se demuestre inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión proteínica estaría indicado efectuar el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.
 - A** El análisis mutacional de los genes reparadores del ADN debe considerarse para confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch.
 - A** El análisis mutacional de los genes reparadores del ADN debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.
 - Los pacientes portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN o con sospecha clínica de síndrome de Lynch y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.
 - A** En los individuos con riesgo de síndrome de Lynch debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven (lo primero que ocurra).
 - El cribado de las neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch debería individualizarse en función de la predisposición familiar para una determinada neoplasia.
 - C** En las mujeres con riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch se debería valorar el cribado del cáncer de endometrio mediante ultrasonografía transvaginal y/o aspirado/biopsia endometrial con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad.
 - C** En individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch y cáncer gástrico asociado debería valorarse la realización de una gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
 - C** En individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch y neoplasias urinarias asociadas debería valorarse la realización de una ultrasonografía y una citología urinaria cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
 - C** En pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch que desarrollan un CCR se debería valorar la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía total) como prevención de neoplasias metacrónicas.
 - C** En mujeres portadoras de mutaciones en los genes causantes del síndrome de Lynch puede considerarse la realización de cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico mediante histerectomía y ooforectomía bilateral.
 - C** En los pacientes con síndrome de Lynch debería realizarse un seguimiento endoscópico tras la resección del CCR, con una periodicidad de 1-3 años en función de la edad del paciente, la presencia de enfermedades asociadas y el tipo de resección efectuada.
 - B** En pacientes con síndrome de Lynch no debería efectuarse quimiopprofilaxis para la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR.
 - B** En pacientes con síndrome de Lynch no debería efectuarse quimiopprofilaxis para la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch.
- CCR: cáncer colorrectal.

Cáncer colorrectal familiar tipo X

- C** En los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X debería ofrecerse cribado endoscópico cada 3 años a partir de los 35 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.
 - B** En el CCR familiar tipo X no se debería realizar cribado de neoplasias extracolónicas.
- CCR: cáncer colorrectal.

CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

- La existencia de familiares de primer grado (padres y hermanos) afectados de CCR incrementa el riesgo de CCR (estudios de etiología 2a). El riesgo es mayor cuando el familiar afectado es un hermano que cuando es el progenitor (estudios de etiología 2a).
- La existencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectados de CCR también se ha asociado un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia (estudios de etiología 2a).
- El antecedente familiar de cáncer de colon comporta un mayor riesgo que el de cáncer de recto (estudios de etiología 2a).
- Los individuos con historia familiar de adenoma colorrectal tienen un mayor riesgo de CCR (estudios de etiología 2a).
- El riesgo de CCR en individuos con familiares de primer grado afectados decrece con la edad (estudios de etiología 2a). A la edad de 70 años, este riesgo todavía es superior al de la población sin familiares afectos (estudios de etiología 2a).
- La vigilancia endoscópica reduce la incidencia y la mortalidad del CCR en individuos con historia familiar de CCR (estudios de prevención 4).

CCR: cáncer colorrectal.

RECOMENDACIONES SOBRE EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

- ✓ La historia clínica de cualquier individuo debe recoger la eventual presencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales en dos o tres generaciones.
- ✓ El número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR determinará la estrategia de cribado que se seguirá.
- B** Los individuos con historia familiar de CCR deberían iniciar el cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.

CCR: cáncer colorrectal.

VIGILANCIA EN LOS ADENOMAS COLORRECTALES

- Los pólipos neoplásicos incluyen los adenomas, y los no neoplásicos los pólipos hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos.
- La mayoría de los pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%) (estudios de prevalencia 1b).
- El adenoma con displasia de alto grado (antiguamente denominado carcinoma in situ) se considera una neoplasia sin capacidad de diseminación. Cuando las áreas de transformación carcinomatosa se extienden a la capa submucosa se considera un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación (estudios de historia natural 2c).
- La mayoría de CCR se inician a partir de un adenoma y, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, esta lesión debería ser considerada premaligna (estudios de historia natural 2c).
- La presencia de displasia de alto grado se asocia con el tamaño de la lesión, la proporción de componente veloso y la edad del paciente (estudios de pronóstico 1b).
- La colonoscopia es el método de elección para el diagnóstico (estudios de diagnóstico 1b) y el tratamiento (estudios de tratamiento 1c) de los pólipos colorrectales.
- En los pacientes con un adenoma colorrectal con displasia de bajo o alto grado, o carcinoma no invasivo (carcinoma in situ, pTis), la polipectomía endoscópica se considera el tratamiento definitivo (estudios de tratamiento 1c).
- En los pacientes con un adenoma colorrectal con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) se considera que la polipectomía endoscópica es el tratamiento definitivo cuando la resección es completa y en bloque, y se cumplen todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y ausencia de invasión vascular y linfática (estudios de tratamiento 1c).
- En adenomas sésiles de gran tamaño y con una base de implantación amplia el tratamiento inicial ha de ser la resección quirúrgica (estudios de tratamiento 1c).
- La vigilancia pospolipectomía permite la detección tanto de lesiones residuales o sincrónicas que pasaron desapercibidas en la exploración basal como de lesiones metacrónicas (estudios de prevalencia 1b).
- Una dieta baja en grasas (estudios de etiología 1b), la ingesta de fibra (estudios de prevención 1b), los suplementos de folatos (estudios de prevención 1a) y los antioxidantes (estudios de etiología 1a) no se asocian con una reducción de la recurrencia de adenomas colorrectales.
- La ingesta de frutas y vegetales (estudios de prevención 3b), y el calcio (estudios de prevención 1a), pueden tener un efecto protector en la recurrencia de adenomas colorrectales.
- El ácido acetilsalicílico (estudios de prevención 1a) y los AINE reducen la recurrencia de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1a). Los AINE pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, gastrointestinales y renales (estudios de prevención 1a).

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CCR: cáncer colorrectal.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

- ✓ Las estrategias de cribado deben ir dirigidas a detectar de forma temprana los adenomas avanzados (lesiones ≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado).
- A** Todos los pólipos identificados durante la endoscopia deben ser resecados, ya sea mediante polipectomía endoscópica o quirúrgica.
- B** En los pacientes con un adenoma con displasia de bajo o alto grado, o carcinoma no invasivo (carcinoma in situ, pTis) debería realizarse una polipectomía endoscópica.
- B** En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) debería realizarse una polipectomía endoscópica y confirmar que la resección ha sido completa y en bloque, y que no hay invasión del margen de resección, que se trata de un carcinoma bien o moderadamente diferenciado y que no hay invasión linfática ni vascular.
- B** En pacientes con un adenoma sésil de gran tamaño y con una base de implantación amplia se debería valorar individualmente la conveniencia de efectuar una resección quirúrgica como tratamiento inicial de la lesión.
- ✓ La vigilancia endoscópica tras la polipectomía debe efectuarse de acuerdo con los hallazgos de la exploración basal.
- ✓ Ante una colonoscopia incompleta y/o preparación inadecuada, los pacientes deberían ser reexaminados.
- B** Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración se considera normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en el cribado poblacional transcurridos 10 años.
- B** Los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica deberían ser reexaminados en un período de 3 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** Los pacientes con un adenoma sésil grande en los que se realiza una resección endoscópica fragmentada deben ser reexaminados en un período de 3-6 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** En los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración debería realizarse una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar.
- B** En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado), la primera colonoscopia de vigilancia debe efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en los que tienen 1 o 2 adenomas tubulares pequeños (< 10 mm), ésta puede demorarse hasta los 5 o 10 años.
- ✓ El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de éstos).
- C** Debería promoverse una dieta baja en grasas y rica en fibra, fruta, vegetales y calcio.
- B** No se deben administrar AAS ni AINE de forma sistemática para prevenir la recurrencia de adenomas colorrectales, aunque podría estar justificado en algunos individuos con un riesgo elevado de CCR y en aquellos en los que el riesgo de efectos adversos asociado al tratamiento sea bajo.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CCR: cáncer colorrectal.

VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un riesgo aumentado de desarrollar CCR (estudios de prevalencia 1a). En estudios recientes se indica que la tendencia del riesgo ha ido disminuyendo en los últimos años (estudios de prevalencia 1a).
- El riesgo de CCR en la enfermedad inflamatoria intestinal aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria, la presencia de historia familiar de esta neoplasia y el antecedente de pseudopólipos postinflamación (estudios de prevalencia 1a).
- No hay estudios que proporcionen pruebas científicas inequívocas a favor de la vigilancia endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (estudios de prevalencia 1a).
- La cromoendoscopia combinada con la endoscopia de magnificación favorece la detección temprana de neoplasias intraepiteliales y displasia al permitir la toma dirigida de biopsias (estudios de diagnóstico 1b).
- El diagnóstico temprano de la displasia es, por el momento, el mejor marcador de riesgo de CCR en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (estudios de historia natural 2c).
- En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento de las lesiones precancerosas mediante polipectomía endoscópica y, en ocasiones, cirugía es eficaz para la prevención del CCR (estudios de tratamiento 1a).
- Los pacientes con inflamación crónica persistente presentan riesgo de aparición de displasias en la mucosa de la anastomosis ileoanal (estudios de historia natural 2b)
- La administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalacina) se asocia con una disminución de incidencia de CCR y de la variable conjunta CCR y displasia (estudios de tratamiento 3a).
- La administración de folatos se asocia con una disminución de incidencia de displasia y CCR no significativa (estudios de tratamiento 3a).
- La administración de ácido ursodesoxicólico se asocia con una disminución de la incidencia de CCR en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y colangitis esclerosante primaria asociada (estudios de tratamiento 1b).

CCR: cáncer colorrectal.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA EN LA COLITIS ULCEROSA

- B** A los pacientes con pancolitis se debería realizar una colonoscopia tras 8-10 años de inicio de los síntomas, y a los pacientes con colitis izquierda, tras 15 años de inicio de los síntomas.
- B** En pacientes con colitis extensa debería efectuarse una colonoscopia cada 2 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 1-2 años durante la tercera década, y anual durante la cuarta década.
- B** En los pacientes con colangitis esclerosante primaria (incluidos lo que reciben un trasplante hepático) debería efectuarse una colonoscopia anual a partir del momento del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- B** Siempre que sea posible debería realizarse la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia, sola o combinada con técnicas de magnificación.
- En caso contrario, deben obtenerse 4 biopsias (una por cuadrante) cada 10 cm de manera sistemática durante la colonoscopia, así como de cualquier área de mucosa anómala.
- B** En los pacientes en los que se detecte displasia de alto grado en mucosa plana, displasia de bajo grado multifocal en mucosa plana, o displasia en una lesión sobreelevada que no se asemeja a adenoma, debería efectuarse una proctocolectomía total.
- C** En los pacientes con displasia de bajo grado unifocal en mucosa plana debe valorarse la realización de una proctocolectomía total. Si ésta no se lleva a cabo, es necesario realizar un seguimiento intensivo mediante colonoscopia y toma de biopsias a los 3-6 meses.
- B** De manera individualizada, en pacientes con displasia en una lesión sobreelevada “semejante a adenoma” sin otras áreas de displasia en mucosa plana debería valorarse el tratamiento mediante polipectomía endoscópica, con toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un período ≤ 3 meses, y posterior seguimiento intensivo cada 6 meses.
- A** Los pacientes con displasia indeterminada deben ser reexaminados mediante colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio.
- El tratamiento y el seguimiento de los adenomas esporádicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no se diferencia del propuesto para estas lesiones en pacientes sin esta enfermedad.
- En los pacientes en los que se ha efectuado una proctocolectomía con anastomosis ileoanal se recomienda realizar vigilancia endoscopia con toma de biopsias cada 2-3 años. La aparición de displasia de bajo grado obliga a acortar dicho intervalo.
- En los pacientes con displasia de alto grado o persistencia de displasia de bajo grado está indicado efectuar mucosectomía o ablación con láser.
- C** La administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalacina) puede ser útil para la prevención del CCR y debería ser considerada en todos los pacientes con colitis ulcerosa.
- C** En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal puede ser útil administrar folatos para la prevención del CCR.
- B** En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y colangitis esclerosante primaria asociada debería administrarse ácido ursodesoxicólico para la prevención del CCR.

CCR: cáncer colorrectal.

1 Introducción

1.1. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. En España es la tercera causa de cáncer en varones, por detrás del de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama. Se estima que aproximadamente cada año en nuestro país se diagnostican alrededor de 22.000 nuevos casos de CCR y casi el 50% de ellos fallece debido a esta enfermedad.

En las últimas décadas hemos asistido a un avance muy significativo en el conocimiento de los mecanismos que participan en el desarrollo y la progresión del CCR. Este avance abarca desde la identificación de diversos factores genéticos o moleculares implicados en la fisiopatología de esta neoplasia hasta la caracterización de múltiples aspectos epidemiológicos involucrados en su génesis. En concreto, la identificación de los genes causantes de las formas hereditarias de CCR, la demostración del potencial premaligno del adenoma colorrectal y el establecimiento de la ciclooxigenasa 2 como diana terapéutica de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han dado pie a diversas estrategias preventivas que pueden contribuir decididamente a disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR. En la actualidad se dispone de suficientes pruebas científicas para fundamentar la implementación de algunas de estas medidas en nuestro medio.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La elaboración y posterior actualización de esta guía de práctica clínica (GPC) de prevención del CCR se justifica fundamentalmente por la elevada incidencia y morbimortalidad de esta neoplasia en nuestro medio, y por el hecho que el CCR es una enfermedad que reúne todas las condiciones requeridas para considerarla susceptible de prevención, ya sea primaria, secundaria o terciaria, tanto en la población de riesgo medio como en la de riesgo incrementado.

En la primera versión de esta GPC se evaluaron las pruebas científicas disponibles y se establecieron unas recomendaciones adaptadas a nuestro medio. En esta actualización se han incluido las nuevas pruebas científicas y se han puesto al día las recomendaciones, haciendo especial énfasis, por su trascendencia, en el cribado del CCR en la población de riesgo medio.

La implantación del cribado del CCR en nuestro medio es todavía escasa y está condicionada por la baja aceptación de las recomendaciones por parte de los profesionales implicados, las autoridades sanitarias y los propios usuarios. Sin embargo, cada vez hay un mayor

consenso acerca de la necesidad de avanzar hacia la implantación de las recomendaciones de cribado poblacional del CCR, aunque hoy por hoy se realiza de manera descoordinada y más lenta de lo deseable.

La prevención del CCR constituye un campo de interés común a numerosas especialidades médicas, tanto de atención primaria (AP) como de atención especializada (AE) (gastroenterología, cirugía, oncología médica, oncología radioterápica, genética, epidemiología, salud pública, entre otras). Este hecho apoya la necesidad de disponer de un instrumento de trabajo actualizado común que permita aunar esfuerzos con el fin de favorecer la atención integral al paciente y economizar recursos sanitarios. En este sentido, la implementación de esta GPC quiere propiciar una coordinación más adecuada entre los diferentes ámbitos asistenciales, reservando un papel importante para la AP. Así, desde AP deben difundirse las medidas de prevención primaria y apoyar las actuaciones de cribado en la población de riesgo medio. Por otra parte, aunque la atención a los pacientes con formas hereditarias de CCR debe corresponder a los centros de referencia, la identificación de los posibles individuos afectados mediante la realización de una correcta historia familiar es un elemento clave en las consultas de AP. Por último, la vigilancia de los pacientes que ya han desarrollado enfermedad colorrectal posiblemente también pueda dejar de ser un terreno exclusivo de la AE y compartirse con la AP, en función de la complejidad del tratamiento y las cargas de trabajo de las distintas áreas sanitarias. En definitiva, esta guía pretende homogeneizar y poner al día los criterios de actuación entre los diferentes profesionales y crear un clima fluido de comunicación y entendimiento entre ellos.

Asimismo, tanto los pacientes con CCR y sus familiares como los profesionales de la salud, los políticos, los gestores sanitarios y, en definitiva, la sociedad en general deben tener acceso a instrumentos que permiten contrastar la calidad asistencial y su eficiencia. Este hecho también justifica la elaboración y actualización de una GPC basada en las pruebas científicas disponibles y con recomendaciones adaptadas a nuestro propio entorno.

1.3. OBJETIVOS

La finalidad de esta GPC es proporcionar unas recomendaciones para la prevención del CCR, tanto en el ámbito de la AP como de la AE. Su objetivo principal es dar a conocer las medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria de las que se dispone en la actualidad con el fin de disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR en nuestro medio.

El ámbito de actuación de esta GPC abarca tanto la población de riesgo medio para el desarrollo de CCR (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales) como los grupos con un mayor riesgo, ya sea debido a circunstancias personales (antecedente de adenomas colorrectales o enfermedad inflamatoria intestinal) o familiares (antecedentes de CCR, adenoma, poliposis adenomatosa familiar o CCR hereditario no asociado a poliposis). Asimismo, y a modo de recordatorio, se señalan los síntomas y signos que deben alertar acerca de la eventual presencia de un CCR. En esta GPC no se abordan el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CCR.

ASPECTOS QUE TRATA ESTA GUÍA

Esta guía hace recomendaciones sobre los siguientes aspectos:

- Prevención primaria.
- Poblaciones de riesgo para el desarrollo del CCR.
- Cribado del CCR en la población de riesgo medio.
- Cribado en las poliposis colorrectales.
- Cribado en el cáncer hereditario no asociado a poliposis.
- Cribado en el CCR familiar.
- Vigilancia de los adenomas colorrectales.
- Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las preguntas a las que responde esta guía están especificadas al inicio del correspondiente capítulo.

1.4. ACTUALIZACIÓN

En la actualización de esta guía, las preguntas se han reformulado de forma explícita, siguiendo el modelo PICO (Paciente, Intervención, Comparación y resultado [*Outcome*])¹. Se ha revisado la literatura científica disponible desde el año 2004 hasta octubre de 2008, siguiendo las estrategias de búsqueda incluidas en el anexo 1.

En esta actualización se ha mantenido la estructura original de la guía y se ha profundizado en algunos temas no tratados previamente. Por ejemplo, se han incluido nuevos apartados referentes a enfermedades de reciente descripción, como la poliposis asociada al gen *MYH* (PAM) o el CCR familiar tipo X, así como otros síndromes hereditarios menos prevalentes que no fueron incluidos en la primera edición. Además, se han actualizado las estrategias de identificación del síndrome de Lynch y las medidas de vigilancia tras el tratamiento endoscópico de los adenomas colorrectales. Por último, sobre la base de la información aparecida en los últimos años y las conclusiones de diversas reuniones de consenso nacionales e internacionales se han actualizado las recomendaciones para el cribado del CCR en la población

de riesgo medio, así como las posibilidades de implementación en nuestro entorno.

La guía se revisará en el año 2012, o con anterioridad si fuera necesario debido a la aparición de información importante. Cualquier modificación relevante durante este período quedará reflejada en el formato electrónico.

1.5. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer los niveles de evidencia y los grados de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas en esta GPC (anexo 2) se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html#notes>). En el anexo 2 se presenta una adaptación de esta propuesta.

Tal como ya comentamos en la primera versión de esta guía, nuestro grupo de trabajo se está adaptando a los cambios en el campo de la metodología de la elaboración de GPC. En concreto, hemos introducido algunos de los criterios propuestos en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)^{2,3}. Este sistema se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos, y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. En este sentido, para llevar a cabo los juicios acerca de la fuerza de las recomendaciones, a diferencia de la versión previa, hemos considerado, además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los costes, y los valores y preferencias de las personas. Asimismo, no se han formulado ni graduado recomendaciones en los apartados donde no era necesario (p. ej., en la etiología) y, en estos casos, únicamente se describe la calidad de las pruebas científicas.

2 Epidemiología del cáncer colorrectal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cuál es la incidencia del cáncer colorrectal en nuestro entorno?
- ¿Cuál es la mortalidad del cáncer colorrectal en nuestro entorno?
- ¿Cuál es la supervivencia del cáncer colorrectal en nuestro entorno?

El CCR ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, esta neoplasia ocupa el primer lugar⁴. El CCR ha pasado a ser el tercer cáncer más frecuente en varones, por detrás del de próstata y pulmón. En mujeres continúa siendo el segundo cáncer más frecuente después del de mama. En comparación con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR (tabla 1).

Registros de cáncer y registros de mortalidad

Se estima que la incidencia de CCR en España en el año 2002 fue de 21.964 casos nuevos (tabla 1). En la tabla 2 se presenta el número de casos notificados por los diferentes registros de cáncer poblacionales disponibles en España, y las tasas ajustadas. La incidencia del cáncer de colon es 3 veces superior a la de recto, aunque las cifras de cáncer de colon y recto varían ampliamente entre los diferentes registros⁴.

Registros de cáncer

Tabla 1. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer colorrectal en los países de la Unión Europea en el año 2002

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a
Alemania	31.756	45,5	14.396	19,9	32.053	33,1	16.467	15,7
Austria	2.713	42,1	1.325	20,1	2.451	27,8	1.325	13,9
Bélgica	3.304	37,0	1.732	18,7	3.130	26,8	1.764	14,1
Dinamarca	1.828	41,0	1.058	23,3	1.800	33,0	1.114	19,2
España	12.418	36,8	6.553	18,5	9.546	22,5	5.206	11,3
Finlandia	1.031	25,5	477	11,5	1.146	21,1	573	9,8
Francia	19.229	40,8	9.078	18,2	15.718	25,9	8.019	11,8
Grecia	1.937	19,4	1.025	9,7	1.832	15,6	1.006	8,0
Holanda	4.940	40,9	2.329	18,9	4.582	30,8	2.313	14,4
Irlanda	1.075	43,1	591	23,6	813	27,0	433	13,7
Italia	20.457	39,3	9.061	16,5	17.276	26,6	7.909	10,9
Luxemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,8	66	13,4
Portugal	2.826	36,0	1.643	20,0	2.158	21,1	1.307	11,9
Reino Unido	19.407	39,2	8.912	17,5	16.562	26,5	8.278	12,4
Suecia	2.761	33,4	1.273	14,9	2.634	26,2	1.209	11,1

^aTasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: Globocan 2002 (<http://www-dep.iarc.fr/>)

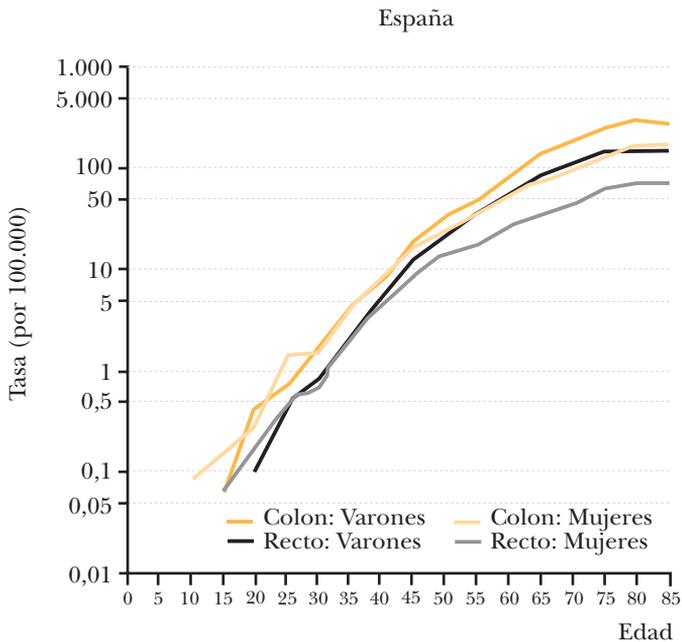
Tabla 2. Incidencia de cáncer de colon y recto en España en el año 2002 (varones y mujeres)

	Varones				Mujeres			
	Cáncer de colon		Cáncer de recto		Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	Casos	Tasa ajustada ^a						
Albacete	203	14,5	152	11,1	193	11,9	73	4,6
Asturias	1.299	23,3	695	13,1	944	12,9	414	5,7
País Vasco	2.026	27,0	1268	17,3	1386	14,0	704	7,5
Islas Canarias	913	19,2	525	11,1	828	14,2	378	6,8
Cuenca	205	17,4	131	10,4	170	12,8	73	5,7
Girona	747	28,6	363	14,8	558	18,6	221	7,3
Granada	608	18,2	368	11,1	521	13,0	240	6,4
Murcia	1.007	23,0	660	15,2	886	16,3	398	7,6
Navarra	589	22,6	419	16,3	469	14,3	233	7,3
Tarragona	607	26,6	318	14,4	478	17,6	196	7,8
Zaragoza	745	17,9	471	11,3	590	11,5	352	7,0

^aTasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

Fuente: Cancer Incidence in Five Continents, IARC⁴ (<http://www-dep.iarc.fr/>). La mayoría de los registros entre 1998 y 2002.

Figura 1. Incidencia de cáncer de colon y recto en España en el año 2002 (varones y mujeres).



Tasas específicas por edad.

Fuente: Cancer Incidence in Five Continents, IARC⁴ (<http://www-dep.iarc.fr/>). La mayoría de los registros entre 1998 y 2002.

Estos registros, al igual que los de la mayoría de países occidentales, muestran una tendencia al aumento. En nuestro contexto, esta tendencia al aumento no es homogénea en todos los registros, aunque se observa que el crecimiento es más marcado en varones que en mujeres⁵. El progresivo envejecimiento de la población influye de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados en este tumor⁵.

La incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años. Las tasas específicas en el ámbito nacional se presentan en la figura 1.

Registros de
cáncer

La distribución anatómica del CCR varía en las series estudiadas. En un estudio realizado en nuestro medio se muestra que la mayoría de los tumores se localiza en el recto (37%) y el sigma (31%), y con menos frecuencia en el colon ascendente (9%), el ciego (8%), el colon descendente (5%), el colon transversal (4%), el ángulo hepático (4%) y el ángulo esplénico (2%)⁶.

Estudios de
prevalencia (2b)

La mayoría de los tumores son esporádicos, mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea poliposis adenomatosa familiar (PAF) (menos del 1%) o síndrome de Lynch (2-5%). Sin embargo, se estima que en un 15-20% adicional de casos puede haber un componente hereditario aún no bien establecido⁶.

Estudios de
prevalencia (2a)

En España, en el año 2006 ocurrieron 7.903 muertes por CCR en varones y 5.490 en mujeres, lo que representa un 12,4% de las muertes por cáncer en varones y el 9,6% en mujeres. En la tabla 3 se presentan las tasas de mortalidad y los datos relacionados. En la figura 2 se expone la evolución de la mortalidad por CCR durante el período 1975-2006. En los últimos años, la mortalidad por CCR muestra una tendencia a la

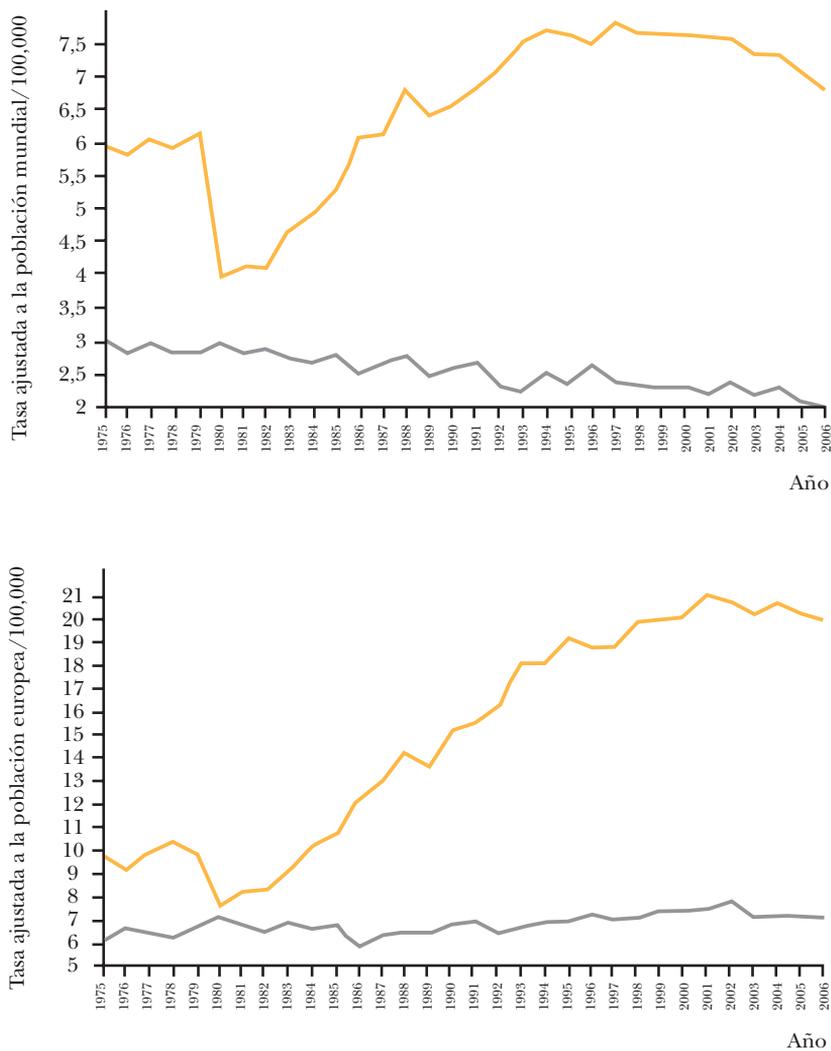
Registros de
mortalidad

Tabla 3. Mortalidad por cáncer de colon y de recto en España en el año 2006 (varones y mujeres)

	Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Número de muertes	5.633	4.279	1.952	1.211
Edad media en la muerte	71,4	72,7	70,6	71,9
Tasa cruda	26,18	19,26	9,07	5,45
Tasa ajustada a la población mundial	12,62	6,77	4,58	2,04
Tasa ajustada a la población europea	20,04	10,85	7,12	3,18
Mortalidad proporcional según el número de defunciones	9,2%	7,21%	3,2%	2,39%

Fuente: Cáncer en cifras. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (<http://193.146.50.130/morta/>).

Figura 2. Evolución de las tasas ajustada de mortalidad por cáncer de colon y de recto en España durante el periodo 1975-2006 (varones y mujeres).



Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes. Colon, línea naranja; recto, línea gris.

Fuente: Cáncer en cifras. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

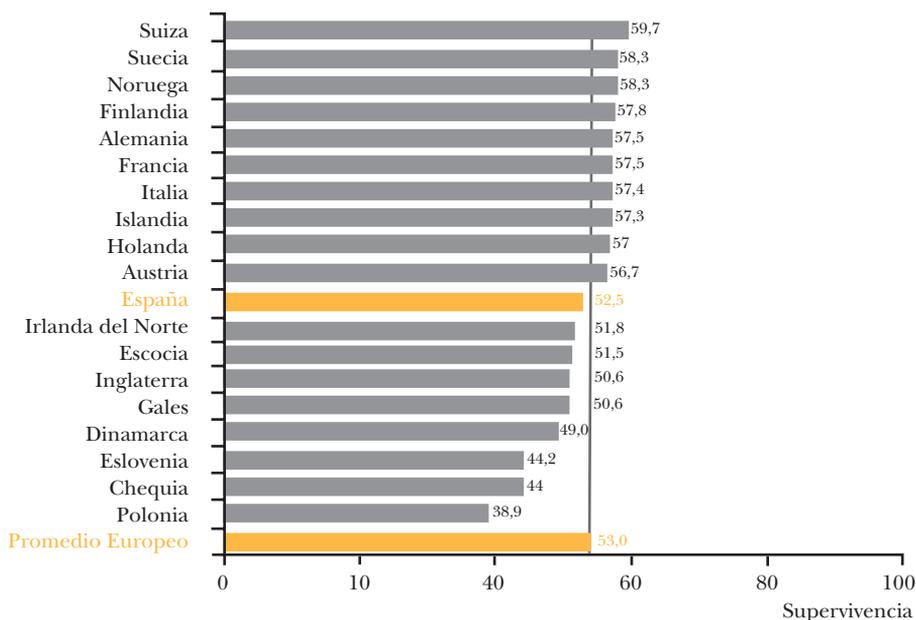
<http://193.146.50.130/morta/consulta.php>

disminución, tanto por lo que respecta al cáncer de colon como al de recto, y tanto en varones como en mujeres. Esta tendencia observada en España a partir de 1995 podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del CCR⁷.

Los resultados del EUROCARE-4 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para los pacientes adultos (> 15 años) diagnosticados ente 1995-1999 y seguidos hasta el año 2003 presenta marcadas diferencias entre la población europea (fig. 3). La supervivencia media en España es del 52,5% y se sitúa por debajo de la media europea (54%)⁸. Los resultados de los diferentes estudios EUROCARE, en los que se analizan los períodos 1980-1985, 1990-1994 y 1995-1999 muestran que la supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado en los últimos años⁸. En España, no obstante, la supervivencia en los últimos 3 períodos estudiados no muestra un aumento

Estudios de prevalencia (2b)

Figura 3. Supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal (varones y mujeres).



Resultados expresados en porcentaje de supervivencia a 5 años. Período de diagnóstico entre 1995 y 1999 y seguimiento hasta 2003. Fuente: EUROCARE-4⁸.

significativo. Sin embargo, estos datos son orientativos, puesto que en EUROCARE sólo participan 8 registros de tumores que cubren el 16% de la población española. Además, en el análisis de supervivencia no se tienen en cuenta el sexo, la histología o el estadio del tumor.

Estudios de prevalencia (2b)

El análisis de la supervivencia en los pacientes diagnosticados en el período 2000-2002 a partir de los datos provenientes de los registros que participan en el estudio EUROCARE-4 muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para el CCR en España es del 61,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 57,7-65,5), situándose por encima de la media europea, que es del 56,2% (IC del 95%, 55,3-57,2) y más baja que la de Estados Unidos, que se estima en un 65,5% (IC del 95%, 64,9-66,1)⁹.

Estudios de prevalencia (2a)

La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a los 5 años es del 95-100%, el 70-85%, el 50-70% y el 5-15%, respectivamente¹⁰.

EVIDENCIAS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

- En España, en el año 2002 se diagnosticaron 22.000 nuevos casos de CCR, con una tasa ajustada de 36,87/100.000 habitantes en varones y 22,5/100.000 habitantes en mujeres. Las tasas incrementan de forma notoria a partir de los 50 años. La incidencia de CCR presenta una tendencia al aumento (registros de cáncer).
- La mayoría de los cánceres son esporádicos, mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias (estudios de prevalencia 2a).
- En España, en el año 2006 se produjeron 13.393 muertes por CCR. Las tasas de mortalidad por cáncer de colon fueron del 12,62/100.000 habitantes en varones y 6,77/100.000 habitantes en mujeres, y por cáncer de recto de 4,58/100.000 habitantes en varones y 2,04/100.000 habitantes en mujeres. La mortalidad por CCR presenta una tendencia a la disminución (registros de mortalidad).
- El estudio EUROCARE-4 sitúa la supervivencia media del CCR en España en el 61,5%, por encima de la media europea (56,2%) (estudios de prevalencia 2b).

3 Prevención primaria

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- En la población de riesgo medio, ¿modifican determinadas dietas, alimentos y/o nutrientes el riesgo de cáncer colorrectal?
- En la población de riesgo medio, ¿disminuye el riesgo de cáncer colorrectal con la administración de antioxidantes?
- En la población de riesgo medio, ¿modifican los estilos de vida el riesgo de cáncer colorrectal?
- En la población de riesgo medio, ¿reduce la quimioprevención el riesgo de cáncer colorrectal?

Se ha señalado que diversas intervenciones de prevención primaria (dieta, estilo de vida, antioxidantes y/o quimioprevención) pueden incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas —lesión precursora en la mayoría de los casos—, durante el crecimiento de éstos y/o en el proceso de transformación a carcinoma.

3.1. DIETA

Las primeras pruebas que documentan la asociación entre dieta y CCR provienen de los estudios observacionales que mostraron importantes diferencias en la incidencia de esta neoplasia entre distintas áreas geográficas (mayor incidencia en los países occidentales y en países con mayor desarrollo económico) y un aumento del riesgo en inmigrantes procedentes de zonas con baja incidencia de CCR, que llega a ser similar al de las sociedades de acogida. Sin embargo, a pesar de la constatación de estos hechos desde hace décadas, aún no ha sido posible determinar de manera precisa qué alimentos o nutrientes son los principales causantes de ello.

3.1.1. MACRONUTRIENTES

La ingesta excesiva de los diferentes macronutrientes que componen la dieta puede contribuir a un incremento del riesgo de CCR. No obstante, los estudios presentan limitaciones, dado que es difícil aislar los diferentes componentes de la dieta. Además, se desconoce si el tipo de alimento contribuye de manera independiente al riesgo de CCR o si éste guarda relación con la ingesta excesiva de los diversos macronutrientes presentes en la dieta¹¹.

3.1.1.1. Grasas

Los estudios observacionales presentan resultados contradictorios sobre el efecto de la dieta baja en grasa en el riesgo de CCR. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) Women's Health Initiative (WHI) (48.835 mujeres posmenopáusicas de 50-75 años, seleccionadas entre 1993 y 1998) no ha mostrado que una dieta baja en grasas reduzca el riesgo de CCR tras un período de 8 años de seguimiento¹².

Estudios de
prevención (1b)

Estudios de prevención (1b)

En población de riesgo elevado, el ECA Polyp Prevention Trial^{13,14} (2.079 varones y mujeres mayores de 35 años con antecedentes de adenomas colorrectales) no ha mostrado que una dieta baja en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique la tasa de recurrencia de adenomas colorrectales tras un período de 8 años de seguimiento (riesgo relativo [RR] = 0,98; IC del 95%, 0,88-1,09) (véase el apartado: Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales). Sin embargo, el diseño del estudio no permite concluir definitivamente que los cambios en la dieta sean inefectivos para reducir el riesgo de CCR¹⁴.

Estudios de prevención (2a)

3.1.1.2. Carne

Los estudios observacionales presentan resultados contradictorios sobre el efecto de la carne roja como factor de CCR. Sin embargo, los diversos metaanálisis disponibles muestran que el consumo de carne roja y carne procesada puede incrementar el riesgo de CCR¹⁵⁻¹⁷. La revisión más reciente, que incluye 15 estudios de cohortes sobre el consumo de carne roja (7.367 casos) y 14 estudios observacionales sobre carne procesada (7.903 casos) publicados hasta 2006, muestra un RR de 1,28 (IC del 95%, 1,15-1,42) para la carne roja y de 1,20 (IC del 95%, 1,11-1,31) para la carne procesada¹⁸. En otra revisión se había mostrado una mayor asociación con la carne procesada que con la roja¹⁷. El consumo de carne roja y procesada se asocia de manera positiva tanto con el riesgo de cáncer de colon como de recto, aunque la asociación con carne roja es mayor para el de recto¹⁸.

Se ha señalado que diversos productos de la pirólisis, como las aminas heterocíclicas, los hidratos de carbono aromáticos policíclicos y los compuestos nitrosos, que se forman cuando la carne es cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego, pueden incrementar el riesgo de CCR, en especial en personas genéticamente predispuestas a transformar estos componentes en productos intermedios más activos. Esta predisposición genética también podría influir en el riesgo asociado con la ingesta de carne roja o procesada^{19,20}.

Estudios de prevención (2a)

3.1.1.3. Fibra, vegetales y frutas

En diversos estudios de casos y controles se ha mostrado una asociación inversa entre el consumo de fibra y el riesgo de CCR, que no se ha confirmado en la mayoría de estudios prospectivos²¹. El resultado de una revisión sistemático que incluye 13 estudios prospectivos (725.628 varones y mujeres) con un seguimiento de entre 6 y 20 años muestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de CCR en un análisis ajustado por edad (RR = 0,84; IC del 95%, 0,77-0,92), aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos (RR = 0,94; IC del 95%, 0,86-1,03)²². No obs-

tante, en un estudio prospectivo en el seno del NIH-AARP Diet and Health Study se muestra que la fibra total de la dieta no se asocia con un cambio en el riesgo de CCR, aunque sí con una discreta reducción de éste en relación con los cereales²³.

El resultado de un metaanálisis en el que se incluyen 14 estudios prospectivos (756.217 varones y mujeres) con un seguimiento entre 6 y 20 años muestra que la ingesta de frutas y vegetales se asocia con una reducción, aunque no significativa, del riesgo de CCR: fruta y vegetales (RR = 0,91; IC del 95%, 0,82-1,01), fruta (RR = 0,93; IC del 95%, 0,85-1,02) y vegetales (RR = 0,94; IC del 95%, 0,86-1,02)²⁴. No obstante, al efectuar el análisis según la localización del tumor, la ingesta de fruta y vegetales sí se asocia significativamente con una reducción de riesgo de cáncer distal (RR = 0,74; IC del 95%, 0,57-0,95), pero no de cáncer proximal (RR = 1,02; IC del 95%, 0,82-1,27)²⁴.

Estudios de
prevención (2a)

En población de riesgo elevado, en una revisión Cochrane en la que se evaluó el efecto de la fibra dietética en la incidencia o la recurrencia de los adenomas colorrectales y la incidencia del CCR (que incluye 5 ECA y 4.349 casos) (véase el apartado: Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales) se indica que una mayor ingesta de fibra dietética no reduce la incidencia o la recurrencia de pólipos adenomatosos en un período de 2-4 años (RR = 1,04; IC del 95%, 0,95-1,13)²⁵. El ECA Polyp Prevention Trial, como se ha comentado anteriormente, no ha demostrado que una dieta baja en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique la recurrencia de los adenomas colorrectales¹⁴. El análisis combinado de los ECA Wheat Bran Fiber Trial y Polyp Prevention Trial muestra que hay una disminución del riesgo significativa en varones (RR = 0,81; IC del 95%, 0,67-0,98) pero no en mujeres²⁶.

Estudios de
prevención (1a)

Estudios de
prevención (1b)

En un estudio anidado dentro del ECA Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) se concluye que las dietas ricas en frutas y vegetales están modestamente asociadas con una reducción del riesgo de desarrollar un adenoma colorrectal (*odds ratio* [OR] = 0,75; IC del 95%, 0,66-0,86)²⁷.

Estudios de
prevención (3b)

3.1.1.4. Leche y otros productos lácteos

Los estudios de casos y controles no muestran que la leche y los productos lácteos protejan frente al riesgo de CCR, pero sí los estudios de cohortes^{28,29}. El resultado de una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos (534.536 casos) muestra un efecto protector para un consumo superior a 250 g/día (RR = 0,86; IC del 95%, 0,78-0,94) aunque únicamente en relación con las neoplasias situadas en el colon distal²⁹.

Estudios de
prevención (2a)

EVIDENCIAS SOBRE EL CONSUMO DE GRASAS, CARNE, FIBRA, FRUTA, VEGETALES Y LECHE, Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- Una dieta baja en grasas no se asocia con una reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 1b) y elevado (estudios de prevención 1b).
- El consumo de carne roja y carne procesada se asocia con un mayor riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La asociación entre ingesta de fibra y CCR es controvertida. En la población de riesgo medio, el efecto protector desaparece al ajustar por otros factores de riesgo dietético (estudios de prevención 2a). En la población de riesgo elevado, la asociación podría ser significativa en varones (estudios de prevención 1b).
- La ingesta de frutas y vegetales se asocia, aunque no de forma significativa, con una reducción del CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 2a) y elevado (estudios de prevención 3b).
- La ingesta moderada-alta de leche y productos lácteos muestra un efecto protector en el colon distal (estudios de prevención 2a).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CONSUMO DE GRASAS, CARNE, FIBRA, FRUTA, VEGETALES Y LECHE PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

- B** Se debería moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego.
- B** A pesar de los resultados poco concluyentes de que se dispone sería aconsejable promover una dieta baja en grasas y rica en fibra, fruta y vegetales.
- B** Se debería promover una dieta rica en leche y productos lácteos.

3.1.2. MICRONUTRIENTES

En diversos estudios se ha evaluado el efecto de la administración de suplementos de folato, calcio y vitamina D, entre otros, en la prevención del CCR.

3.1.2.1. Folato

Estudios de
prevención (2b)

El resultado de una revisión sistemática en la que se incluyen 7 estudios prospectivos y 9 estudios de casos y controles muestra que la asociación entre consumo de folato en la dieta y CCR (RR = 0,75; IC del 95%, 0,64-0,89) es más fuerte que la del consumo de folato en la dieta más suplementos de folato (RR = 0,95; IC del 95%, 0,81-1,11)³⁰.

En personas con historia previa de adenoma, el ECA United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention no muestra que la administración de suplementos de ácido fólico (0,5 mg/día) modifique el riesgo de recurrencia de adenoma (RR = 1,07; IC del 95%, 0,85-1,34)³¹ (véase el apartado: Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales). De manera similar, en el ECA Aspirin/Folate Polyp Prevention Study se observa que la administración de suplementos de ácido fólico (1 mg/día) no reduce el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (RR = 1,04; IC del 95%, 0,90-1,20), e incluso se detecta un incremento de este riesgo en relación con las lesiones preneoplásicas tras un seguimiento de 3-5 años³².

Estudios de
prevención (1b)

3.1.2.2. Calcio

El resultado de una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos (534.536 casos) muestra un efecto protector del consumo de calcio en la dieta (RR = 0,86; IC del 95%, 0,78-0,95) y del consumo de calcio en la dieta más suplementos (RR = 0,69; IC del 95%, 0,69-0,88)²⁹. No obstante, no puede diferenciarse el efecto independiente de la dieta y el calcio (véase el apartado: Leche y otros productos lácteos). El ECA Women's Health Initiative (WHI), en un primer análisis, no ha mostrado que los suplementos de calcio reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento³³. Una reevaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que el calcio modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administren o no estrógenos de forma concomitante³⁴.

Estudios de
prevención (2b)

En una revisión Cochrane en la que se incluyen 2 ECA (1.346 sujetos) se muestra que, en personas con historia previa de adenomas, la ingesta de suplementos con calcio puede tener un efecto protector del desarrollo de adenomas colorrectales (RR = 0,74; IC del 95%, 0,58-0,95)³⁵.

Estudios de
prevención (1a)

3.1.2.3. Vitamina D

En 2 metaanálisis de estudios observacionales se muestra que la vitamina D en dosis altas (1.000-2.000 U/día) reduce el riesgo de CCR, pero se indica que la ingesta en dosis bajas (200-400 U/día) podría ser insuficiente para apreciar los beneficios, en especial si la exposición solar es baja^{36,37}. En el ECA Women's Health Initiative (WHI), en un primer análisis, no se ha mostrado que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento³³. Una reevaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que la vitamina D modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administren o no estrógenos de forma concomitante³⁴.

Estudios de
prevención (1a)

EVIDENCIAS SOBRE EL CONSUMO DE FOLATO, CALCIO Y VITAMINA D, Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- La dieta rica en folato se asocia con la reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 2b), pero no la dieta rica en folato más suplementos de folato (estudios de prevención 2b). En la población de riesgo elevado, el folato no modifica el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1b).
- La dieta rica en calcio y la dieta rica en calcio más suplementos se asocia con una reducción de riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 2b). En la población de riesgo elevado, los suplementos de calcio pueden tener un efecto protector en el desarrollo de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1a).
- La dieta rica en vitamina D en dosis elevadas (1.000-2.000 U/día) se asocia con la reducción de riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CONSUMO DE FOLATO, CALCIO Y VITAMINA D PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

B Se considera necesaria una ingesta adecuada de folato, calcio y vitamina D en la dieta, pero estos micronutrientes no deberían administrarse en forma de suplementos para la prevención del CCR.

3.2. ANTIOXIDANTES

Estudios de prevención (1a)

Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada (que incluye 20 ECA y 211.818 participantes) muestra que la administración de antioxidantes, en comparación con placebo, no modifica la incidencia de CCR (RR = 0,91; IC del 95%, 0,80-1,03)³⁸. Los resultados son similares para los diferentes antioxidantes, administrados por separado o en combinación, tras un período de seguimiento de 2-12 años: betacarotenos (RR = 1,09; IC del 95%, 0,79-1,51), vitamina E (RR = 1,10; IC del 95%, 0,87-1,9), selenio (RR = 0,8; IC del 95%, 0,22-1,05), betacaroteno y vitamina A (RR = 0,97; IC del 95%, 0,76-1,25), betacaroteno y vitamina E (RR = 1,20; IC del 95%, 0,89-1,63), betacaroteno y vitaminas C y E (RR = 0,84; IC del 95%, 0,65-1,07), betacaroteno, vitaminas C y E, y selenio (RR = 0,88; IC del 95%, 0,49-1,58)³⁸.

Los resultados referentes a los carotenos también se confirman en un metaanálisis reciente en el que se incluyen 11 estudios de cohortes (702.647 participantes seguidos durante 6-20 años), el cual demuestra que los carotenos no modifican el riesgo de CCR (RR = 1,04; IC del 95%, 0,84-1,00)³⁹.

Los resultados de un metaanálisis muestran que los antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁴⁰.

Estudios de
prevención (1a)

EVIDENCIAS SOBRE LOS SUPLEMENTOS DE ANTIOXIDANTES Y EL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- Los antioxidantes no se asocian con una reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio (estudios de prevención 1a) y elevado (estudios de prevención 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE LOS SUPLEMENTOS DE ANTIOXIDANTES PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

A No se deben administrar suplementos de antioxidantes para la prevención del CCR.

3.3. OTROS FACTORES

Diversos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el desarrollo económico de los países occidentales se asocian con una mayor incidencia de CCR.

3.3.1. ACTIVIDAD FÍSICA, OBESIDAD Y BALANCE ENERGÉTICO

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal⁴¹. El nivel de actividad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados con una mayor reducción del riesgo. Resultados de una revisión sistemática muestran una reducción significativa del riesgo en

Estudios de
prevención (2a)

varones, tanto en relación con la actividad ocupacional (RR = 0,79; IC del 95%, 0,72-0,87) como recreativa (RR = 0,78; IC del 95%, 0,68-0,91), y en mujeres sólo en relación con las actividades recreativas (RR = 0,71; IC del 95%, 0,57-0,88)⁴².

Estudios de prevención (2a)

En los estudios de cohortes y de casos y controles se ha mostrado una asociación entre el contenido de grasa corporal y el riesgo de CCR⁴¹. Los resultados de un metaanálisis (en el que se incluyen 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) muestran que la obesidad, cuando se compara a personas con un índice de masa corporal (IMC) > 30 con otras con un IMC = 20-25, presenta una asociación directa e independiente con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía (RR = 1,19; IC del 95%, 1,11-1,29). El riesgo es más elevado en varones (RR = 1,41; IC del 95%, 1,30-1,54) que en mujeres (RR = 1,08; IC del 95%, 0,98-1,18)⁴³. En otros 3 metaanálisis se confirma que la asociación entre el índice de masa corporal y CCR es mayor en varones⁴⁴⁻⁴⁶.

Estudios de prevención (2a)

El estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition muestra que la distribución del índice cintura-cadera y el perímetro de cintura, como indicadores de obesidad abdominal, se asocian con el riesgo de CCR en ambos sexos⁴⁷. Esta asociación se confirma en un metaanálisis⁴⁵.

Estudios de prevención (2a)

La consistencia de resultados entre dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física, y riesgo de CCR apoya la hipótesis de que las concentraciones elevadas de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un metaanálisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia⁴⁸.

3.3.2. ALCOHOL

Estudios de prevención (2a)

En un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes se muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR⁴⁹. Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 30-45 g/día muestra un riesgo de 1,16 (IC del 95%, 0,99-1,36), y una ingesta > 45 g/día, de 1,41 (IC de 95%, 1,16-1,72). Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confusores (dieta, sexo). En un metaanálisis más reciente con datos de 16 estudios de cohortes se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon (RR = 1,50; IC del 95%, 1,25-1,79) como de recto (RR = 1,63; IC del 95%, 1,35-1,97)⁵⁰.

3.3.3. TABACO

En las diferentes revisiones disponibles^{51,52} para estudios previos a la década de 1970 no se encontró una asociación entre tabaco y CCR. Sin embargo, el seguimiento de algunos de estos estudios a más largo plazo (30 y 40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR. Los resultados de un metaanálisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales muestran una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR = 2,14; IC del 95%, 1,86-2,46), los ex fumadores (RR = 1,47; IC del 95%, 1,29-1,67) y los fumadores ocasionales (RR = 1,82; IC del 95%, 1,55-2,01)⁵³. En estudios recientes se muestra que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto (RR = 1,95; IC del 95%, 1,10-3,47), pero no de colon^{54,55}.

Estudios de
prevención (2a)

EVIDENCIAS SOBRE LOS ESTILOS DE VIDA Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- El ejercicio físico ocupacional y recreativo en varones, y el ejercicio recreativo en mujeres reduce el riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La obesidad se asocia con un mayor riesgo de CCR, sobre todo en varones (estudios de prevención 2a). La obesidad abdominal se asocia con riesgo de CCR en ambos sexos (estudios de prevención 2a).
- Los valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia se asocian con un exceso de riesgo de CCR (estudios de prevención 2a).
- La ingesta de alcohol se asocia con un mayor riesgo de CCR. Esta asociación presenta un gradiente en relación con el consumo de alcohol (estudios de prevención 2a).
- El consumo de tabaco se asocia con un mayor riesgo de CCR (estudios de prevención 2a). El riesgo parece ser mayor para el cáncer de recto.

RECOMENDACIONES SOBRE LOS ESTILOS DE VIDA PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

- B** Se debería aconsejar la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad para prevenir el CCR.
- B** Se debería evitar el consumo de tabaco, así como moderar el consumo de alcohol para prevenir el CCR.

3.4. QUIMIOPREVENCIÓN

Hay diversos estudios de casos y controles, de cohortes y ECA en fase II/III dirigidos a evaluar el potencial uso de diversos agentes en quimiopreención. Entre ellos se incluyen la aspirina (AAS), los AINE, los 5-aminosalicilatos, las estatinas y el ácido ursodeoxicólico, así como las vitaminas y los micronutrientes (calcio, selenio, ácido fólico, etc.) que se han revisado en los apartados previos.

Estudios de
prevención (1a)

3.4.1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los resultados de una revisión Cochrane en la que se incluyen 3 ECA muestran que AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas tras 3 años de seguimiento (RR = 0,77; IC del 95%, 0,61-0,96)⁵⁶. El análisis conjunto de los ECA British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial indica que el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día durante al menos 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años⁵⁷. Estos mismos autores, en una revisión sistemática que incluye 19 estudios de casos y controles (20.815 casos) y 11 estudios de cohortes (1.136.110 individuos), demuestran que el uso regular de AAS y AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo, se observó que la asociación era consistente sólo con el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día, mientras que la asociación era menor y más inconsistente con dosis inferiores o si no se utilizaba diariamente⁵⁷. Esta asociación también se ha observado en un estudio prospectivo observacional reciente en varones tratados durante al menos 6 años y con dosis de 325 mg/día⁵⁸.

Estudios de
prevención (2a)

Estudios de
prevención (1a)

Los resultados de 2 revisiones sistemáticas de ECA sobre el papel de AINE en la prevención de los adenomas colorrectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar muestran que, a corto plazo, el tratamiento con sulindaco o celecoxib favorece la regresión de los adenomas, pero no la eliminación o su prevención^{56,59}. Los ECA realizados posteriormente confirman que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, celecoxib^{60,61} y rofecoxib⁶² reducen la recurrencia de adenomas colorrectales (véase el apartado: Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales). La administración de AINE se asocia con efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales⁶³.

Estudios de
prevención (2a)

3.4.2. ESTATINAS

Los resultados de un metaanálisis de 6 ECA (RR = 0,95; IC del 95%, 0,80-1,13) y de 3 estudios de cohortes (RR = 0,96; IC del 95%, 0,84-1,11) muestran que las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR, aunque sí en el de 9 estudios de casos y controles (RR = 0,91; IC del 95%, 0,87-0,96)⁶⁴.

EVIDENCIAS SOBRE QUIMIOPREVENCIÓN Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- En población de riesgo medio, la administración de AAS se asocia de forma consistente con la reducción de CCR, especialmente tras utilizarse durante 10 o más años (estudios de prevención 1a).
- La administración de AINE reduce el riesgo de CCR en la población de riesgo medio y la recurrencia de adenomas colorrectales y CCR en la población de riesgo elevado (estudios de prevención 1a), pero incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales (estudios de prevención 1a).
- La administración de estatinas no tiene un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR (estudios de prevención 2a).

RECOMENDACIONES SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

B No deberían administrarse AAS ni AINE de manera sistemática para la prevención del CCR.

3.4.3. TRATAMIENTO HORMONAL EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

En diversos metaanálisis de estudios observacionales se muestra una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas⁶⁵⁻⁶⁸. Sin embargo, los ECA que evalúan la incidencia de cáncer como variable secundaria no confirman ningún efecto protector. Los primeros resultados del Women's Health Initiative mostraron esta asociación (RR = 0,63; IC del 95%, 0,43-0,92), sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste (RR = 0,63; IC del 95%, 0,32-1,24)⁶⁹. En un análisis más reciente se muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento, e incluso incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR⁷⁰. Los resultados del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study muestran un efecto protector no significativo (RR = 0,81; IC del 95%, 0,46-1,45)⁷¹.

Estudios de prevención (1b)

EVIDENCIAS SOBRE TRATAMIENTO HORMONAL Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

- El tratamiento hormonal no presenta ningún efecto protector en relación con el riesgo de CCR a largo plazo (estudios de prevención 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO HORMONAL Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

A No se debe administrar tratamiento hormonal para la prevención del CCR.

4 Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué signos y/o síntomas clínicos se asocian con una alta sospecha de CCR y, en consecuencia, requieren una colonoscopia para confirmar o descartar esta enfermedad?
- ¿La edad modifica la indicación de la colonoscopia?
- ¿Hasta qué punto la demora en el diagnóstico del CCR influye en la supervivencia de los pacientes?

Un porcentaje significativo de casos de CCR se diagnostica a partir de la investigación de las manifestaciones clínicas relacionadas con esta neoplasia. Es importante que el médico identifique a los pacientes que presentan síntomas y/o signos de sospecha, con el fin de que se indiquen de forma temprana las pruebas diagnósticas necesarias.

4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estudios de diagnóstico (2b)

La rectorragia es una manifestación clínica asociada al CCR. El valor predictivo positivo (VPP) de la rectorragia para los adenomas colorectales se estima que oscila entre el 3 y el 8% en la población general, el 7-12% en las consultas de AP y el 8-32% en las consultas de AE⁷². El VPP de la rectorragia para CCR es inferior al 1% en la población general, oscila entre el 2 y el 15% en las consultas de AP, y alcanza el 40% en las consultas de AE^{73,76}. Datos obtenidos en nuestro entorno muestran resultados similares^{77,78}.

Estudios de diagnóstico (2b)

La presencia de signos y síntomas asociados modifican el VPP de la rectorragia^{75,76}. La sospecha diagnóstica para CCR aumenta con la edad, el sexo masculino, el cambio del ritmo de las deposiciones (heces blandas y mayor número de deposiciones) y la presencia de sangre mezclada con las heces (en contraposición con la sangre que cubre las heces)^{75,79,80}. El color oscuro de la sangre y la presencia de moco mezclado con sangre en las heces también se asocia con una mayor proba-

Tabla 4. Síntomas o signos de sospecha de cáncer colorrectal

Síntomas/signos con un valor predictivo positivo elevado	Síntomas/signos con un valor predictivo positivo bajo
<ul style="list-style-type: none">• Rectorragia con cambio del ritmo de las deposiciones (frecuencia aumentada o menor consistencia)• Rectorragia sin síntomas anales (picor, escozor, dolor anal)• Masa abdominal o rectal palpable• Oclusión intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Rectorragia con síntomas anales (picor, escozor, dolor anal)• Cambio del ritmo de las deposiciones (menor frecuencia o mayor consistencia)• Dolor abdominal sin signos de obstrucción intestinal

Adaptada de SIGN⁸⁴.

bilidad de CCR^{74,81}. Por el contrario, en otros estudios se ha observado que los pacientes con rectorragia asociada con síntomas perianales presentan una probabilidad muy baja de CCR, en especial cuando no se asocia con cambios en el ritmo deposicional y, menor aun si además se ha excluido la presencia de una masa rectal⁷⁴ (tabla 4).

La anemia ferropénica también puede ser una forma de presentación del CCR⁸². Asimismo, la presencia de una masa abdominal, dolor cólico de características oclusivas, pérdida de peso, síndrome constitucional y/o palpación de una tumoración rectal pueden ser indicativas de un proceso neoplásico avanzado⁸³.

La edad es un factor que modifica de manera significativa el VPP de todos los síntomas y signos de sospecha de CCR mencionados anteriormente. Mientras que el VPP de la rectorragia se estima en un 2% para el grupo de edad entre 40-59 años, en el grupo de 70-79 años se sitúa en el 21%^{72,74,85}.

Estudios de diagnóstico (2b)

Las recomendaciones sobre el punto de corte para considerar la edad como un factor de riesgo adicional y, sobre la base de ello, indicar la realización de una colonoscopia varían ampliamente. El National Health and Medical Research Council de Australia propone los 40 años de edad⁸⁶. El National Health Service (NHS) del Reino Unido propone los 40 años cuando la hemorragia se asocia con cambio de ritmo intestinal y persiste durante al menos 6 semanas, y los 60 años cuando ésta tiene una duración inferior a las 6 semanas y no hay cambio de ritmo intestinal⁸⁰. La GPC de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ha modificado el punto de corte, que ha pasado de los 45 años a los 50 años⁸⁴.

El grupo de trabajo de la GPC sobre el tratamiento del paciente con rectorragia⁸⁷ ha consensuado como punto de corte la edad de 50 años, con independencia de otros síntomas de alarma acompañantes, y siempre que se haya descartado la presencia de comorbilidad asociada, alteraciones en la anamnesis y/o una exploración física inicial (síndrome constitucional, palidez cutaneomucosa, masa abdominal y/o visceromegalia) y no haya historia personal y/o familiar de CCR⁸⁷.

La GPC de National Institute for Clinical Excellence (NICE) también recomienda descartar la presencia de CCR en personas de cualquier edad que presenten una masa abdominal o una masa palpable en el recto (intraluminal y no pélvica), en varones de cualquier edad con anemia ferropénica no explicada (hemoglobina ≤ 11 g/100 ml) y en mujeres posmenopáusicas que presenten anemia ferropénica no explicada (hemoglobina ≤ 10 g/100 ml)⁸⁰.

EVIDENCIAS SOBRE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA DE CÁNCER COLORRECTAL

- La rectorragia es una manifestación clínica asociada al CCR. El VPP de la rectorragia para CCR en la población general es inferior al 1%, en las consultas de AP oscila entre el 2 y el 15%, y en las consultas de AE alcanza el 40% (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para adenomas colorrectales se estima del 3-8% en la población general, del 7-12% en las consultas de AP y del 8-32% en las consultas de AE (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para CCR aumenta con la edad, el sexo masculino, el cambio del ritmo de las deposiciones (heces blandas y mayor número de deposiciones) o la presencia de sangre mezclada con las heces (estudios de diagnóstico 2b).
- El VPP de la rectorragia para CCR disminuye cuando se acompaña de síntomas anales (picor, escozor, dolor anal), el cambio de ritmo deposicional consiste en un menor número de deposiciones o mayor consistencia de las heces, o la sangre cubre las heces (estudios de diagnóstico 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA DE CÁNCER COLORRECTAL

- ✓ Los individuos con síntomas y/o signos de alta sospecha de CCR deben ser evaluados con el fin de descartar la presencia de éste.
- ✓ Ante la presencia de síntomas relacionados con el tracto digestivo bajo, y siempre que sea aceptado por el paciente, se debería realizar un tacto rectal.
- A** En personas mayores de 50 años que presentan rectorragia y/o alta sospecha clínica de CCR se debe realizar una colonoscopia.

4.2. DEMORA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico rápido del cáncer consiste en reducir la demora (tiempo transcurrido) entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico y el tratamiento, imputables a los servicios sanitarios (AP y AE)⁸⁸. Hay otra demora que es la imputable al paciente y que en la mayoría de ocasiones se debe al desconocimiento de la relevancia de los síntomas de sospecha y al miedo al diagnóstico de cáncer⁸⁹⁻⁹¹.

A pesar de la importancia que se otorga al diagnóstico rápido del cáncer, los estudios no demuestran que influya en el pronóstico de la enfermedad. En una revisión sistemática se indica que no hay asociación entre el retraso diagnóstico y el tratamiento, y la supervivencia de los pacientes con CCR (RR = 0,92; IC del 95%, 0,87-0,97)⁹². Asimismo, si se tiene en cuenta que el estadio en el momento del diagnóstico es el mayor determinante de la supervivencia de estos pacientes, en otra revisión sistemática no demuestra una asociación entre el retraso diagnóstico y el estadio de la enfermedad (OR = 0,98; IC del 95%, 0,76-1,25)⁹³. Además, esta asociación tiene sentidos inversos si se analizan separadamente el cáncer de colon (OR = 0,86; IC del 95%, 0,63-1,19) y el de recto (OR = 1,93; IC del 95%, 0,89-4,21), aunque no alcanza la significación estadística⁹³.

Estudios de diagnóstico (2a)

Con independencia del efecto en el pronóstico, la demora diagnóstica genera mucha incertidumbre y ansiedad en el paciente y, por ello, en los actuales planes de salud se ha priorizado el diagnóstico rápido del cáncer⁹⁴. En los diferentes ámbitos asistenciales hay margen para disminuir los tiempos de demora diagnóstica. La AP tiene un papel fundamental ante la sospecha de cáncer. En general, el médico de AP, a partir de una correcta anamnesis, exploración física que incluya tacto rectal y la adecuación de pruebas, si procede, puede valorar el riesgo de desarrollo de CCR y, sobre esta base, optimizar los tiempos de diagnóstico⁹⁵. Todo esto también es aplicable a la AE.

Estudios de diagnóstico (2a)

En una revisión sistemática se ha evaluado la regla de las 2 semanas propuesta por el NHS del Reino Unido para asegurar que todos los pacientes con sospecha de CCR sean valorados por un especialista en los hospitales de referencia antes de 14 días, tras la remisión urgente por el médico de AP⁸⁸. Los resultados muestran que sólo el 10,3% de los pacientes remitidos a los especialistas es diagnosticado de CCR. Al evaluar la procedencia de los pacientes diagnosticados, el 24% había sido remitido desde las consultas de AP, el 24,1% procedía de los servicios de urgencias y el 51,9% restante, de diferentes circuitos de remisión. Como conclusión se apunta que estos programas de diagnóstico rápido tienen que mejorar para aumentar el número de pacientes que se puedan ver beneficiados⁹⁶.

Estudios de prevalencia (1a)

EVIDENCIAS SOBRE LA DEMORA DIAGNÓSTICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

- No existe una asociación entre el retraso diagnóstico y/o de tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CCR (estudios de diagnóstico 2a). Tampoco se ha observado una asociación cuando se analiza el estadio del CCR (estudios de diagnóstico 2a).

RECOMENDACIONES SOBRE LA DEMORA DIAGNÓSTICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL

- B** Se debería reducir el retraso diagnóstico y/o de inicio de tratamiento del CCR para disminuir la incertidumbre y la ansiedad en el paciente.
- Los programas de diagnóstico rápido del cáncer, con circuitos de derivación preferentes, son un buen instrumento para asegurar que los pacientes con sospecha de CCR son atendidos en un período corto.
- Las personas deberían disponer de información sobre los síntomas y/o los signos de sospecha de CCR.

5 Poblaciones de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué criterios permiten clasificar a los individuos en los grupos de riesgo de cáncer colorrectal bajo, medio o elevado?
- ¿Qué actuaciones se derivan en cada uno de los grupos de riesgo?

Este apartado persigue establecer el riesgo de un determinado individuo de desarrollar CCR en función de su historia familiar y/o personal. Las diferentes situaciones de riesgo, así como las actuaciones recomendadas, son tratadas en los correspondientes apartados de esta GPC.

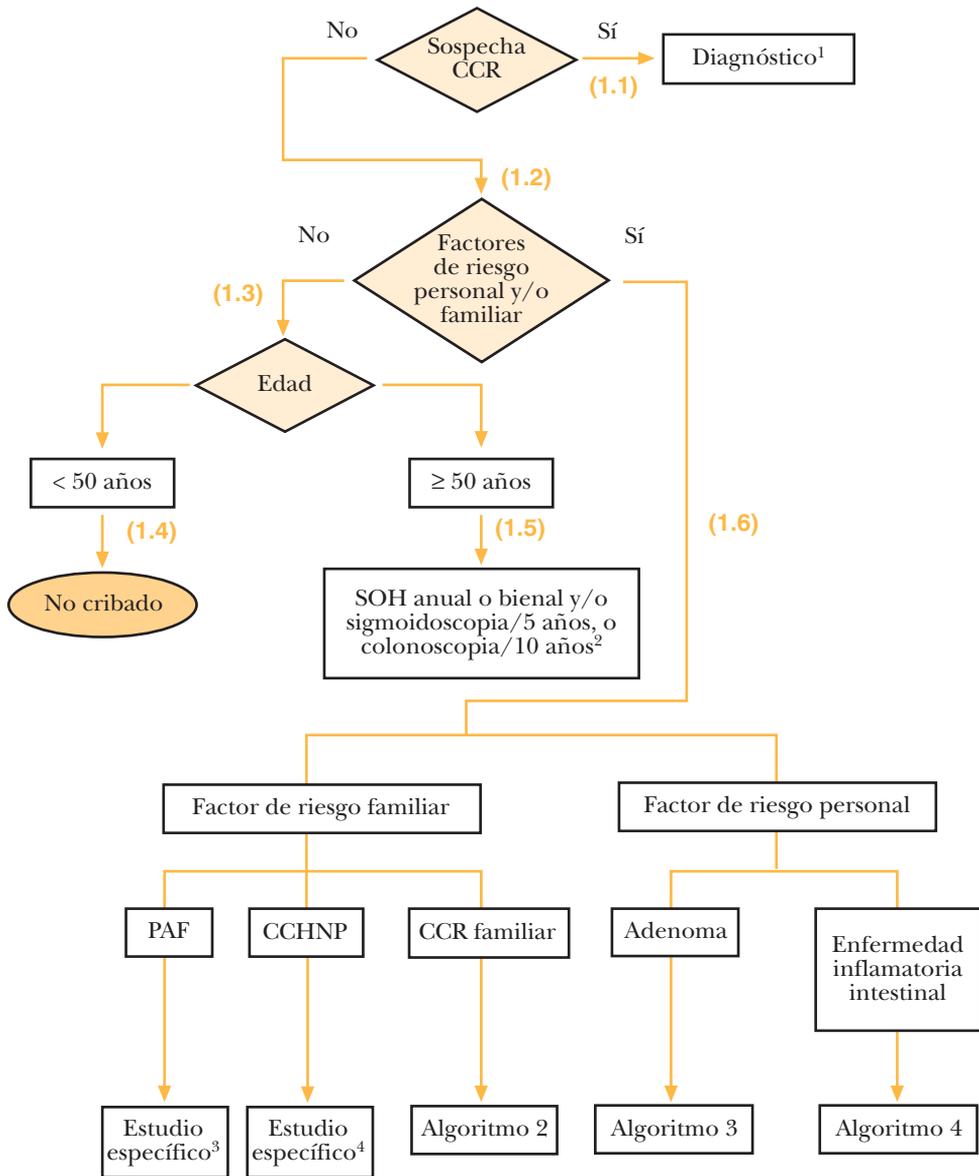
El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de las pruebas científicas disponibles, así como del consenso entre los autores y los revisores de esta GPC.

5.1. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (ALGORITMO 1)

- (1.1) Cuando un individuo presenta síntomas o signos que indican la sospecha de un CCR (véase el apartado 4) no se considera tributario de medidas de cribado. En esta circunstancia debe efectuarse una exploración diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar esta enfermedad.
- (1.2) Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de CCR es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. Para ello, debe realizarse una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de CCR o adenomas colorrectales en el propio individuo y en familiares de primer (padres, hermanos e hijos), segundo (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer (bisabuelos y primos) grado.
- (1.3) En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR.
- (1.4) Los individuos < 50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.
- (1.5) Por el contrario, se considera población de riesgo medio en relación con el CCR a los individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales. En esta situación debe recomendarse el cribado de CCR mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años (véase el apartado 6).

- (1.6) Los individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR se consideran de riesgo elevado y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos (véase los apartados 7 a 11). Cuando en un determinado individuo coexistan ambos tipos de factores, la estrategia de prevención del CCR deberá ir dirigida a la situación de mayor riesgo.

Algoritmo 1. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal



¹Véase texto "Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal".

²Véase texto "Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio".

³Véase texto "Cribado en la poliposis adenomatosa familiar".

⁴Véase texto "Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis".

CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis;

PAF: poliposis adenomatosa familiar; SOH: sangre oculta en heces.

6 Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- En los individuos de riesgo medio (edad ≥ 50 años y sin otros factores de riesgo), ¿el cribado del CCR es eficaz para reducir su mortalidad? ¿Qué prueba de cribado, sola o en combinación, es la más eficaz?
- ¿Las pruebas inmunológicas de detección de sangre oculta en heces son más eficaces que las basadas en el método del guayaco?
- ¿El cribado del CCR es coste-efectivo? ¿Qué prueba es la más coste-efectiva?
- En nuestro ámbito, ¿está justificado el cribado poblacional del CCR en individuos de riesgo medio?

El CCR es una entidad susceptible de cribado, dado que constituye un problema de salud importante por su elevada incidencia y morbimortalidad asociada, se conoce su historia natural, se dispone de pruebas de cribado que permiten detectar la enfermedad en las fases iniciales, y el tratamiento es más efectivo cuando la lesión se diagnostica en un estadio temprano. El objetivo del cribado del CCR es reducir la incidencia (mediante la detección y la resección de las lesiones precursoras, fundamentalmente el adenoma colorrectal) y la mortalidad por esta causa.

En este capítulo se describen las diferentes estrategias de cribado para la población de riesgo medio (individuos de edad ≥ 50 años sin otros factores de riesgo para el desarrollo de CCR). Las pruebas de cribado del CCR tradicionales incluyen la detección de sangre oculta en heces (SOH) con el método del guayaco, la sigmoidoscopia y la colonoscopia. Las nuevas pruebas de cribado incluyen la detección inmunológica de SOH, el análisis del ADN fecal y la colonoscopia virtual. Las diferentes pruebas se evalúan y se comparan entre ellas en términos de eficacia de la intervención (reducción de la morbimortalidad) y teniendo en cuenta los riesgos y efectos adversos. En cada una de las pruebas se analizan su validez, aceptabilidad e índice de participación.

6.1. PRUEBAS DE CRIBADO FECALES

La prueba de detección de SOH Hemoccult II[®] (detecta a partir de 600 μg Hb/g de heces) se introdujo en el año 1970. En 1988 se diseñó Hemoccult Sensa[®] con la finalidad de ofrecer una mayor sensibilidad (detecta a partir de 300 μg Hb/g de heces) y mejorar la reproducibilidad. Todas estas pruebas se basan en la oxidación del guayaco (anexo 3). Como alternativa a los métodos químicos basados en guayaco (SOHg), en los últimos años se han introducido los métodos inmu-

nológicos (SOHi) que tienen como diana la molécula de hemoglobina humana (detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces) y no requieren restricciones dietéticas en los días previos y durante la realización de las pruebas. En la actualidad, estos métodos permiten una estimación cuantitativa de la concentración de hemoglobina en las heces, lo que favorece una lectura automatizada y una mayor flexibilidad para seleccionar el punto de corte para la posterior indicación de la colonoscopia (anexo 3). Por último, recientemente se han desarrollado pruebas para el análisis del ADN fecal que permiten rastrear la presencia de células tumorales en las heces mediante técnicas de biología molecular.

6.1.1. PRUEBA DE DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES MEDIANTE

EL MÉTODO DEL GUAYACO

Los metaanálisis de los 4 ECA que analizan el cribado mediante la detección de SOHg con Hemocult II® muestran una reducción de la mortalidad por CCR. Los cuatro ECA incluyeron a 327.043 participantes en Dinamarca (Funen), Suecia (Goteborg), Estados Unidos (Minnesota) y el Reino Unido (Nottingham). Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada estiman una reducción de la mortalidad en el grupo de intervención del 16% (RR = 0,84; IC del 95%, 0,78-0,90)⁹⁷. En los 3 ECA que usaron la detección bienal (Funen, Minnesota, Nottingham), la reducción del riesgo de muerte por CCR fue del 15% (RR = 0,85; IC del 95%, 0,78-0,92)⁹⁷. La reducción de mortalidad estimada aumenta al 25% (RR = 0,75; IC del 95%, 0,66-0,84) cuando se ajusta por participación en, al menos, una ronda⁹⁷. No se encontraron diferencias en la mortalidad global (RR = 1,00; IC del 95%, 0,99-1,02) ni en la mortalidad global excluido el CCR (RR = 1,01; IC del 95%, 1,00-1,03)⁹⁸.

Estudios de
prevención (1a)

En el ECA de Minnesota, que incluye un grupo examinado con un intervalo anual y otro bienal, no se observó inicialmente una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con periodicidad bienal⁹⁹, aunque sí tras 18 años de seguimiento (RR = 0,79; IC del 95%, 0,62-0,97)¹⁰⁰.

Estudios de
prevención (1b)

El ECA de Minnesota, que utiliza la prueba de SOHg con rehidratación de las heces, mostró una reducción de la mortalidad del 33% (RR = 0,67; IC del 95%, 0,50-0,87)⁹.

Los resultados del ECA de Minnesota han mostrado también una reducción de la incidencia de CCR del 20% con cribado anual (RR = 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90) y del 17% con el cribado bienal (RR = 0,83; IC del 95%, 0,73-0,94)¹⁰¹. La disminución del número de nuevos casos de CCR detectados en los grupos de cribado no parece confirmarse en los ECA de Nottingham¹⁰², Goteborg¹⁰³ y Funen⁹⁷.

Estudios de diagnóstico (2a)

La revisión sistemática del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sobre la validez diagnóstica de SOH, con estudios realizados hasta 2004, concluye que ninguna de las diferentes pruebas de SOHg (33 estudios) es superior a las otras¹⁰⁴.

Estudios de diagnóstico (2a)

La sensibilidad de las pruebas de SOHg para la detección de cualquier neoplasia colorrectal (9 estudios de cohorte) se sitúa en el 6-46% (especificidad del 80-89%) para Hemocult II® y el 43% (especificidad del 91%) para Hemocult Sensa®. Al comparar los estudios de SOHg con muestras rehidratadas y no rehidratadas, la sensibilidad se sitúa en el 10-14% (especificidad del 90-94%) para las rehidratadas y en el 6-45% (especificidad 94-98%) para las no rehidratadas¹⁰⁴.

Estudios de diagnóstico (2a)

La sensibilidad para la detección de adenomas de ≥ 10 mm (7 estudios de cohortes)¹⁰⁴ se estima en el 16-33% (especificidad del 94-98%) para Hemocult II® y el 21-27% (especificidad del 90-99%) para Hemocult Sensa®.

Estudios de diagnóstico (2a)

La sensibilidad es mayor para la detección del CCR (19 estudios de cohorte)¹⁰⁴, que se estima en el 25-96% (especificidad del 80-99%) para Hemocult II® y en el 62-79% (especificidad del 87-96%) para Hemocult Sensa®. Al comparar los estudios de SOHg con muestras rehidratadas y no rehidratadas, la sensibilidad se sitúa en el 25-89% (especificidad del 80-99%) para las rehidratadas y en el 25-89% (especificidad del 92-96%) para las no rehidratadas¹⁰⁴.

Estudios de diagnóstico (3b)

La revisión sistemática realizada por la US Preventive Services Task Force (USPSTF)¹⁰⁵, que incluye estudios hasta 2007, apunta a partir de dos estudios de cohortes^{106,107} que Hemocult Sensa® tiene una sensibilidad más alta para CCR que Hemocult II® (64-80%), pero la especificidad es inferior (87-90%). Sin embargo, tanto la revisión sistemática del CRD como la de la USPSTF señalan que los datos referentes a Hemocult Sensa® son escasos^{104,105}.

Cuando baja la especificidad aumentan los falsos positivos, lo que incrementa el riesgo de una investigación adicional (colonoscopia). En los ECA mencionados que evalúan la eficacia del cribado, el riesgo acumulado de precisar exploración endoscópica tras una prueba SOHg positiva fue del 2,6% en el de Nottingham, del 5,3% en el de Funen y del 6,4% en el de Goteborg. En el ECA de Minnessota, con rehidratación de las muestras, se estima un riesgo del 38% para el grupo de cribado anual y del 28% para el grupo de cribado bienal⁹⁷.

La eficacia de la detección de SOHg en una sola muestra fecal, obtenida habitualmente tras la realización de un tacto rectal en la consulta médica, ha sido evaluada a partir de estudios observacionales. En un estudio de cohortes prospectivo en el que se compara la SOHg con 6 muestras en el domicilio y la SOHi en una sola muestra fecal se estima que la sensibilidad es del 23,9% para la detección con 6 muestras y del 4,9% para la de una muestra¹⁰⁸.

Estudios de
prevención (2b)

6.1.2. PRUEBA DE DETECCIÓN INMUNOLÓGICA DE SANGRE OCULTA EN HECES

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de detección de SOHi en términos de incidencia o mortalidad, aunque sí en relación con resultados intermedios (tasa de detección de neoplasias colorrectales). Un ECA que compara la prueba de detección de SOHg (Hemoccult II[®]) con la de SOHi (OC-Sensor[®]) en una muestra poblacional de 20.623 individuos de 50-75 años de edad muestra que la SOHi es significativamente más eficaz que la SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor¹⁰⁹. En este estudio, la participación y el cumplimiento con la prueba de detección de SOHi son significativamente superiores (incremento del 12,7%) a los obtenidos con la de SOHg¹⁰⁹.

Estudios de
prevención (1b)

En la revisión sistemática del CRD sobre la validez diagnóstica de los métodos cualitativos de SOHi, que incluye estudios hasta diciembre de 2004 (más del 50% son estudios de casos y controles), se estima que la sensibilidad de estas pruebas para la detección de neoplasias colorrectales (6 estudios de cohorte) es del 5-63% y la especificidad, del 89-99%¹⁰⁴. Por otro lado, la sensibilidad para la detección de CCR (15 estudios de cohorte) es del 2-98%, para cualquier adenoma (5 estudios de cohorte) del 4-63%, y para adenomas > 1 cm (4 estudios de cohorte) del 28-67%¹⁰⁴. La especificidad se estima del 89-99% para la detección de CCR, del 89-98% para la de cualquier adenoma, y del 93-97% para la de adenomas avanzados¹⁰⁴. Los autores de esta revisión sistemática indican que, en general, los estudios disponibles son de moderada calidad y que los estudios con SOHi presentan más deficiencias metodológicas que los estudios de SOHg¹⁰⁴. Por otra parte, es importante señalar que la mayoría de las pruebas cualitativas de SOHi incluidas en esta revisión sistemática ya no están disponibles.

Estudios de
diagnóstico (2a)

En la revisión sistemática de la USPSTF, en la que se incluyen estudios hasta 2007 y centra su revisión en 9 estudios de cohorte, se concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba de SOHg Hemoccult II[®] no rehidratada (25-38%), aunque menos específica (el 91-98% frente al 98-99%, respectivamente)¹⁰⁵.

Estudios de
diagnóstico (2a)

Estudios de diagnóstico (2a)

Los métodos de detección de SOHi cuantitativos, que detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces, y su lectura automatizada permiten elegir el punto de corte asociado con el óptimo balance entre sensibilidad y especificidad para un cribado poblacional en términos de disponibilidad de colonoscopias. Desde el año 2006 se han publicado varios estudios que comparan la validez de estas pruebas de SOHi con las pruebas de SOHg (Hemoccult II® o Hemoccult Sensa®)^{107,109-111}. En todos ellos, las pruebas de SOHi fueron significativamente más eficaces que las de SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados. En uno de estos estudios se muestra que con un punto de corte de 20 ng Hb/ml se gana en sensibilidad tanto para CCR como para adenomas, pero se pierde en especificidad, en especial para CCR. La utilización de puntos de corte alternativos (50 y 75 ng/ml) proporciona menor ventaja en términos de sensibilidad pero permite disminuir la tasa de falsos positivos e incrementar el VPP, tanto para CCR como para adenomas avanzados¹¹⁰.

Estudios de diagnóstico (3b)

Una estrategia para disminuir los resultados falsos positivos es utilizar un método de detección de SOHi tras un SOHg positivo^{106,112-114}. Si ambas pruebas son positivas, la sensibilidad para CCR es del 95,9% (IC del 95%, 84,8-99,3%) y para neoplasias colorrectales avanzadas del 87,8% (IC del 95%, 80,1-92,9%)¹¹⁴. Sin embargo, esta estrategia deja sin diagnosticar todas las neoplasias que son falsos negativos de la prueba de SOHg.

6.1.3. ANÁLISIS DEL ADN FECAL

Mediante el análisis del ADN fecal es posible identificar alteraciones moleculares presentes en las células de los adenomas y CCR^{105,115}.

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del análisis del ADN fecal en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad^{105,115}. En un estudio de cohortes multicéntrico en una población de riesgo medio, compuesta por 5.486 individuos mayores de 50 años, se muestra que la prueba de ADN fecal multidiaria, que incluye la detección de 21 mutaciones en los genes *TP53*, *KRAS* y *APC*, marcadores de inestabilidad de microsatélites y análisis de la integridad del ADN, tiene mayor sensibilidad que la prueba de SOHg para la detección de CCR (el 52 frente al 13%), CCR y adenomas con displasia de alto grado (el 41 frente al 14%) y neoplasias colorrectales avanzadas (el 18 frente al 11%), con una especificidad similar (el 94 frente al 95%)¹¹⁶.

Otros estudios realizados con estándares de referencia menos objetivos, en diversos grupos de edad y con distintos marcadores moleculares, muestran que la validez del ADN fecal es inferior a la de la

colonoscopia. Estos estudios estiman una sensibilidad y una especificidad de la prueba de ADN fecal para la detección de CCR del 52-91 y el 82-97%, respectivamente¹¹⁶⁻¹²³, y una menor sensibilidad para la detección de adenomas (15-82%)^{116,117}.

La prueba de ADN fecal no es invasiva y carece de efectos adversos directos. No requiere restricciones dietéticas o medicamentosas, ni preparación del colon. Su aceptabilidad es superior a la de otras técnicas de cribado de CCR y al menos tan aceptable como la prueba de SOHg^{115,124}. Se desconoce la relevancia clínica de un resultado positivo en un paciente con colonoscopia negativa¹¹⁵. El elevado coste y la peor relación coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad¹²⁵. No se dispone de pruebas científicas sobre el intervalo apropiado entre 2 determinaciones.

EVIDENCIAS SOBRE LAS PRUEBAS DE CRIBADO FECALES

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la prueba de SOHg reduce la mortalidad por CCR (estudios de prevención 1a).
- La detección de SOHg anual es más eficaz que la bienal (estudios de prevención 1a).
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR se dispone de pruebas científicas indirectas que muestran que la sensibilidad de la prueba SOHi cuantitativa es superior a la SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, pero la especificidad es menor (estudios de prevención 1b).
- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la participación con la prueba de SOHi cuantitativa es superior a la SOHg (estudios de prevención 1b).
- La efectividad de la detección de SOH en una sola muestra fecal obtenida en la consulta mediante tacto rectal es inferior a la detección de SOH con varias muestras (estudios de prevención 2b).
- La validez de las diferentes pruebas de SOHg es similar (estudios de diagnóstico 2a).
- Las pruebas SOHi cualitativas son más sensibles que las pruebas de SOHg, pero menos específicas (estudios de diagnóstico 2a).
- Las pruebas SOHi cuantitativas y con lectura automatizada permiten seleccionar el punto de corte asociado al óptimo balance entre sensibilidad y especificidad (estudios de diagnóstico 2a).

RECOMENDACIONES SOBRE LAS PRUEBAS DE CRIBADO FECALES

- A** La detección de SOH es una prueba eficaz que debe ser considerada en el cribado de CCR.
- B** En el contexto de un programa de cribado poblacional debería utilizarse una prueba de detección de SOHi cuantitativa con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos endoscópicos.
- B** En el contexto de un cribado oportunista debería utilizarse una prueba de detección de SOHi, aunque se podría ofrecer una prueba de detección de SOHg de sensibilidad alta.

6.2. SIGMOIDOSCOPIA

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, colon sigmoideo y parte del colon descendente). Esta exploración se realiza antes del lavado del colon con un enema o la administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. La duración de la exploración es de 10-15 min. Un resultado positivo obliga a efectuar un examen completo del colon mediante colonoscopia.

Estudios de prevención (1b)

En la actualidad se están llevando a cabo 3 ECA. Los 2 ECA de Europa, el UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial¹²⁶ y el Italian SCORE Trial¹²⁷, están dirigidos a evaluar la eficacia de una sigmoidoscopia única en personas de 55 a 64 años, con un total de 170.432 y 34.292 personas aleatorizadas. En el ECA de Estados Unidos PLCO Cancer Screening Trial se evalúa la eficacia de la sigmoidoscopia a intervalos de 5 años (intervalo de 3 años entre las primeras 2 sigmoidoscopias) e incluye 154.000 personas de 55-74 años¹²⁸. Los resultados de mortalidad de los ECA europeos no están disponibles todavía y los del ECA de Estados Unidos hasta 2010-2012.

En estos ECA, la tasa de detección de CCR (0,3-0,5%) y adenomas distales (7,2-12,1%) en la primera ronda de cribado fue superior a la obtenida en los ECA de detección con SOHg (0,2 y 8%, respectivamente)¹²⁶⁻¹²⁹. No obstante, la detección de adenomas avanzados mediante cribado con sigmoidoscopia es significativamente inferior a la observada en el cribado mediante colonoscopia¹³⁰.

En un estudio controlado no aleatorizado —Telemark Polyp Study— de Noruega en el que se evaluó el efecto de la polipectomía en la incidencia del CCR en el contexto de un programa de cribado, con 400 personas de 50-59 años en el grupo de estudio y 399 controles, se muestra que la sigmoidoscopia reduce la incidencia de CCR¹³¹, así como la de adenomas ≥ 5 mm (RR = 0,7; IC del 95%, 0,5-0,95) y de adenomas de alto riesgo (RR = 0,6; IC del 95%, 0,3-1,0), a los 13 años de seguimiento¹³².

Estudios de
prevención (2b)

La sensibilidad de la sigmoidoscopia para CCR se estima del 58-75% para las lesiones pequeñas y del 72-86% para neoplasias más avanzadas¹⁰⁵. Estas variaciones probablemente se explican por las diferencias en la experiencia y la habilidad de los examinadores, y por el riesgo de lesiones proximales en el colon no explorado¹⁰⁵.

Estudios de
diagnóstico (1b)

Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma ≥ 10 mm es preceptivo efectuar un estudio completo del colon, dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado¹³³⁻¹³⁵. Se estima que después de una sigmoidoscopia se realiza un 5-16% de colonoscopias¹²⁶⁻¹²⁸.

Estudios de
diagnóstico (1b)

En la práctica clínica hay controversia acerca de la necesidad de explorar todo el colon cuando se detectan lesiones distales < 10 mm. En un metaanálisis se estima que el riesgo de presentar una neoplasia proximal es de 2,68 (IC del 95%, 1,93-3,73) para cualquier adenoma distal y de 2,36 (IC del 95%, 1,30-4,29) para adenomas < 10 mm¹³⁶. Los metaanálisis que evalúan el significado de los pólipos hiperplásicos distales aportan diferentes estimaciones. Un metaanálisis muestra que estos pólipos se asocian con la presencia de una neoplasia proximal (RR = 1,44; IC del 95%, 0,79-2,62), aunque sin alcanzar la significación estadística¹³⁶. En otro metaanálisis se obtiene que los pólipos hiperplásicos distales se asocian de forma no significativa con la presencia de neoplasia proximal (RR = 1,3; IC del 95%, 0,9-1,8), pero sí significativamente con la de neoplasia proximal avanzada (RR = 2,6; IC del 95%, 1,1-5,9)¹³⁷. El metaanálisis más reciente muestra que el riesgo de neoplasia proximal para los pacientes con pólipos hiperplásicos distales es de 1,81 (IC del 95%, 1,20-2,73), pero al incluir sólo los estudios de calidad este incremento de riesgo desaparece. En este metaanálisis, los pólipos hiperplásicos distales, comparados con los adenomas distales, presentan un riesgo de neoplasia proximal de 0,69 (IC del 95%, 0,60-0,80)¹³⁸.

Estudios de
diagnóstico (1a)

En los estudios de casos y controles se estima que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años¹³⁹. Sobre esta base, y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado^{115,140,141}. Este intervalo es

Estudios de
historia natural (2b)

menor que el empleado en el cribado mediante colonoscopia, dado que la sensibilidad de la sigmoidoscopia es menor debido a la propia técnica, a la preparación del colon y a la variabilidad en la experiencia de los examinadores¹⁴⁰. Algunos autores opinan que si se garantiza una exploración con inserción por encima de los 40 cm, realizada por un endoscopista experimentado y con una adecuada preparación intestinal, se podría justificar un intervalo de 10 años entre sigmoidoscopias^{115,142}.

Los resultados disponibles hasta ahora muestran que la sigmoidoscopia es bien aceptada por la población, factible y segura^{126-128,130}. La sigmoidoscopia, en comparación con la colonoscopia, es una prueba más segura, aunque no exenta de riesgo. Según las estimaciones realizadas a partir del ECA UK Flexible Sigmoidoscopy se producen 0,3 casos de hemorragia asociada a la sigmoidoscopia, 0,15 perforaciones y 0,025 muertes por cada 1.000 exploraciones¹⁴³. Los resultados de un ECA muestran que el 14% de los individuos refieren dolor (acusado en el 1%) tras la realización de una sigmoidoscopia¹⁴⁴. Comparada con la colonoscopia, la falta de sedación se asocia con un mayor malestar y menor adhesión a futuras sigmoidoscopias¹⁴⁵.

Estudios de intervención (1a)

Una revisión sistemática (3 ECA y 14 estudios observacionales) ha evaluado la realización de la sigmoidoscopia y otras técnicas similares por profesionales de enfermería, y los resultados muestran que si están bien entrenados realizan correctamente y de forma segura estos procedimientos¹⁴⁶.

EVIDENCIAS SOBRE LA SIGMOIDOSCOPIA DE CRIBADO

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la sigmoidoscopia detecta más cánceres y adenomas distales que la prueba de detección de SOH (estudios de prevención 1b). Se desconoce todavía si la sigmoidoscopia es eficaz en términos de reducción de la mortalidad.
- La sensibilidad para CCR se estima del 58-75% para las lesiones pequeñas y del 72-86% para neoplasias avanzadas (estudios de diagnóstico 1b).
- El riesgo de neoplasia proximal es más elevado cuando la sigmoidoscopia detecta un adenoma distal (estudios de diagnóstico 1a). El riesgo conferido por los pólipos hiperplásicos distales es controvertido, pero es inferior al de los adenomas (estudios de diagnóstico 1a).
- La sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años (estudios de 2a).
- Los profesionales de enfermería bien entrenados realizan correctamente y de forma segura la sigmoidoscopia (estudios de intervención 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE LA SIGMOIDOSCOPIA DE CRIBADO

- B** La sigmoidoscopia flexible es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado de CCR.
- A** La detección por sigmoidoscopia de un pólipo adenomatoso distal requiere la realización de una colonoscopia completa.
- B** La detección por sigmoidoscopia de un pólipo hiperplásico distal no requiere la realización de una colonoscopia completa.
- B** El intervalo entre sigmoidoscopias debería ser, por lo menos, de 5 años.

6.3. DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES Y SIGMOIDOSCOPIA

La combinación de dos pruebas de cribado puede superar las limitaciones de cada una de ellas por separado¹⁴⁷. No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de esta estrategia de cribado en términos de reducción de la mortalidad por CCR¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

El ECA Funen-2 danés aporta datos limitados sobre la incidencia y la mortalidad de CCR a partir de 5.495 personas a las que se les ofreció una prueba de SOHg y una sola sigmoidoscopia, y 5.483 personas a las que se les ofreció únicamente la prueba SOHg^{129,150}. El ECA realizado en Noruega que evalúa la misma intervención en 20.780 varones y mujeres de 50 a 64 años, aporta también datos limitados¹⁵¹. Ambos estudios concluyen que la combinación de SOHg y sigmoidoscopia no supera a la sigmoidoscopia en número de CCR y adenomas avanzados identificados^{150,151}.

Estudios de prevención (4)

La sensibilidad de la estrategia combinada no es superior a la de la sigmoidoscopia. Así, en un estudio con un número elevado de individuos, la combinación de SOHg rehidratada y sigmoidoscopia alcanza una sensibilidad del 76%, similar a la obtenida con la sigmoidoscopia sola¹⁵². El VPP de la estrategia combinada (2,8%) es inferior al de la SOHg (5,4%)¹⁵⁰.

Estudios de diagnóstico (1b)

Los efectos adversos de la estrategia combinada son la suma de los derivados de cada una de ellas por separado. Estos inconvenientes pueden condicionar su aceptabilidad. En este sentido, un estudio

muestra que la adhesión a la estrategia combinada es menor que a cada una de las pruebas por separado (47% con sigmoidoscopia, 32% con SOHg y 30% con la combinación)¹⁵³. En los ECA de Noruega y Dinamarca hay una mayor participación en los grupos de sigmoidoscopia¹⁵⁴ o SOHg¹⁵⁵ que en la estrategia combinada^{154,154}.

EVIDENCIAS SOBRE LA COMBINACIÓN DE DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES Y SIGMOIDOSCOPIA DE CRIBADO

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, la estrategia combinada de detección de SOHg y sigmoidoscopia no ha demostrado ser más eficaz que la sigmoidoscopia sola (estudios de prevención 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA COMBINACIÓN DE DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES Y SIGMOIDOSCOPIA DE CRIBADO

B La estrategia combinada de detección de SOHg y sigmoidoscopia flexible no debería ser considerada en el cribado de CCR.

6.4. ENEMA OPACO

El enema de bario con doble contraste es una prueba radiológica que consiste en la administración de bario y aire a presión en el colon. Esta exploración se realiza previo lavado del colon con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. El examen dura entre 20 y 40 min, y habitualmente permite la visualización completa del colon^{115,156}. Ante un resultado positivo se requiere un examen completo del colon mediante colonoscopia.

Estudios de
prevención (4)

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del enema opaco en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad^{115,147,149}. Un estudio retrospectivo en población de riesgo medio (267 casos) atribuye al enema opaco de doble contraste un rendimiento diagnóstico para los adenomas de ≥ 10 mm del 5,1%, y para neoplasias avanzadas del 6,2%¹⁵⁷. Con la colonoscopia, el rendimiento diagnóstico se sitúa en el 5-9,5% para los adenomas ≥ 10 mm y en 4,6-11,7% para las neoplasias avanzadas¹⁵⁷.

La sensibilidad del enema opaco es menor que la de la colonoscopia y, además, no permite la toma de biopsias ni la resección simultánea de los pólipos. Se han identificado 2 estudios prospectivos. En uno de ellos se estima una sensibilidad del 38% y una especificidad del 86% para pólipos de cualquier tamaño¹⁵⁸. En el otro estudio se estima una sensibilidad del 41% y una especificidad del 82% para los pólipos > 5 mm, y del 48 y el 90%, respectivamente, para los de tamaño > 10 mm¹⁵⁹. Resultados de metaanálisis que incluyen estudios realizados en población de riesgo elevado estiman una mayor sensibilidad para el enema opaco^{160,161}. Por último, los metaanálisis que comparan el enema opaco de doble contraste con la colonoscopia convencional y la colonoscopia virtual concluyen que ambas técnicas son superiores al enema opaco^{161,162}.

Algunos estudios refieren molestias con la realización del enema opaco. El riesgo de perforación es bajo (un caso por cada 10.000 exploraciones)¹⁶³.

EVIDENCIAS SOBRE EL ENEMA OPACO DE CRIBADO

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz (estudios de prevención 4).

RECOMENDACIONES SOBRE EL ENEMA OPACO DE CRIBADO

B El enema opaco de doble contraste no debería considerarse en el cribado de CCR.

6.5. COLONOSCOPIA

La colonoscopia se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa de la totalidad del colon. Para considerarla completa debe llegar al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular), hecho que se consigue en el 80-95% de las exploraciones¹⁵⁶. La colonoscopia se debe realizar bajo sedación utilizando fármacos intravenosos, y requiere efectuar una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y limpieza anterógrada del

colon con administración de laxantes e ingesta abundante de agua. Se debe efectuar una exploración minuciosa durante la retirada, la cual debe durar un mínimo de 6-8 min¹⁶⁴. El examen dura entre 20 y 40 min. La mayoría de personas se recuperan totalmente después de una hora de reposo.

Estudios de prevención (2b)

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de reducción de la mortalidad. Sin embargo, diversos estudios apoyan la eficacia de la colonoscopia de forma indirecta, y han mostrado que esta prueba no sólo favorece la detección del CCR en fases iniciales, sino que también permite reducir la incidencia de CCR, a través de la identificación y la resección de los pólipos. Así, en el ECA de detección de SOHg de Minnesota, la importante reducción de la mortalidad en comparación con la de los ECA europeos se atribuye al mayor número de colonoscopias efectuadas^{99,101}. De manera similar, diversos estudios de cohortes demuestran que la extirpación de pólipos disminuye la incidencia de CCR entre el 76 y el 90%, y que la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones^{165,166}.

La colonoscopia podría suponer una ventaja respecto a otras pruebas no invasivas como la SOHg y SOHi. Actualmente están en marcha algunos ECA que evalúan si la colonoscopia es superior a la prueba de SOH en el cribado de CCR. El National Cancer Institute de Estados Unidos inició un ECA multicéntrico (NCT00102011) en mayo de 2000, e invitaron a participar a 5.000 personas sanas de 40-69 años. Por otro lado, la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) ha puesto en marcha un ECA multicéntrico en población de riesgo medio que se lleva a cabo en 8 comunidades autónomas (Aragón, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Euskadi, Galicia, Madrid y Murcia) para evaluar la eficacia de la colonoscopia en comparación con la prueba de detección de SOHi.

Estudios de diagnóstico (1b)

La validez de la colonoscopia es difícil de analizar, dado que constituye la prueba de referencia. Los resultados de un metaanálisis (9 estudios) en el que se comparan la colonoscopia convencional y la colonoscopia virtual estiman una mayor sensibilidad para la colonoscopia virtual, del 98% (IC del 95%, 96-100%) para pólipos ≥ 10 mm y de 97% (IC del 95%, 94-100%) para pólipos ≥ 5 mm¹⁶².

En una revisión sistemática (6 estudios y 465 casos) se estima que la probabilidad de no detectar pólipos ≥ 10 mm es baja (2,1%; IC del 95%, 0,3-7,3%), y que a medida que el tamaño de los pólipos es menor la probabilidad de no ser detectados por la colonoscopia

aumenta: del 13% (IC del 95%, 8,0-18%) para los adenomas entre 6 y 10 mm y del 26% (IC del 95%, 21-35%) para adenomas entre 1 y 5 mm¹⁶⁷. Ello ocurre, especialmente, en las lesiones localizadas en el colon derecho¹⁶⁸. Asimismo, los adenomas planos pueden pasar desapercibidos, por lo que la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a la estimada^{169,170}.

La colonoscopia de banda estrecha (*narrow band imaging*), que permite la obtención de imágenes de la vascularización de la submucosa mediante una técnica de cromoendoscopia digital, no parece mejorar significativamente la tasa de adenomas detectados por la colonoscopia convencional, aunque las pruebas científicas no son consistentes en los ECA disponibles¹⁷¹⁻¹⁷³.

El intervalo apropiado para realizar una nueva colonoscopia después de una colonoscopia negativa es incierto. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluye personas ≥ 50 años asintomáticas a las que se les realizó una colonoscopia de cribado y no se identificaron pólipos muestra que el riesgo de CCR y de adenomas avanzados a los 5 años es extremadamente bajo¹⁷⁴. El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo con 32.203 personas (el 33% menores de 50 años), que estima que una colonoscopia negativa se asocia con una incidencia ajustada de CCR que decrece en el tiempo, de 0,66 (IC del 95%, 0,56-0,78) al año, de 0,55 (IC del 95%, 0,41-0,73) a los 5 años, y de 0,28 (IC del 95%, 0,09-0,65) a los 10 años¹⁷⁵. A partir de un estudio de casos y controles se estima que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR = 0,26; IC del 95%, 0,16-0,40)¹⁷⁶. De acuerdo con estos resultados y con la historia natural del CCR, las guías de práctica clínica recomiendan de manera conservadora un intervalo de 10 años entre colonoscopias negativas^{115,177}.

Estudios de historia natural (2b)

La colonoscopia de cribado expone a pacientes sanos a un riesgo de efectos adversos. La mortalidad asociada a la colonoscopia es de 0,3 casos por 1.000 exploraciones¹⁴³. La tasa de perforación intestinal o hemorragia es de 1-5 casos por 1.000 exploraciones^{105,143,156,178,179}. Otras complicaciones descritas son las infecciones y las asociadas con la sedación, sobre todo en pacientes ancianos con problemas cardiovasculares¹⁵⁶. No obstante, los resultados de una revisión sistemática que incluye 36 estudios y 3.918 pacientes muestran que una sedación superficial proporciona un alto nivel de satisfacción para el paciente y el médico, con un riesgo bajo de efectos adversos¹⁸⁰. Las complicaciones ocurren fundamentalmente cuando se realizan procedimientos terapéuticos.

EVIDENCIAS SOBRE LA COLONOSCOPIA DE CRIBADO

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no se dispone de ECA que demuestren la eficacia de la colonoscopia en términos de reducción de la mortalidad. Pruebas científicas indirectas muestran que la colonoscopia reduce la incidencia y mortalidad del CCR (estudios de prevención 2b).
- La sensibilidad de la colonoscopia para adenomas ≥ 10 mm es del 98%, y para los de tamaño ≥ 5 mm del 97% (estudios de diagnóstico 1b).
- La colonoscopia ejerce un efecto protector durante un período superior a 10 años (estudios de historia natural 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA COLONOSCOPIA DE CRIBADO

- B** La colonoscopia es una prueba eficaz que debería ser considerada en el cribado de CCR.
- B** El intervalo entre colonoscopias debería ser, por lo menos, de 10 años.
- La colonoscopia se debe realizar bajo sedación, en condiciones de limpieza correcta, debe llegar hasta el ciego y con un tiempo de retirada igual o superior a 6-8 minutos para considerarse completa y adecuada para aplicar los intervalos recomendados.

6.6. COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La colonografía por tomografía computarizada (TC) o colonoscopia virtual consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono, y su posterior reconstrucción por ordenador en 2 o 3 dimensiones. La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia, pero sin necesidad de sedación^{115,147}. En la actualidad se está evaluando la eficacia de realizar la colonografía TC sin limpieza del colon y con marcaje fecal mediante contraste oral¹⁸¹⁻¹⁸⁴. La captación de las imágenes puede realizarse en 5-10 min, aunque después se requieren 20-30 min más para su reconstrucción e interpretación^{115,147,149}. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia^{115,147,149}, idealmente el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal.

Estudios de
prevención (2a)

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonografía TC en términos de incidencia o mortalidad por CCR. La eficacia para la detección de adenomas y CCR se ha evaluado en

diversos estudios comparativos. En ellos, la colonografía TC muestra una tasa de detección de pólipos ≥ 10 mm y de neoplasias avanzadas similar a la colonoscopia¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

En el estudio comparativo más reciente y amplio (2.531 casos), realizado en una población de riesgo medio por radiólogos experimentados, se estima una sensibilidad de la colonografía TC de 78% (IC del 95%, 71-85%) para adenomas ≥ 6 mm, y del 90% (IC del 95%, 84-96%) para CCR y adenomas ≥ 10 mm. La especificidad para estas lesiones es del 88% (IC del 95%, 84-92%) y del 86% (IC del 95%, 81-90%), respectivamente¹⁸⁶. Esta estimación de la sensibilidad para la detección de adenomas ≥ 10 mm es similar en otro estudio también realizado en una población de riesgo medio, pero puede ser superior para los de tamaño ≥ 6 mm (88,7%; IC del 95%, 82,9-93,1%), aunque con menor especificidad (79,6%; IC del 95%, 77-82%)¹⁸⁵.

Estudios de diagnóstico (1b)

La revisión sistemática realizada por la US Prevention Services Task Force concluye que las variaciones en los parámetros de validez de la colonografía TC pueden ser atribuidas no sólo al tamaño, sino también a la forma de la lesión (polipoidea frente a plana), así como a la experiencia del radiólogo, la tecnología empleada y la preparación del colon¹⁰⁵.

La colonografía TC es una prueba no invasiva y con escasas complicaciones importantes. La tasa de perforaciones colónicas sintomáticas es del 0,05%¹⁸⁸ y disminuye si se utiliza dióxido de carbono en lugar de aire. Los pacientes refieren molestias abdominales al insuflar el colon^{147,189}. Los riesgos potenciales de la exposición periódica a dosis bajas de radiación son inciertos¹⁰⁵. Un valor adicional de la colonografía TC es la detección de una enfermedad extracolónica significativa en el 4,5-16% de los individuos evaluados, pero se desconocen sus consecuencias en términos de potenciales beneficios, riesgos y costes^{105,190-192}. No se dispone de pruebas científicas sobre el intervalo apropiado entre colonografías TC de cribado.

EVIDENCIAS SOBRE LA COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE CRIBADO

- En el contexto de un cribado poblacional de CCR, no se dispone de ECA que demuestren la eficacia de la colonografía TC en términos de reducción de la mortalidad. La colonografía TC presenta una tasa de detección de CCR y adenomas ≥ 10 mm similar a la colonoscopia (estudios de prevención 2a).
- La sensibilidad se estima del 90% para lesiones ≥ 10 mm y del 78-88% para lesiones ≥ 6 mm. La especificidad se estima del 86 y el 79-88% para las lesiones ≥ 10 y ≥ 6 mm, respectivamente (estudios de diagnóstico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE CRIBADO

B La colonografía TC no debería ser considerada en el cribado del CCR mientras no se disponga de más evaluaciones sobre los beneficios, los costes y la aceptabilidad de esta nueva tecnología.

6.7. COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Estudios de análisis económico (1a)

Los resultados de 2 revisiones sistemáticas^{129,193} demuestran que el cribado del CCR es coste-efectivo en relación con la no realización de cribado. En Estados Unidos, la relación coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado disponibles oscila entre 10.000 y 25.000 dólares por año de vida ganado.

El cribado con SOHg anual o bienal dispone de las pruebas científicas más consistentes y favorables sobre su relación coste-efectividad, con información de costes directamente obtenida de ECA^{104,194}. La limitada información disponible sobre la efectividad y los costes del cribado con SOHi o sigmoidoscopia dificulta establecer, de manera consistente, cuál es la estrategia con una mejor relación coste-efectividad y la edad óptima de inicio y finalización del cribado^{129,193}.

Los modelos de simulación que asumen una adhesión elevada atribuyen una ganancia similar en años de vida con colonoscopia cada 10 años, SOHg sensible o SOHi anuales, y sigmoidoscopia cada 5 años asociada con SOHg sensible cada 3 años¹⁹⁵.

Estudios de análisis económico (1b)

Los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio. En España, un modelo de decisión con proceso de Markov y asunciones conservadoras concluye que el cribado del CCR es coste-efectivo y que la estrategia de cribado con una mejor relación coste-efectividad es la prueba de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Sin embargo, otras estrategias de cribado presentan costes incrementales similares: SOHg anual, 2.211 euros; SOHg bienal, 2.322 euros; SOHi bienal, 2.233 euros; sigmoscopia cada 5 años, 2.305 euros, y colonoscopia cada 10 años, 2.369 euros por AVAC ganado¹⁹⁶.

EVIDENCIAS SOBRE LA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

- El cribado del CCR es coste-efectivo, con independencia de la estrategia empleada (estudios de análisis económico 1a).
- En España, la estrategia de cribado más coste-efectiva podría ser la prueba de detección de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 euros por año de vida ajustado por calidad ganado (estudios de análisis económico 1b).

6.8. OTROS ASPECTOS RELACIONADOS CON EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las consecuencias psicológicas del cribado han sido poco evaluadas. En un ECA realizado en Noruega¹³¹ no se identifican efectos adversos a corto plazo, y en otro realizado en el Reino Unido, en el que se evalúa el impacto de la información referente al cribado del CCR en individuos tributarios de éste, tampoco se observan efectos adversos¹⁹⁷. No obstante, se desconocen las consecuencias del cribado a largo plazo, en especial si las exploraciones negativas pueden demorar la consulta ante la presencia de síntomas o si puede generar ansiedad. En este sentido, debe tenerse en cuenta que el efecto psicológico de una determinada medida depende de la personalidad de cada individuo.

La participación es un aspecto esencial para asegurar el beneficio perseguido con una relación coste-efectividad favorable. La prueba de cribado empleada se considera el principal determinante de la participación. La detección de SOHi obtiene mejor participación que la de SOHg^{109,198,199}. En los ECA de cribado mediante sigmoidoscopia, la participación es del 32-58% en Italia¹²⁷, del 71% en el Reino Unido¹²⁶ y del 83% en Estados Unidos¹²⁸. La aceptación de la colonoscopia es inferior a la de la sigmoidoscopia y a la de la SOHi en el ECA italiano SCORE-3¹³⁰.

En una revisión sistemática se muestra que la mejor estrategia para incrementar la respuesta al cribado de cáncer es el cambio en la organización, tanto en la provisión de personal como de los procedimientos clínicos necesarios²⁰⁰. En este sentido, diversas experiencias demuestran que los programas de cribado de calidad proporcionan mejores resultados y protegen a la población de los posibles efectos adversos de un cribado de baja calidad.

Al ofrecer un cribado de cáncer es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes, así como proporcionar información sobre las diferentes opciones disponibles y los riesgos potenciales. No obstante, los resultados de una revisión sistemática muestran que, a pesar de que la comunicación del riesgo individual puede llevar a un aumento de la participación, este aumento no se puede atribuir a una toma de decisiones más informada²⁰¹. Por ello, es necesario desarrollar estrategias para promover la toma de decisiones informadas por parte de la población.

Estudios de intervención (2b)

En algunos sistemas de salud, el médico de AP participa activamente en los programas de cribado de CCR. En un ECA realizado en Italia se muestra que la participación de los médicos de AP en el programa de cribado incrementa significativamente el cumplimiento²⁰³. En el Reino Unido se ha priorizado la elaboración de material informativo para los profesionales de AP, así como el intercambio regular de información para garantizar su apoyo²⁰⁴. Resultados de una revisión narrativa reciente atribuyen al profesional de AP varios posibles roles en los programas de cribado, tales como los de facilitador, consejero y educador. En estos roles influye la comunicación entre AP y AE, y si la consulta está ubicada en una área rural o urbana, junto con otros factores individuales²⁰⁵.

En algunos estudios se han evaluado otras estrategias para incrementar la tasa de participación. En un estudio descriptivo realizado en Australia se muestra un incremento estadísticamente significativo cuando se recoge la prueba de SOH en las farmacias²⁰⁶. Otras experiencias en Francia muestran que la tasa de participación aumenta cuando hay coordinación entre todos los dispositivos de salud, incluidas AP y farmacias. Por último, en un ECA se evalúa el efecto de 2 métodos diferentes de contacto con la población diana y se muestra que el contacto directo mediante un profesional entrenado no sanitario es superior al envío de una carta de invitación²⁰⁸.

6.9. ESTRATEGIAS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL POBLACIONAL E IMPLEMENTACIÓN EN NUESTRO MEDIO

A pesar de las pruebas científicas que indican que el cribado de CCR disminuye la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia, estas medidas están poco introducidas en la práctica clínica habitual. Ello se debe, probablemente, a las características de la propia prueba de cribado, la escasa percepción de su beneficio y la baja presión social²⁰⁹. Los médicos deberían estar familiarizados con las diversas opciones de cribado disponibles y conocer sus riesgos potenciales, ofreciéndolas a los individuos tributarios de ellas. Igualmente, los médicos también

deberían cerciorarse de identificar a los individuos que pertenecen a grupos de alto riesgo de CCR, los cuales pueden beneficiarse de medidas de cribado o vigilancia específicas.

Aunque no hay una estrategia de cribado de elección, cualquiera de ellas es mejor que la ausencia de cribado. La prueba de detección de SOH, aunque no es la ideal, se justifica por las pruebas científicas disponibles derivadas de ECA, su relación coste-efectividad y su mayor factibilidad en términos de recursos. Los métodos de detección de SOHi evitan los inconvenientes de la restricción dietética y farmacológica, mejoran el cumplimiento, favorecen una mejor estandarización y control de calidad del proceso, y permiten seleccionar el punto de corte de detección de hemoglobina fecal más eficiente según la disponibilidad de recursos. La colonoscopia es la prueba más sensible y específica, pero se asocia con una mayor tasa de complicaciones, requiere mayores recursos (personal entrenado e instalaciones adecuadas), y es peor aceptada por la población que la detección de SOH o la sigmoidoscopia¹³⁰. La sigmoidoscopia flexible parece ser más efectiva que la SOH y debe considerarse como una alternativa. Es más segura que la colonoscopia, la preparación del paciente es más fácil y no requiere sedación ni monitorización. Su aplicación como método de cribado también conlleva una importante inversión en instalaciones y formación de profesionales. La colonografía TC presenta una eficacia similar a la colonoscopia en la detección de neoplasias avanzadas con menores efectos adversos, pero su aplicación como prueba de cribado requiere pruebas científicas de mayor calidad y consistencia, además de una considerable dotación tecnológica y de profesionales especializados. La prueba de ADN fecal no dispone, en el momento actual, de pruebas científicas directas acerca de su eficacia y su coste es todavía elevado.

En el año 2003 se creó el Internacional Colorectal Cancer Screening Network (ICRCNS) con el objetivo de promover programas de cribado de CCR de calidad²⁰². Este grupo internacional realizó un estudio descriptivo mediante encuesta de las diferentes iniciativas existentes iniciadas antes del año 2004 para poder identificar, compartir y promocionar las mejores estrategias para llevar a cabo los programas de cribado. En total se identificaron 35 iniciativas de cribado que se estaban desarrollando en 17 países: 10 eran programas de cribado de base poblacional, 9 eran programas en fase piloto y 16 eran proyectos de investigación. La prueba de cribado más utilizada era la de SOH, aunque en un programa se utilizaba la colonoscopia. La mayoría de ellos invitaba a personas entre 50 y 64 años, aunque en algunos el inicio era a los 40 años y en otros su finalización no tenía límite de edad²⁰².

Las directrices del Consejo de la Unión Europea²¹⁰, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud²⁰⁹, así como diversos Planes de Salud de las comunidades autónomas, recomiendan la aplicación de un cribado poblacional de CCR con sangre oculta en heces en varones y mujeres de 50 a 69-74 años. Actualmente, sólo 3 comunidades autónomas (Cataluña²¹¹, Murcia y Comunidad Valenciana) disponen de un programa de cribado de CCR, aunque la mayoría está haciendo propuestas en este sentido.

La participación y las tasas de seguimiento en estos programas que están en marcha son bajas e inferiores a las de otros programas de prevención del cáncer. La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud²⁰⁹ establece la necesidad de realizar estudios pilotos previos que evalúen cada uno de estos aspectos, en especial, la aceptación de las diferentes estrategias por parte de la población, su efectividad, los recursos humanos y materiales necesarios para el cribado, el diagnóstico y el tratamiento de los casos detectados, y la relación coste-efectividad en nuestro medio. Los esfuerzos para reducir la mortalidad por CCR deben concentrarse en el desarrollo de programas que maximicen la participación²¹². Por ello, en el momento de la implantación del programa poblacional es fundamental la realización de campañas de sensibilización dirigidas a la población general y a los profesionales sanitarios sobre los beneficios, riesgos y limitaciones del cribado del CCR para el control de esta enfermedad²⁰⁹.

La aplicación de un cribado de ámbito poblacional siempre proporciona mejores resultados que una estrategia de cribado oportunista (*case finding*), como se ha demostrado para otras neoplasias (p. ej. cáncer de mama). No obstante, un programa de cribado poblacional es una actuación de salud pública y, por tanto, éste debe estar priorizado como objetivo sanitario en los planes de salud de las diferentes comunidades autónomas^{209,210}.

Un programa de cribado poblacional será beneficioso si se aplica de forma sistemática, abarca a toda la población diana y es de calidad. Para su implantación es imprescindible una organización con un sistema adecuado de convocatoria y que permita asegurar un apropiado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Para gestionar un programa de cribado es necesario disponer de sistemas de información que incluyan la población diana y los datos referentes a las pruebas de cribado, evaluación y diagnósticos. La calidad del programa incluye el análisis del proceso y de sus resultados, así como la pronta notificación de éstos. La evaluación de un programa de cribado resulta más fácil si la base de datos del programa se vincula a los registros de cáncer y de mortalidad.

En Europa se está elaborando la European Guidelines for Quality Assurance of Colorectal Cancer Screening. Esta guía cubrirá todo el proceso de cribado, desde la invitación hasta el tratamiento de las lesiones detectadas, e incluirá recomendaciones sobre la estandarización de los procesos, el seguimiento del programa, su evaluación y las perspectivas futuras de cribado de CCR. En el anexo 4 se presenta un resumen de los indicadores de control y evaluación propuestos.

Las diferentes experiencias y logros conseguidos en la reducción de la mortalidad del cáncer de mama deben servir de experiencia en la implantación del cribado de CCR durante los próximos años. Los profesionales de AP y AE deben ser un claro referente para la población. La coordinación y el trabajo en equipo entre las diferentes comunidades autónomas para el diseño y la organización de estos programas son fundamentales.

Las alternativas de cribado pueden variar en un futuro si los ECA en curso que evalúan la eficacia de la colonoscopia confirmasen una reducción de la incidencia y/o mortalidad por CCR.

RECOMENDACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL POBLACIONAL

- A** El cribado de CCR se debe ofrecer a todos los individuos sin factores de riesgo, a partir de los 50 años de edad.
- A** En nuestro medio y en consonancia con las directrices establecidas (Europa, España, comunidades autónomas) se debe realizar cribado poblacional de CCR con la prueba de detección de SOH en varones y mujeres de 50 a 74 años cada 2 años.
- B** La prueba de cribado en los programas poblacionales debería ser SOHi cuantitativa con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de colonoscopias.
- B** La elección de otras pruebas de cribado (SOHg anual o bienal, sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada dependiendo, entre otros factores, de la aceptabilidad y la disponibilidad de recursos .
- Los individuos susceptibles del cribado de CCR deben estar informados del beneficio y riesgo de las diferentes estrategias disponibles.
- Es necesario concienciar a la población, a los profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR.
- A** Los individuos pertenecientes a grupos de mayor riesgo deben ser identificados para que se puedan beneficiar de medidas de cribado y vigilancia específicas.

7

Cribado en las poliposis colorrectales

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- En las personas con sospecha de poliposis colorrectal, ¿qué prueba diagnóstica es la más eficaz?
- En los familiares de un paciente con poliposis colorrectal, ¿qué intervenciones se han de considerar?
- En las personas con poliposis colorrectal, ¿la vigilancia/cribado del cáncer colorrectal reduce la morbimortalidad?
- En las personas con poliposis colorrectal, ¿la vigilancia/cribado de las manifestaciones extracolónicas reduce la morbimortalidad?
- En las personas con poliposis colorrectal, ¿qué tratamientos se deben considerar?

Las poliposis colorrectales constituyen un grupo de síndromes caracterizados por la aparición de múltiples pólipos en el intestino grueso. Estos pólipos pueden ser de naturaleza adenomatosa, hamartomatosa o hiperplásica. La mayoría de estas enfermedades se deben a la presencia de mutaciones germinales en genes supresores tumorales, tales como *APC* en la PAF, *MYH* en la poliposis asociada al gen *MYH*, o *SKT11* en el síndrome de Peutz-Jeghers. Sin embargo, no siempre es posible encontrar estas mutaciones en los individuos afectados. En ocasiones, en los síndromes de poliposis colorrectal aparecen pólipos en otras zonas del tracto digestivo. Además, en muchos de estos síndromes aparecen también neoplasias extraintestinales. La vigilancia y el tratamiento de los individuos afectados y los familiares con riesgo van dirigidos a disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR y otras neoplasias asociadas.

7.1. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

7.1.1. CONCEPTO Y VARIANTES

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC*²¹³. Su incidencia es de un caso por 10.000-20.000 habitantes²¹⁴. La PAF clásica se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad²¹³.

La PAF posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará CCR antes de los 50 años de edad^{213,215}. Además, estos pacientes también presentan un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas.

La PAF atenuada constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), localizados preferentemente en el

colon derecho, y con una edad de presentación de CCR aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica^{156,216}. Es debida a mutaciones en los extremos 5' y 3', y en el exón 9 del gen *APC*²¹⁷⁻²²⁰, aunque el mismo fenotipo puede observarse en pacientes con mutaciones en el gen *MYH* (véase el apartado: Poliposis asociada al gen *MYH*).

El síndrome de Gardner también constituye una variante de la PAF en la cual se asocian manifestaciones extracolónicas (adenomas gástricos, tumores de partes blandas y osteomas, entre otras)²²¹.

El síndrome de Turcot es otra variante de la PAF en la cual se desarrollan tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas²²². Es debido a mutaciones en el gen *APC*, aunque también se han descrito casos asociados a mutaciones en genes reparadores del ADN (*PMS2*, *MSH2* y *MLH1*)²²³.

Las estrategias preventivas en la PAF van dirigidas a disminuir la incidencia de CCR e incluyen el análisis genético, la cirugía profiláctica, la vigilancia de la población afectada y la quimioprevención.

7.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico clínico de PAF clásica puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF^{224,225}. La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica²²⁶.

Estudios de diagnóstico (1c)

El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 10 o más adenomas colorrectales, en una o en sucesivas colonoscopias^{115,227}.

Estudios de diagnóstico (1c)

En los familiares de primer grado de pacientes afectados de PAF está indicado el cribado endoscópico para el diagnóstico temprano de PAF, antes de que desarrolle CCR. Así, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de estos programas de cribado. No obstante, en el 30-40% de casos nuevos no hay antecedentes familiares de PAF y probablemente se deben a mutaciones de novo²²⁶.

La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF^{214,225,226}. Sin embargo, en 20-30% de familias con PAF no es posible identificar la mutación causal^{214,226}. En las poliposis atenuadas, la detección de la mutación en el gen *APC* ocurre sólo en el 25% de los casos²²⁷.

EVIDENCIAS SOBRE EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- El diagnóstico clínico de PAF debe sospecharse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales, o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF (estudios de diagnóstico 1c).
- El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 10 o más adenomas colorrectales, en una o en sucesivas colonoscopias (estudios de diagnóstico 1c).

7.1.3. ANÁLISIS GENÉTICO

Estudios de diagnóstico (1c)

La presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, en consecuencia, su aplicación en el cribado de ésta^{225,228}. La distribución de las mutaciones es muy heterogénea, aunque la mayoría de ellas introduce prematuramente un codón de terminación, lo que comporta la síntesis de una proteína truncada²²⁹. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100%²²⁴.

Hay una correlación genotipo-fenotipo, de forma que la localización de la mutación en el gen *APC* condiciona el espectro clínico de la enfermedad²²¹. La edad de presentación, la densidad de pólipos y la presencia de manifestaciones extracolónicas se correlacionan con la localización de la mutación²²¹.

Estudios de diagnóstico (1c)

El análisis genético de *APC* está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada²²⁵, y debe considerarse en cualquier persona con diagnóstico clínico de PAF (véase Diagnóstico clínico en el apartado: Cribado en las poliposis colorrectales), especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad (anexo 5).

Estudios de diagnóstico (1c)

El análisis genético de *APC* permite el diagnóstico presintomático de los familiares con riesgo^{214,225,226}. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en los miembros portadores de mutaciones^{214,221,226} (anexo 5).

Estudios de análisis económico (1b)

A pesar de que el coste del análisis genético es superior al de la endoscopia, los costes totales disminuyen debido a la omisión de las exploraciones de seguimiento en los individuos con un resultado negati-

vo²³⁰. Estos costes se reducen aún más cuando el primer miembro de la familia analizado es un caso afectado, cuanto mayor es el tamaño de la familia evaluada, y si el análisis genético se realiza antes de los 37 años de edad²³⁰.

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados²³¹. La existencia de los registros de PAF conlleva una disminución de la prevalencia de CCR y, en consecuencia, un mejor pronóstico debido a la optimización del tratamiento de estos pacientes^{214,232}. Ambos hechos apoyan la conveniencia de disponer de unidades especializadas en el tratamiento de pacientes con CCR hereditario, en las cuales se realice consejo genético y, si corresponde, el análisis genético tras previa obtención del consentimiento informado por escrito^{226,231,233,234} (véase Anexo 5).

EVIDENCIAS SOBRE EL ANÁLISIS GENÉTICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF (estudios de diagnóstico 1c).
- El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en los familiares portadores de la mutación (estudios de análisis económico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE EL ANÁLISIS GENÉTICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- A** El análisis del gen *APC* debe considerarse para confirmar el diagnóstico de PAF y realizar el diagnóstico presintomático de los familiares con riesgo.
- Los pacientes afectos de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.
- El consejo genético debe contemplar la detección de mutaciones en el gen *APC* y las recomendaciones referentes al cribado y tratamiento.

7.1.4. CRIBADO

A partir de los registros de PAF que se establecieron en las décadas de 1980 y 1990 se ha demostrado que las personas con síntomas presentan una incidencia mucho más elevada de CCR (incidencia del

Estudios de
prevención (2a)

50-70%) que las personas que han sido identificadas mediante el cribado (incidencia del 3-10%)²³⁵. Asimismo, algunos estudios muestran que las medidas de vigilancia y la colectomía profiláctica reducen el número de pacientes que fallecen por CCR y aumentan la proporción de aquellos cuya causa de muerte son las manifestaciones extracolónicas²³⁵.

Estudios de historia natural (2c)

A los familiares con riesgo (individuos portadores de mutaciones y los pertenecientes a familias con PAF en las que no ha sido posible identificar la mutación causal) debería ofrecerse una endoscopia cada 1-2 años desde los 13-15 años hasta los 40 años, y posteriormente, a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años^{214,225,235}. Debido a que en las formas clásicas los adenomas aparecen difusamente en todo el colon, la realización de una sigmoidoscopia es suficiente para establecer si un individuo expresa la enfermedad^{214,225}. Una vez detectada la presencia de adenomas, debe efectuarse una colonoscopia anual hasta la realización del tratamiento definitivo²³⁵.

Estudios de historia natural (2c)

Si se sospecha una PAF atenuada, el cribado debe iniciarse alrededor de los 15-25 años, en función de la edad de presentación en los familiares afectos¹⁴⁰. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos exclusivamente en el colon derecho¹⁴⁰. El uso de cromoendoscopia puede mejorar la eficacia diagnóstica en las formas atenuadas²³⁶. Estas colonoscopias deben realizarse cada 1-2 años. Una vez detectada la presencia de adenomas, el intervalo entre colonoscopias debe ser anual hasta la realización del tratamiento definitivo²³⁵. Debido a la heterogeneidad en la edad de presentación, el cribado en la PAF atenuada debe mantenerse de manera indefinida²³⁶.

Estudios de diagnóstico (1a)

EVIDENCIAS SOBRE LAS MEDIDAS DE CRIBADO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- Las medidas de cribado en los pacientes con PAF reducen la incidencia y mortalidad por CCR (estudios de prevención 2a).
- En la PAF clásica, los adenomas aparecen difusamente en todo el colon (estudios de historia natural 2c). En la PAF atenuada, los pólipos pueden aparecer exclusivamente en el colon derecho (estudios de historia natural 2c).
- La colonoscopia con cromoendoscopia mejora la detección de los pólipos adenomatosos (estudios de diagnóstico 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE LAS MEDIDAS DE CRIBADO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- A** En los individuos con riesgo de PAF clásica (los portadores de mutaciones en el gen APC y los pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal) se debe de realizar una sigmoidoscopia cada 1-2 años a partir de los 13-15 años y hasta los 40 años de edad, y cada 5 años hasta los 50-60 años de edad.
- A** En los individuos con riesgo de PAF atenuada debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectos.
- Una vez detectada la presencia de adenomas, debe realizarse una colonoscopia anual hasta la realización del tratamiento definitivo.

7.1.5. CRIBADO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS

Un 40% de los pacientes con PAF presenta manifestaciones extracolónicas asociadas. Entre las más frecuentes destacan las lesiones gastro-duodenales (hipertrofia glandular fúndica, adenomas o pólipos hiperplásicos, adenocarcinoma), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores de partes blandas (desmoides, fibromas), osteomas (en maxilares, cráneo y huesos largos), quistes epidermoides y neoplasias extraintestinales (carcinoma papilar de tiroides, adenocarcinoma de páncreas, tumores cerebrales o hepatoblastoma)²³⁷. En la actualidad, estas manifestaciones presentan una mayor incidencia debido a la mejor prevención del CCR con las medidas de cribado y de vigilancia^{235,237}.

7.1.5.1. Adenomas y adenocarcinoma duodenales

En la primera endoscopia, un 65% de los pacientes con PAF presenta adenomas duodenales. La incidencia acumulada a los 70 años es del 90%²³⁸.

Los pacientes con PAF tienen un riesgo incrementado de presentar un adenocarcinoma duodenal (RR = 331; IC del 95%, 133-681) o ampular (RR = 124; IC del 95%, 34-317)²³⁹. Aunque se ha indicado un potencial beneficio del cribado endoscópico, no se dispone de ningún estudio que haya evaluado su eficacia^{240,241}.

Estudios de pronóstico (1b)

Los pacientes con adenomas periampulares avanzados (estadio IV de la clasificación de Spigelman, tabla 5) poseen un mayor riesgo de

Estudios de pronóstico (2b)

Tabla 5. Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar

Puntuación ^a	1	2	3
Número	1-4	5-20	< 20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	< 10
Tipo histológico	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

^aSpigelman: estadio I, 4 puntos; estadio II, 5-6 puntos; estadio III, 7-8 puntos; estadio IV, 9-12 puntos.

desarrollar adenocarcinomas (RR = 31; IC del 95%, 4,6-215)²⁴². La incidencia acumulada de adenomas duodenales en estadio IV a los 70 años es del 52%, y los principales factores de riesgo son la presencia de adenomas en la endoscopia basal y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico²³⁸. En un tercio de estos pacientes, y a pesar de haberse realizado un seguimiento endoscópico, se efectúa el diagnóstico de adenocarcinoma en fase sintomática²⁴²⁻²⁴⁴.

A pesar de la falta de pruebas científicas en relación con la eficacia del cribado endoscópico, parece razonable realizar una endoscopia gastroduodenal cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad²⁴⁵. Si se detectan adenomas periampulares en estadios I-II, éstos deben ser vigilados cada 2-3 años²⁴⁵. En cambio, para adenomas en estadios más avanzados (III y IV de Spigelman), el intervalo entre las exploraciones debería ser menor (6-12 meses)^{214,238,244-246}.

La endoscopia debe incluir, si no se observan adenomas, toma de biopsias al azar de los pliegues mucosos de la segunda y la tercera porción del duodeno, incluida el área de la papila²³⁸. Los endoscopios de visión lateral ofrecen una mayor precisión en la obtención de biopsias de la región periampular respecto a los de visión frontal²⁴².

El uso de la cápsula endoscópica se ha mostrado útil y seguro en la identificación de adenomas en el yeyuno y el íleon²⁴⁷⁻²⁴⁹. Sin embargo, la importancia clínica de estos pólipos de intestino delgado y, por consiguiente, la utilidad de la cápsula endoscópica en estos pacientes, no está bien establecida.

7.1.5.2. Tumores desmoides

Los tumores desmoides son lesiones de crecimiento lento, localmente agresivos pero que no metastatizan. Se originan en general en la pared abdominal y el mesenterio, y, más raramente, en las extremidades y el tronco. Aunque sólo un 10% de los pacientes con PAF desarrolla tumores desmoides, el riesgo en este grupo de pacientes es 825 veces superior

al de la población general²⁵⁰. En los pacientes con PAF en los que se ha realizado una colectomía, los tumores desmoides constituyen la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular²⁴⁰. Se desconoce la fisiopatología de estos tumores, aunque es habitual hallar el antecedente de cirugía abdominal previa y una historia familiar de éstos, y se asocian a determinadas mutaciones en el gen *APC*²⁵⁰ (véase Anexo 5).

7.1.5.3. Otras neoplasias

Otras neoplasias que pueden acontecer en el contexto de la PAF, aunque con una menor frecuencia, son: carcinoma papilar de tiroides (2%), adenocarcinoma pancreático (2%), hepatoblastoma (1,6%) y meduloblastomas del ángulo pontocerebeloso (< 1%)^{221,251}. Dada su baja incidencia, el rendimiento del cribado es bajo.

Algunos grupos señalan la conveniencia de un examen anual o bienal del tiroides mediante ultrasonografía^{225,252}. Éste se encuentra especialmente justificado en las mujeres de 15-35 años (la relación varón: mujer de este cáncer en pacientes con PAF es de 1:17)²³⁷. Por otra parte, teniendo en cuenta que la cirugía temprana del hepatoblastoma es potencialmente curativa, se ha indicado la utilidad de la determinación periódica de las concentraciones séricas de alfafetoproteína y de la realización de una ultrasonografía abdominal en los hijos de pacientes afectados de PAF, desde el nacimiento y hasta los 5 años de edad^{237,253,254}.

EVIDENCIAS SOBRE LAS MEDIDAS DE CRIBADO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- Los adenomas duodenales estadios III y IV de Spigelman se asocian a un mayor riesgo de adenocarcinoma duodenal (estudios de pronóstico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LAS MEDIDAS DE CRIBADO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- B** En los pacientes con PAF se debería realizar una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad.
- B** Si se detectan adenomas duodenales estadio I-II de Spigelman, la vigilancia endoscópica debería realizarse cada 2-3 años, mientras que en los estadios III-IV este intervalo debería ser menor (6-12 meses).

7.1.6. TRATAMIENTO

7.1.6.1. Tratamiento de la afectación colorrectal

En los pacientes afectados de PAF clásica, el elevado número de pólipos impide realizar una adecuada vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio temprano. En estos pacientes es necesario realizar una cirugía profiláctica, habitualmente antes de los 25 años de edad^{214,225}.

Estudios de tratamiento (2a)

Las 2 técnicas empleadas de manera más habitual para el tratamiento quirúrgico de la PAF son la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, y la colectomía total con anastomosis ileorrectal^{255,256}. Ambas técnicas pueden realizarse mediante cirugía abierta o laparoscópica. Los resultados de un metaanálisis (12 estudios; 1.002 pacientes) concluyen que cada técnica tiene sus ventajas y limitaciones individuales, y que se necesitan estudios bien diseñados que identifiquen cuál de los 2 procedimientos beneficia a más pacientes²⁵⁷. La proctocolectomía total se asocia con una mayor morbilidad operatoria y peores resultados funcionales, mientras que la colectomía total no anula el riesgo de cáncer de recto²⁵⁵. Así, en pacientes con PAF en los que se ha preservado el recto, el riesgo acumulado de cáncer en esta localización a 10, 20 y 40 años es del 4, el 12 y el 32%, respectivamente^{258,259}.

Estudios de tratamiento (2c)

Según una revisión de estudios observacionales, la correlación entre la localización de las mutaciones en el gen *APC* y los diversos fenotipos de PAF podría ayudar en la elección del tratamiento y el momento de realizarlo²⁶⁰. En general, la proctocolectomía total es el procedimiento de elección, sobre todo si el número de pólipos rectales es elevado o hay una historia familiar de formas graves de PAF^{214,259}. No obstante, en pacientes jóvenes con escasos pólipos en el recto y una historia familiar de formas leves de PAF, y en pacientes con PAF atenuada, puede estar indicada la colectomía total con preservación del recto²¹⁴.

Estudios de tratamiento (2c)

En los pacientes afectados de PAF atenuada, el menor número de pólipos permite, en ocasiones, una adecuada vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio temprano. Si se dan estas circunstancias, el tratamiento puede ser endoscópico. Cuando no es posible efectuar esta vigilancia con seguridad, debe plantearse la resección quirúrgica mediante colectomía total con anastomosis ileorrectal.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN COLORRECTAL EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- En la PAF clásica, las 2 opciones de tratamiento quirúrgico –la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, y la colectomía total con anastomosis ileo-rectal– aportan ventajas e inconvenientes individuales (estudios de tratamiento 2a).
- La correlación genotipo-fenotipo puede ayudar en la elección de la técnica quirúrgica y el momento de su realización (estudios de tratamiento 2a).
- En la PAF atenuada, el menor número de adenomas permite, habitualmente, el tratamiento y el seguimiento endoscópico (estudios de tratamiento 2c).

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN COLORRECTAL EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- B** El tratamiento de los pacientes con PAF clásica debe ser quirúrgico.
- C** La elección de la técnica quirúrgica (proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, o colectomía total con anastomosis ileo-rectal) dependerá de la edad de diagnóstico de la PAF, de su fenotipo y de la historia familiar, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada una de ellas.
- C** En los pacientes con PAF atenuada, la elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos.

7.1.6.2. Tratamiento de los adenomas duodenales

El tratamiento de los adenomas duodenales es controvertido²³⁵. A pesar de que estos pacientes presentan un riesgo incrementado de desarrollar adenocarcinoma periampular²⁴², la realización de una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica sólo estaría justificada en los pacientes con adenomas en estadio IV de la clasificación de Spigelman^{235,245}. Esta intervención se asocia a una morbilidad significativa.

Estudios de
tratamiento (2b)

La opción del tratamiento endoscópico ha sido poco evaluada, pero la revisión de los estudios disponibles muestra una elevada tasa de recurrencia y una tasa no despreciable de complicaciones²⁴⁵. Sin embargo,

Estudios de
tratamiento (4)

su uso está justificado en pacientes con adenomas duodenales en estadio III o inferior²³⁵. La potencial ventaja del tratamiento endoscópico es que permite extirpar los adenomas de mayor tamaño y, con ello, retrasar la intervención quirúrgica²³⁵.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS DUODENALES EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- El tratamiento quirúrgico y endoscópico de los adenomas duodenales es controvertido (estudios de tratamiento 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS ADENOMAS DUODENALES EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- B** En los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV de la clasificación de Spigelman, podría estar indicado realizar una duodenopancreatectomía cefálica profílactica.
- C** En los pacientes con adenomas duodenales estadios I-III de la clasificación de Spigelman, el tratamiento debe ser endoscópico.

7.1.6.3. Tratamiento de los tumores desmoides

Las opciones de tratamiento son diversas e incluyen el tratamiento farmacológico con AINE y antiestrógenos, la quimioterapia, la escisión quirúrgica y la radioterapia²³⁵. Las pruebas científicas sobre estas alternativas de tratamiento son escasas y las recomendaciones, controvertidas²³⁵.

En estudios observacionales se ha señalado la utilidad de la combinación de sulindaco y tamoxifeno en dosis altas para el tratamiento de los tumores desmoides intraabdominales²⁶¹, por lo que algunos autores indican esta combinación como tratamiento de primera línea.

7.1.7. VIGILANCIA COLORRECTAL POSRESECCIÓN

Estudios de historia natural (2b)

Los pacientes con PAF tratados quirúrgicamente presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas (12-29%), tanto en el remanente rectal en los tratados mediante colectomía total, como en el reservorio ileal en los tratados mediante proctocolectomía total²¹⁴. La frecuencia de estos adenomas es elevada (50-74%) y pueden evolucionar hacia displasia de alto grado y carcinoma^{262,263}. Por este motivo, y a pesar de que no hay estu-

dios que evalúen la eficacia de la vigilancia endoscópica en pacientes con PAF intervenidos quirúrgicamente, se aconseja efectuar una exploración endoscópica del recto o del reservorio de manera periódica.

Teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia de adenomas es mayor en los pacientes en los que se ha preservado el recto, la periodicidad de las exploraciones será de 6-12 meses en esta situación, mientras que se podrá espaciar a 3 años en los pacientes portadores de un reservorio^{225,25}. Si se detectan pólipos, está indicada la resección endoscópica.

Estudios de
prevención (4)

RECOMENDACIONES SOBRE VIGILANCIA COLORRECTAL POSRESECCIÓN

- C** En los pacientes con PAF se recomienda realizar un seguimiento endoscópico tras el tratamiento quirúrgico, con una periodicidad de 6-12 meses para los que tengan remanente rectal y de 3 años para los que presenten reservorio ileal.

7.1.8. QUIMIOPREVENCIÓN

En diversos estudios se ha evaluado la utilidad de la quimiopreención en la PAF. Esta evaluación se ha llevado a cabo en pacientes con adenomas colorrectales y/o duodenales, así como en portadores de mutaciones del gen *APC* que aún no han desarrollado la enfermedad.

Los resultados de 2 revisiones sistemáticas de ECA sobre el papel de los AINE en la prevención de los adenomas en pacientes con PAF muestran que, a corto plazo, el tratamiento con sulindaco o celecoxib favorece la regresión de los adenomas, pero no su eliminación o prevención^{56,59}. Los ECA realizados posteriormente confirman que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, celecoxib^{60,61} y rofecoxib⁶², reducen la recurrencia de adenomas. Los AINE se asocian a un aumento de riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal⁶³ (véase los apartados 3.4.1 y 10.5).

Estudios de
prevención (1a)

RECOMENDACIONES SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

- B** La administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF sólo se podría considerar como tratamiento adyuvante de la cirugía en pacientes con pólipos residuales, y nunca como alternativa a ésta, y que no presenten factores de riesgo cardiovasculares.

7.2. POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN MYH

Estudios de diagnóstico (1c)

Estudios de prevalencia (2b)

La poliposis asociada al gen *MYH* (PAM) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva debida a la presencia de mutaciones germinales bialélicas en el gen *MYH*²⁶⁴. La mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presenta un fenotipo de poliposis atenuada²⁶⁵. Se encuentra mutación bialélica en el gen *MYH* en un 30% de casos de poliposis atenuada sin mutación en el gen *APC*, y en un 7,5% de las formas clásicas sin mutación en el gen *APC*²⁶⁵. Además, hasta un 30% de casos de CCR asociado al gen *MYH* no presenta poliposis asociada^{266,267}.

Sobre la base de estos hallazgos, los pacientes con más de 10 adenomas deben ser estudiados para descartar la presencia de mutación en el gen *MYH*, en especial si hay un patrón de herencia autosómica recesiva²³⁵ (véase Anexo 5).

Estudios de prevención (4)

El desarrollo de pólipos en los individuos portadores de mutación bialélica en el gen *MYH* suele iniciarse a partir de la segunda o la tercera década de la vida, por lo que el cribado de estas lesiones está indicado a partir de los 20-25 años de edad. Al igual que sucede en la PAF atenuada, en estos individuos es conveniente realizar una colonoscopia completa, dado que el número de pólipos es variable y pueden aparecer exclusivamente en el colon derecho. No hay estudios que evalúen el intervalo óptimo entre exploraciones aunque, en ausencia de pólipos, parece razonable ofrecer una colonoscopia cada 1-2 años²³⁵. El uso de croмоendoscopia podría mejorar el rendimiento de la exploración²³⁵.

Los individuos portadores de una mutación en un solo alelo del gen *MYH* no parecen presentar un riesgo incrementado de CCR por lo que, por el momento, no se recomienda un cribado endoscópico específico²⁶⁶.

Los individuos afectados de PAM, al tratarse de una enfermedad de tipo recesivo, portan la mutación en ambos cromosomas, por lo que toda su descendencia es portadora obligada. El riesgo de que la descendencia esté afecta depende del estado de portador de su pareja. Dado que, en nuestro medio, hay 2 mutaciones comunes que cubren el 70-80% de los cromosomas mutados (*G382D* y *Y165C*), puede ofrecerse el estudio de la pareja para estas 2 mutaciones con el fin de efectuar consejo genético en los portadores.

Estudios de prevención (4)

Se ha descrito la aparición de adenomas duodenales en pacientes con PAM²⁶⁸. Por ello, se recomienda realizar una endoscopia gastroduodenal cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad. En presencia de

adenomas duodenales, se recomienda actuar de forma análoga a lo recomendado en la PAF, de acuerdo con la clasificación de Spigelman.

El tratamiento de la PAM depende, fundamentalmente, del número de pólipos. En formas atenuadas es posible efectuar tratamiento endoscópico. En las formas más avanzadas que requieran tratamiento quirúrgico, la opción recomendada es la colectomía total con anastomosis ileorrectal. Sin embargo, si la afectación rectal es importante, está indicado realizar una proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal²³⁵.

EVIDENCIAS SOBRE LA POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN *MYH*

- La identificación de mutaciones germinales bialélicas en el gen *MYH* permite confirmar el diagnóstico de PAM (estudios de diagnóstico 1c).
- La mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presentan un fenotipo de poliposis atenuada (estudios de prevalencia 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN *MYH*

- A** En los individuos con riesgo de PAM (portadores de mutaciones bialélicas en el gen *MYH*) se debe realizar una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años.
- B** En los pacientes con PAM debería realizarse una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad.
- C** La elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos.

7.3. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

El síndrome de Peutz-Jeghers es un enfermedad hereditaria autosómica dominante debido, en la mayoría de los casos, a mutaciones en el gen *STK11* (también llamado *LKB1*)²⁶⁹. Su incidencia es de un caso cada 200.000 nacimientos²⁷⁰. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, hiperpigmentación alrededor de la boca, mucosa bucal y dedos, y un riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan la mama, el

Estudios de diagnóstico (1c)

Estudios de prevalencia (2b)

Estudios de prevención (4)

colon, el páncreas, estómago, ovarios y testículos^{271,272}. El riesgo global de cáncer en individuos con síndrome de Peutz-Jeghers es del 93% a los 65 años²⁷². Los cánceres más frecuentes son de mama y colon, con riesgos a lo largo de la vida del 50 y el 40%, respectivamente²⁷².

Las medidas de cribado recomendadas en individuos afectados de síndrome de Peutz-Jeghers y familiares con riesgo deben iniciarse en la infancia. Entre el nacimiento y los 8 años de edad se recomienda realizar una búsqueda activa de rasgos fenotípicos de la enfermedad (hiperpigmentación melánica) y exploración de los testículos. A la edad de 8 años se recomienda la realización de una exploración basal del tracto gastrointestinal mediante una endoscopia gastroduodenal y un estudio de intestino delgado con tránsito baritado y/o cápsula endoscópica²⁷³. A partir de los 18 años de edad se recomienda la realización de colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula de intestino delgado cada 2-3 años, así como un examen ginecológico anual. A partir de los 25 años de edad se recomienda añadir a estas exploraciones la realización de una mamografía o resonancia magnética anual y ultrasonografía endoscópica pancreática cada 2-3 años²⁷¹.

EVIDENCIAS SOBRE EL SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

- La identificación de mutaciones en el gen *STK11* permite confirmar el diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers (estudios de diagnóstico 1c).
- Los pacientes afectados de síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo incrementado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan los de mama, colon, estómago y páncreas (estudios de prevalencia 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE EL SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

B Las medidas de cribado deberían incluir la exploración de los testículos, el tracto gastrointestinal (mediante endoscopia gastroduodenal, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía y la ultrasonografía endoscópica pancreática.

7.4. POLIPOSIS JUVENIL

Estudios de diagnóstico (1c)

La poliposis juvenil es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia variable. La incidencia de la enfermedad es de un caso por cada 100.000 nacimientos²⁷⁰. La enfermedad se caracteriza

por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo aumentado de CCR, cáncer gástrico y del intestino delgado. Hasta en un 25% de casos no hay antecedentes familiares y son debidos a mutaciones *de novo*. La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan *SMAD4* y *BMPRIA* (y en menor grado *ENG* y *PTEN*)^{274,275}.

Los criterios para el diagnóstico de poliposis juvenil son: *a*) presencia de 3 o más pólipos juveniles colorrectales; *b*) presencia de pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal, o *c*) cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de poliposis juvenil²⁷⁶.

Las medidas de cribado recomendadas para los familiares con riesgo de poliposis juvenil son la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-18 años de edad. Si no se encuentran pólipos, el intervalo entre exploraciones puede alargarse a partir de los 40 años. Para el cribado de otras neoplasias gastrointestinales se recomienda la realización de una endoscopia gastroduodenal cada 1-2 años a partir de los 25 años, y un estudio de intestino delgado mediante tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 1-2 años a partir de los 25 años de edad²¹⁴.

Estudios de
prevención (4)

EVIDENCIAS SOBRE LA POLIPOSIS JUVENIL

- La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan *SMAD4* y *BMPRIA* (estudios de diagnóstico 1c).
- Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo incrementado de CCR, cáncer gástrico y de intestino delgado (estudios de prevalencia 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA POLIPOSIS JUVENIL

B Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-18 años de edad, y una endoscopia gastroduodenal y un estudio de intestino delgado con tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 1-2 años a partir de los 25 años de edad.

7.5. SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA

El síndrome de poliposis hiperplásica es una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos, en especial en el colon derecho, con potencial de progresión a CCR²⁷⁷.

Estudios de
diagnóstico (1c)

Hay casos con agregación familiar (con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo) y casos esporádicos²⁷⁸. Se desconoce su etiología. Tampoco hay datos fiables sobre su prevalencia, pero es posible que esté infraestimada dado que, a menudo, los pólipos son planos y difíciles de diagnosticar si no hay un elevado índice de sospecha²⁷⁹.

Los criterios para el diagnóstico del síndrome de poliposis hiperplásica son: *a)* presencia de 5 o más pólipos hiperplásicos proximales al sigma, 2 o más de ellos > 1 cm; *b)* presencia de más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos a lo largo de todo el colon, o *c)* cualquier número de pólipos hiperplásicos en un familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de poliposis hiperplásica²⁷⁹.

Estudios de prevención (4)

Las medidas de cribado recomendadas en el síndrome de poliposis hiperplásica incluyen la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven²⁷⁹. Debido a la dificultad para el diagnóstico endoscópico de los pólipos planos debe considerarse el empleo de cromoendoscopia²⁷⁰.

Estudios de tratamiento (4)

El tratamiento del síndrome de poliposis hiperplásica es endoscópico. En caso de CCR o ante la presencia de un número de pólipos que impida realizar un tratamiento endoscópico, está indicado la realización de una colectomía total con anastomosis ileorrectal²⁷⁹.

EVIDENCIAS SOBRE EL SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA

- El síndrome de poliposis hiperplásica es una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos, en especial en el colon derecho, con potencial de progresión a CCR (estudios de diagnóstico 1c).
- Los individuos con síndrome de poliposis hiperplásica tienen un riesgo aumentado de CCR (estudios de prevalencia 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE EL SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA

- B** Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.
- B** La elección del tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos. En los casos en que sea necesario el tratamiento quirúrgico debe realizarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal.

8

Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cómo podemos identificar el síndrome de Lynch?
- ¿Qué hay que hacer en un paciente diagnosticado de síndrome de Lynch?
- ¿Qué hay que recomendar a los familiares de un paciente con síndrome de Lynch?
- ¿Qué hay que recomendar a los familiares de un paciente con CCR familiar tipo X?

En la actualidad, la denominación genérica de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) incluye el síndrome de Lynch y el CCR familiar tipo X, mientras que anteriormente este término se consideraba sinónimo del primero de ellos. Así, todo este capítulo se referirá al síndrome de Lynch, a excepción del apartado dedicado específicamente al CCR familiar tipo X, una entidad de reciente descripción.

8.1. CONCEPTO Y VARIANTES DE SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN. En más del 90% de las familias con síndrome de Lynch genéticamente caracterizado, éste es debido a mutaciones en los genes *MSH2* (38%) y *MLH1* (59%)^{251,280}, y una pequeña proporción a mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2*. A pesar de tratarse de la forma de CCR hereditario más frecuente, únicamente representa entre el 0,9 y el 2% del total de casos de CCR^{6,281,282}.

El síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo temprano de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado)^{251,280}. Con menor frecuencia pueden presentar tumores cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de síndrome de Turcot y síndrome de Muir-Torre, respectivamente, y constituyen variantes del síndrome de Lynch²²².

Desde un punto de vista anatomopatológico, el CCR se caracteriza por localizarse preferentemente en el colon proximal, poseer una histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like²⁸³.

8.2. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

El diagnóstico del síndrome de Lynch supone un reto en la práctica clínica porque, a diferencia de la PAF, no presenta unas características fenotípicas específicas²⁷⁰. La sospecha clínica del síndrome se establece sobre la base de la historia personal y familiar. Inicialmente se emplearon para el diagnóstico los criterios de Amsterdam²⁸⁴, modificados con posterioridad²⁸⁵ para incluir el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas (tabla 6).

Estudios de diagnóstico (3b)

La baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam y, por tanto, su limitada aplicabilidad en la práctica clínica, ha llevado a establecer unos criterios menos restrictivos que permitan identificar a una proporción mayor de pacientes afectados de síndrome de Lynch. Estos criterios, establecidos en Bethesda²⁸⁶ y posteriormente revisados²⁸⁷ (tabla 7), fueron desarrollados para identificar a pacientes con una elevada probabilidad de presentar un síndrome de Lynch en los que estaría indicado realizar estudios moleculares específicos para confirmar o descartar esta posibilidad.

Estudios de diagnóstico (1c)

La alteración del sistema de reparación del ADN tiene como consecuencia la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma –fenómeno denominado inestabilidad de microsatélites²²⁵– y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado. Ambas alteraciones se consideran, por tanto, marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch²²⁵ y pueden ser detectadas mediante estudios moleculares en el seno del tumor²⁸⁸. Dichas circunstancias apoyan la conveniencia de realizar alguno de estos estudios moleculares como procedimiento de selec-

Tabla 6. Criterios de Amsterdam

Criterios de Amsterdam²⁸⁴

- Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
- Exclusión de la PAF

Criterios de Amsterdam II²⁸⁵

- Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
 - Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
 - Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
 - Exclusión de la PAF en los casos de CCR
-

CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Tabla 7. Criterios de Bethesda revisados²⁸⁷

- Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años, o
- Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantomas), independientemente de la edad al diagnóstico, o
- Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años, o
- Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años, o
- Paciente con CCR y dos familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad al diagnóstico.

ción previo de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el síndrome de Lynch, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético^{225,286}. La elección de uno u otro debe basarse en la disponibilidad del centro, ya que ambos han demostrado una eficacia equivalente²⁸⁸. La inmunohistoquímica posee, no obstante, la ventaja de dirigir el análisis genético al gen que codifica para la proteína no expresada (véase Anexo 6).

En los pacientes con inestabilidad de microsatélites o alteración de la inmunohistoquímica para alguna de las proteínas reparadoras del ADN debe investigarse la presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN²⁸⁶ (véase Anexo 6).

Recientemente se han desarrollado modelos predictivos para la identificación de los pacientes con síndrome de Lynch (PREMM_{1,2}, MMRPro, MMRpredict)²⁸⁹⁻²⁹¹, los cuales combinan factores familiares y personales y, en ocasiones, también moleculares. Estos modelos permiten estimar la probabilidad individual de presentar una mutación en los genes causantes de esta enfermedad²⁹².

EVIDENCIAS SOBRE EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

- Debe sospecharse el diagnóstico de síndrome de Lynch cuando un individuo cumple alguno de los criterios de Bethesda revisados (estudios de diagnóstico 3b).
- La inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN se consideran marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch (estudios de diagnóstico 1c).
- El diagnóstico de síndrome de Lynch requiere la identificación de una mutación germinal en genes reparadores del ADN (estudios de diagnóstico 1c).

RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

- B** En los pacientes que cumplen algún criterio de Bethesda revisado se debería investigar la presencia de inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras en el tumor.
- B** En los casos en que se demuestre inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión proteica estaría indicado efectuar el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.

8.3. ANÁLISIS GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

Estudios de diagnóstico (1c)

La presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN confirma el diagnóstico de síndrome de Lynch y, en consecuencia, permite su aplicación en el cribado de éste²²⁵ (anexo 6).

La penetrancia de las mutaciones en los genes *MSH2* y *MLH1* en relación con el desarrollo de CCR es superior al 80%. A diferencia de lo que ocurre en la PAF, no hay una clara correlación genotipo-fenotipo, aunque varios estudios sugieren que las familias con mutaciones en el gen *MSH2* son más proclives al desarrollo de neoplasias extracolónicas que las portadoras de mutaciones en el gen *MLH1*²⁹³. Las pacientes con mutaciones en el gen *MSH6* presentan mayor riesgo de neoplasia de endometrio.

Estudios de diagnóstico (1c)

El análisis genético de los genes reparadores del ADN permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo^{214,225,256}. Este análisis posibilita la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en los miembros portadores de mutaciones. Por ello, el análisis genético debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes (anexo 6).

Estudios de análisis económico (1b)

La identificación de los individuos portadores de mutaciones mediante análisis genético permite optimizar la relación coste-efectividad del cribado del síndrome de Lynch, especialmente si se tienen en cuenta los familiares más cercanos (hijos y hermanos) de los pacientes afectados²⁹⁴.

Estudios de intervención (4)

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados²³¹. La existencia de registros favorece la opti-

mización del tratamiento de estos pacientes, aunque no se ha estudiado si ello conlleva una disminución de la prevalencia de CCR o una mejoría de su pronóstico²¹⁴. Todo ello apoya la importancia de disponer de unidades especializadas en el CCR hereditario en las que un equipo multidisciplinario lleve a cabo una adecuada identificación, consejo genético, soporte psicológico, seguimiento y tratamiento del síndrome de Lynch^{221,225,228}. El análisis genético debe efectuarse en el contexto del consejo genético y siempre previa obtención del consentimiento informado por escrito^{221,225,228}.

EVIDENCIAS SOBRE EL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- El análisis de los genes reparadores del ADN permite confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch y realizar el diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo (estudios de diagnóstico 1c).
- El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en los miembros portadores de mutaciones (análisis económico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE EL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- A** El análisis mutacional de los genes reparadores del ADN debe considerarse para confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch.
- A** El análisis mutacional de los genes reparadores del ADN debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.
- Los pacientes portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN o con sospecha clínica de síndrome de Lynch y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.

8.4. CRIBADO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

El cribado del CCR en el síndrome de Lynch es eficaz y va dirigido a la identificación y la resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en las fases iniciales de su desarrollo¹⁴⁰. Un ensayo clínico no aleatorizado en individuos pertenecientes a familias con síndrome de Lynch con seguimiento de 15 años muestra que

Estudios de
prevención (2b)

Estudios de prevención (2b)

el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asocia a una disminución del 62% en la incidencia de CCR ($p = 0,02$) y del 66% en la mortalidad global ($p = 0,003$) en relación con la no realización de cribado²⁹⁵.

No hay estudios dirigidos específicamente a establecer el intervalo idóneo entre exploraciones, aunque se ha descrito la aparición de CCR a los 2 ó 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa²⁹⁵⁻²⁹⁷. Esta circunstancia, junto con el hecho de que la progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el síndrome de Lynch que en los tumores esporádicos²⁸⁰, justificaría un intervalo más corto (1 ó 2 años) entre exploraciones.

Asimismo, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 20-25 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR en el familiar afecto más joven, escogiendo la opción que primero ocurra^{214,221,225}.

Estudios recientes indican la conveniencia de realizar el cribado en estos pacientes mediante técnicas endoscópicas de última generación, como el *narrow band imaging*, las cuales incrementan la tasa de detección de adenomas, aunque se desconoce si ello permite modificar el intervalo entre exploraciones²⁹⁸.

Estudio de análisis económico (4)

Existen evidencias de que el cribado endoscópico de los individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch es efectivo y menos costoso que no efectuar cribado²⁹⁹.

EVIDENCIAS SOBRE EL CRIBADO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- Se consideran individuos a riesgo de síndrome de Lynch los portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN y los pertenecientes a familias que cumplen criterios clínicos y presentan datos moleculares de alteración del sistema de reparación –inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión proteica en inmunohistoquímica– en los que no se ha logrado identificar la mutación causal (estudios de diagnóstico 1c).
- El cribado endoscópico en los individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch reduce la incidencia y mortalidad por CCR (estudios de prevención 2b). Este cribado es coste-efectivo (estudio de análisis económico 4).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CRIBADO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

A En los individuos a riesgo de síndrome de Lynch debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).

8.5. CRIBADO DE NEOPLASIAS EXTRACOLÓNICAS EN EL SÍNDROME DE LYNCH

El registro de cáncer de Finlandia ha permitido establecer la incidencia de las neoplasias extracolónicas asociadas al síndrome de Lynch en individuos portadores de mutaciones en los genes causantes: el 60% para el cáncer de endometrio, el 13% para el de estómago, el 12% para el de ovario, el 4% para el de vías urinarias, el 3,7% para el cerebral, el 3,3% para el de pelvis renal y el 2% para el de vías biliares³⁰⁰.

Estudios de historia natural (1b)

Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares a riesgo presentan un riesgo incrementado de neoplasias extracolónicas, lo que podría justificar la realización de cribado³⁰¹ de las mismas. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el CCR, no está demostrada la eficacia de estas estrategias³⁰²⁻³⁰⁴. A pesar de ello, se asume que el potencial beneficio aumenta en las familias en las que hay una mayor agregación de una determinada neoplasia extracolónica³⁰¹.

La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio^{305,306}. Aunque existe un estudio que sugiere que la realización de una ultrasonografía pélvica anual o bienal no es efectiva para la detección temprana del carcinoma de endometrio³⁰⁴, la mayoría de grupos recomiendan su cribado sistemático a partir de los 30-35 años de edad^{301,303}. El cribado del cáncer de endometrio es especialmente importante en las familias portadoras de mutación en el gen *MSH6*, dado que presentan una mayor frecuencia de este tipo de neoplasia.

Estudios de prevención (4)

EVIDENCIAS SOBRE EL CRIBADO DE NEOPLASIAS EXTRACOLÓNICAS EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- Los individuos con síndrome de Lynch y los familiares a riesgo tienen una mayor incidencia de neoplasias extracolónicas (estudios de historia natural 1b).
- La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio (estudios sobre prevención 4).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CRIBADO DE NEOPLASIAS EXTRACOLÓNICAS EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- ✓ El cribado de las neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch debería individualizarse en función de la predisposición familiar para una determinada neoplasia.
- C En las mujeres a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch se debería valorar el cribado del cáncer de endometrio mediante ultrasonografía transvaginal y/o aspirado/biopsia endometrial con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad.
- C En individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch y cáncer gástrico asociado debería valorarse la realización de una gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
- C En individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch y neoplasias urinarias asociadas debería valorarse la realización de una ultrasonografía y una citología urinaria cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.

8.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

Estudios de historia natural (4)

Dado que los pacientes con síndrome de Lynch presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos¹⁴⁰, una progresión más rápida desde adenoma a carcinoma²⁸⁰ y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente³⁰⁷, algunos grupos recomiendan la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía total) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales. Además, según los resultados de un análisis de decisión, hay un incremento en la esperanza de vida de 2,3 años cuando se realiza la colectomía a una edad joven en comparación con la resección segmentaria³⁰⁸. La edad, la presencia de comorbilidad, la opinión del paciente, así como la localización del tumor son factores que cabe tener en cuenta en la decisión terapéutica³⁰¹.

Estudios de prevención (4)

En la actualidad, no hay datos a favor o en contra para ofertar la realización de una colectomía profiláctica en individuos a riesgo o en portadores de mutaciones en los genes causantes del síndrome de Lynch³⁰¹. Sin embargo, podría ser considerada en individuos en los que se prevea que no van a adherirse a las medidas de cribado endoscópico periódico.

El tratamiento habitual en mujeres afectas de síndrome de Lynch que desarrollan un carcinoma de endometrio es la histerectomía y la ooforectomía bilateral³⁰¹.

En mujeres portadoras de mutaciones en los genes causantes del síndrome de Lynch puede considerarse la realización de una cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico (histerectomía y ooforectomía bilateral), en especial en las mujeres con mutación en el gen *MSH6*, en las que tienen una historia familiar de este tipo de tumores y en las que hayan cumplido los deseos reproductivos³⁰⁹.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- No se dispone de información suficiente para apoyar la realización de tratamientos quirúrgicos en la prevención primaria del CCR en el síndrome de Lynch (estudios de prevención 4).

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- C** En pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch que desarrollan un CCR debería valorarse la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía total) como prevención de neoplasias metacrónicas.
- C** En mujeres portadoras de mutaciones en los genes causantes del síndrome de Lynch puede considerarse la realización de cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico mediante histerectomía y ooforectomía bilateral.

8.7. VIGILANCIA POSRESECCIÓN COLORRECTAL EN EL SÍNDROME DE LYNCH

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia colorrectal a los 10 años en los pacientes en los que se realiza una colectomía segmentaria y una colectomía total es del 16 y el 3%, respectivamente³¹⁰. Por otra parte, el riesgo de desarrollar un carcinoma de recto en los pacientes en los que se ha preservado este segmento es del 12% tras un período de seguimiento de 12 años³¹¹. Este elevado riesgo de lesiones metacrónicas justifica la vigilancia endoscópica tras la cirugía³¹¹.

Estudios de historia natural (2b)

EVIDENCIAS SOBRE LA VIGILANCIA POSRESECCIÓN EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- Los pacientes con síndrome de Lynch tratados quirúrgicamente presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas (estudios de historia natural 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE VIGILANCIA POSRESECCIÓN COLORRECTAL EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- C** En los pacientes con síndrome de Lynch debería realizarse un seguimiento endoscópico tras la resección del CCR, con una periodicidad de 1-3 años en función de la edad del paciente, la presencia de enfermedades asociadas y el tipo de resección efectuada.

8.8. QUIMIOPREVENCIÓN EN EL SÍNDROME DE LYNCH

Estudios de
prevención (4)

Por el momento, no hay datos que apoyen la utilidad de estrategias de quimiopreención o de la modificación de la dieta u otros hábitos en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR²⁸⁰. Tampoco hay datos que apoyen la utilidad de estas estrategias en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch²⁵¹.

EVIDENCIAS SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- No se dispone de información suficiente para apoyar la realización de quimiopreención en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR ni para la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas (estudios de prevención 4).

RECOMENDACIONES SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN EN EL SÍNDROME DE LYNCH

- B** En pacientes con síndrome de Lynch no debería efectuarse quimioprofilaxis para la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR.
- B** En pacientes con síndrome de Lynch no debería efectuarse quimioprofilaxis para la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas.

8.9. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X

Un subgrupo de pacientes que cumplen los criterios de Amsterdam (tabla 6) no presentan evidencia de alteración del sistema de reparación del ADN (es decir, el tumor no muestra inestabilidad de microsátelites ni pérdida de expresión de las proteínas reparadoras, y no se detecta mutación germinal en los genes reparadores del ADN)³¹². Este subgrupo de pacientes se considera actualmente una entidad diferenciada del síndrome de Lynch, habiéndose propuesto la denominación de CCR familiar tipo X³¹². Se desconoce su etiología.

Estudios de diagnóstico (3b)

En los individuos pertenecientes a familias afectas de CCR familiar tipo X, el riesgo de desarrollar CCR es menor que el observado en el síndrome de Lynch y no hay un mayor riesgo de neoplasias extracolónicas^{312,313}. Por ello, se ha sugerido que la periodicidad del seguimiento endoscópico de estos individuos no debería ser tan estricta como en el síndrome de Lynch, pudiendo alargar el intervalo entre colonoscopias, mientras que no sería necesario realizar el cribado de neoplasias extracolónicas³¹².

Estudios de historia natural (2c)

EVIDENCIAS SOBRE EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X

- El CCR familiar tipo X engloba a los pacientes que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Amsterdam pero que no muestran alteración del sistema de reparación del ADN (estudios de diagnóstico 3b).
- Los individuos que pertenecen a familias afectas de CCR familiar tipo X presentan un menor riesgo de desarrollar CCR y neoplasias extracolónicas (estudios de historia natural 2c).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X

- C** En los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X debería ofrecerse cribado endoscópico cada 3 años a partir de los 35 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.
- B** En el CCR familiar tipo X no debería realizarse cribado de neoplasias extracolónicas.

9

Cribado en el cáncer colorrectal familiar

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cuál es el riesgo de CCR de un individuo en función de su historia familiar de CCR?
- ¿Cuál es el riesgo de CCR para un familiar de un paciente afecto de CCR?
- ¿Qué medidas de cribado deben recomendarse a los familiares de un paciente con CCR?

9.1. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN INDIVIDUOS CON FAMILIARES AFECTOS DE CÁNCER COLORRECTAL

Los pacientes con CCR a menudo presentan antecedentes familiares de CCR, habitualmente sin llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias (poliposis colorrectales y síndrome de Lynch)³¹⁴. El CCR familiar comparte factores de riesgo genético no identificados y ambientales entre los miembros de una familia. Los estudios de agregación familiar han contribuido a identificar las características que distinguen las formas familiares de cáncer de las formas no familiares.

Se dispone de 3 metaanálisis que estiman el riesgo de CCR de un individuo en relación con la historia familiar de cáncer a partir de estudios de casos y controles, y cohortes prospectivas y retrospectivas³¹⁵⁻³¹⁷. El número de familiares afectados, el grado de parentesco, la edad de diagnóstico del CCR en los familiares afectados y la localización del cáncer son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios. En la tabla 8 se presenta una síntesis de los resultados de los 2 metaanálisis más recientes^{316,317}. Ambos aportan resultados glo-

Tabla 8. Riesgo de cáncer colorrectal en función de la historia familiar.

VARIABLES	BUTTERWORTH*	BAGLIETTO*
Un familiar de primer grado afectado de CCR	1,85 (1,54-2,22)	2,03 (1,66-2,49)
Uno o más familiares de primer grado afectados de CCR	2,24 (2,06-2,43)	2,26 (1,86-2,73)
Uno o más progenitores afectados de CCR	2,07 (1,83-2,34)	2,15 (1,74-2,65)
Uno o más hermanos afectados de CCR	2,79 (2,36-3,29)	2,52 (2,01-3,15)
Dos o más familiares de primer grado afectados de CCR	3,97 (2,60-6,06)	3,95 (2,49-6,26)
Tres o más familiares de primer grado afectados de CCR	8,52 (5,85-12,41)	—
Uno o más familiares de segundo grado afectados de CCR	1,73 (1,02-2,94)	—
Individuo de 40 años y uno o más familiares afectados de CCR	—	3,73 (2,71-5,14)
Individuo de 50 años y uno o más familiares afectados de CCR	—	2,81 (2,16-3,66)
Individuo de 60 años y uno o más familiares afectados de CCR	—	2,11 (1,64-2,71)
Individuo de 70 años y uno o más familiares afectados de CCR	—	1,59 (1,20-2,10)

CCR: cáncer colorrectal

*Adaptada de los meta-análisis de Butterworth³¹⁶ y Baglietto³¹⁷.

bles similares, pero con algunas diferencias en los análisis de subgrupos. En el metaanálisis de Baglietto³¹⁷ se analizan separadamente los estudios que evalúan el incremento de riesgo de CCR desde la perspectiva de que el caso índice sea un familiar de un paciente afecto, de aquellos en los que se estima el riesgo que confiere a sus familiares un paciente con CCR.

Los 2 metaanálisis estiman un RR de CCR en individuos con uno o más familiares de primer grado afectos (padres, hermanos) de 2,24 (IC del 95%, 2,06-2,43) y 2,26 (IC del 95%, 1,86-2,73), respectivamente^{316,317}. Cuando el número de familiares de primer grado afectos es 2 o más, el riesgo aumenta y se sitúa en 3,97 (IC del 95%, 2,60-6,06) y 3,95 (IC del 95%, 2,49-6,26), respectivamente^{316,317}.

Estudios de etiología (2a)

Ambos metaanálisis muestran que el riesgo de tener un hermano afecto (RR = 2,79; IC del 95%, 2,36-3,29 y RR = 2,52; IC del 95%, 2,01-3,15, respectivamente)^{316,317} es superior al riesgo de tener un padre afecto (RR = 2,07; IC del 95%, 1,83-2,34 y RR = 2,15; IC del 95%, 1,74-2,65, respectivamente)^{316,317}, aunque sin alcanzar la significación estadística. En ninguno de estos metaanálisis se observan diferencias según el sexo^{316,317}.

Estudios de etiología (2a)

La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectos de CCR también se ha asociado a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia³¹³. En un metaanálisis se estima un riesgo de 1,73 (IC del 95%, 1,02-2,94) cuando hay uno o más familiares de segundo grado afectos³¹⁶.

Estudios de etiología (2a)

Cuando se analizan los datos según la localización del tumor, 2 metaanálisis muestran que el riesgo es superior para cáncer de colon (RR = 2,48; IC del 95%, 2,02-3,04 y RR = 2,23; IC del 95%, 1,52-3,29, respectivamente) que de recto (RR = 2,09; IC del 95%, 1,66-2,39 y RR = 1,72; IC del 95%, 1,30-2,28, respectivamente), aunque las diferencias no son significativas^{316,317}.

Estudios de etiología (2a)

Ambos metaanálisis muestran que el riesgo de CCR en individuos con familiares de primer grado afectos decrece con la edad^{316,317}.

Estudios de etiología (2a)

En un metaanálisis se muestra que los individuos con historia familiar de adenoma colorrectal también tienen un riesgo incrementado de CCR (RR = 1,99; IC del 95%, 1,55-2,55)³¹⁵.

Estudios de etiología (2a)

El riesgo de CCR para un familiar de un individuo afecto de CCR, independientemente de la distribución de la enfermedad en otros

Estudios de etiología (2a)

miembros de la familia, se estima en 2,81 (IC del 95%, 2,05-3,85) cuando la relación con el caso índice es de primer grado³¹⁷. Este riesgo se estima en 3,47 (IC del 95%, 2,24-5,40) cuando es un hermano, y en 1,85 (IC del 95%, 1,63-2,09) cuando es el padre³¹⁷.

En la tabla 9 se presenta el riesgo absoluto acumulado de CCR en la población general y en los individuos con uno o 2 familiares de primer grado afectos, en función de su edad (40-70 años) y tras un seguimiento de 10 y 20 años³¹⁶.

Estudios de prevención (4)

Algunos estudios prospectivos han mostrado que el cribado endoscópico reduce la incidencia y la mortalidad del CCR en individuos con historia familiar de CCR. Sobre la base de estos estudios, las diversas GPC recomiendan que en individuos con historia familiar de CCR se realice cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven³¹⁹. En un estudio prospectivo reciente se indica que el inicio del cribado debería realizarse a los 45 o 50 años de edad, y que los intervalos de más de 5 años son apropiados³²⁰.

En resumen, las pruebas científicas respecto al beneficio de la vigilancia es escasa y las recomendaciones de las diferentes instituciones se han establecido por consenso. Todas ellas contemplan medidas de cribado más intensivas que las propuestas para la población de riesgo medio, ya sea por la periodicidad y/o por la edad de inicio de éstas^{140,319,321}. En el algoritmo 2 se presenta la estrategia de cribado que se propone para el CCR familiar.

Tabla 9. Riesgo absoluto acumulado de cáncer colorrectal

	Población general	Un familiar de primer grado	Dos familiares de primer grado
En los próximos 10 años:			
Individuo de 40 años de edad	< 1%	< 1%	< 1%
Individuo de 50 años de edad	< 1%	1%	2%
Individuo de 60 años de edad	1,5%	2%	4,3%
Individuo de 70 años de edad	2%	4%	8,3%
En los próximos 20 años:			
Individuo de 40 años de edad	< 1%	1%	3%
Individuo de 50 años de edad	2%	3%	7%
Individuo de 60 años de edad	3%	6%	12%

Adaptada de Butterworth³¹⁶.

EVIDENCIAS SOBRE EL CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

- La presencia de familiares de primer grado (padres y hermanos) afectados de CCR incrementa el riesgo de CCR (estudios de etiología 2a). El riesgo es mayor cuando el familiar afecto es un hermano que cuando lo es el progenitor (estudios de etiología 2a).
- La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectados de CCR también se ha asociado a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia (estudios de etiología 2a).
- El antecedente familiar de cáncer de colon comporta un mayor riesgo que el de cáncer de recto (estudios de etiología 2a).
- Los individuos con historia familiar de adenoma colorrectal tienen un mayor riesgo de CCR (estudios de etiología 2a).
- El riesgo de CCR en individuos con familiares de primer grado afectados decrece con la edad (estudios de etiología 2a). A la edad de 70 años, este riesgo todavía es superior al de la población sin familiares afectados (estudios de etiología 2a).
- La vigilancia endoscópica reduce la incidencia y la mortalidad del CCR en individuos con historia familiar de CCR (estudios de prevención 4).

RECOMENDACIONES SOBRE EL CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

- ✓ En la historia clínica de cualquier individuo debe recogerse la eventual presencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales en 2 o 3 generaciones.
- ✓ El número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR determinarán la estrategia de cribado que se seguirá.
- B** Los individuos con historia familiar de CCR deberían iniciar el cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.

9.2. ESTRATEGIA DE CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR (ALGORITMO 2)

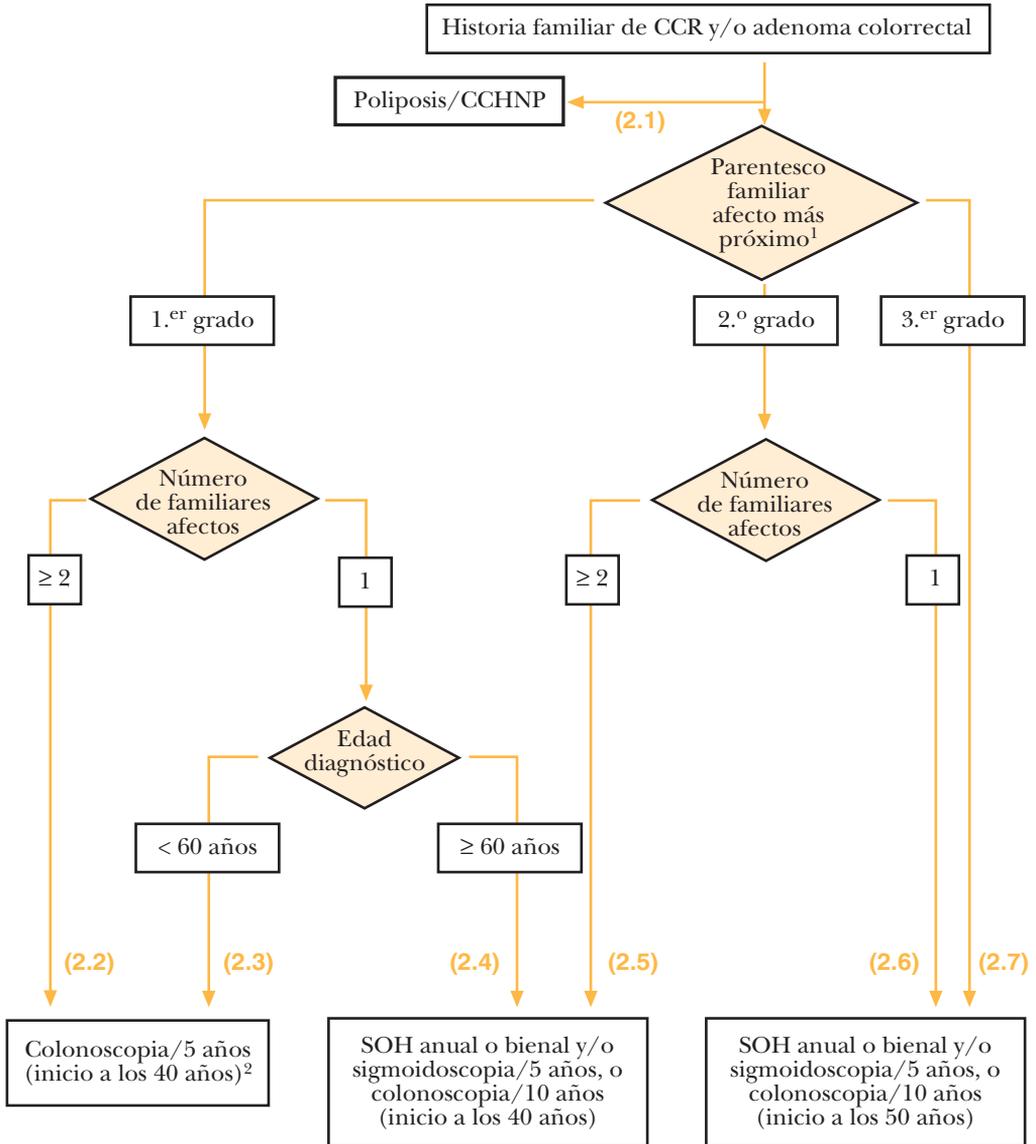
El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de las pruebas científicas, así como del consenso entre los autores y revisores de esta GPC.

- (2.1) Los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenoma colorrectal presentan un riesgo incrementado de desarrollar esta

neoplasia. Este riesgo es especialmente elevado en los individuos pertenecientes a familias con síndromes de poliposis colorrectal o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, los cuales son tributarios de un cribado específico (véase los apartados: Cribado en las poliposis colorrectales y Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis). Cuando no se cumplen los criterios establecidos para estas formas de CCR hereditario, el riesgo de CCR está condicionado por el grado de parentesco, el número de familiares afectos y la edad de diagnóstico.

- (2.2) Los individuos con 2 o más familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) con una neoplasia colorrectal son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).
- (2.3) Cuando hay únicamente un familiar de primer grado afecto de neoplasia colorrectal, el riesgo está condicionado por la edad en el momento del diagnóstico. Cuando éste se efectuó antes de los 60 años de edad, el cribado aconsejado es idéntico al mencionado en el punto anterior.
- (2.4) Por el contrario, cuando el diagnóstico se efectuó a una edad igual o superior a los 60 años, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio, pero iniciándolo a los 40 años de edad.
- (2.5) Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos), el cribado recomendado dependerá exclusivamente del número de familiares afectos. En los individuos con 2 o más familiares afectos, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio, pero iniciándolo a los 40 años de edad.
- (2.6) Cuando únicamente hay un familiar de segundo grado afecto, el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.
- (2.7) Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de tercer grado (bisabuelos y primos), el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

Algoritmo 2. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar



¹Familiares de 1.º grado: padres, hermanos e hijos; 2.º grado: abuelos, tíos y sobrinos; 3.º grado: bisabuelos y primos.

²Inicio del cribado a los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).

CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis; SOH: sangre oculta en heces.

10

Vigilancia en los adenomas colorrectales

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con un adenoma colorrectal tras su resección?
- ¿Hay alguna estrategia para prevenir la recurrencia del adenoma colorrectal tras la polipectomía?

10.1. CONCEPTO Y TIPOS DE PÓLIPOS

El término pólipo colorrectal define cualquier tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Por razones prácticas, se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos. Los pólipos neoplásicos incluyen, fundamentalmente, los adenomas, mientras que los no neoplásicos abarcan los hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos^{322,323}.

La mayoría de pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%)³²². Sin embargo, estos porcentajes varían según la localización y el tamaño de las lesiones y la edad de los pacientes estudiados³²².

Estudios de prevalencia (1b)

La Organización Mundial de la Salud clasifica los adenomas en tubulares (menos de un 20% de componente veloso y habitualmente pediculados), tubulovellosos y vellosos (más de un 80% de componente veloso). Según los resultados del National Polyp Study, el 87% de los adenomas son tubulares, el 8%, tubulovellosos y el 5%, vellosos³²⁴.

Estudios de prevalencia (1b)

Los adenomas muestran toda una gama de cambios displásicos que abarcan desde la displasia de bajo hasta la de alto grado³²². El antiguo concepto de carcinoma in situ se corresponde con el de displasia de alto grado, mientras que en la actualidad se reserva la denominación de carcinoma in situ (pTis de la clasificación TNM) para el caso en el que las células carcinomatosas se hallan limitadas a la membrana basal (carcinoma intraepitelial) o a la lámina propia (carcinoma intramucoso), sin llegar a superar en ninguno de los 2 casos la *muscularis mucosae*, siendo por tanto, su capacidad de diseminación nula³²². Es importante diferenciar esta entidad del pólipo maligno, el cual representa un adenoma con áreas de transformación carcinomatosa que se extienden a la capa submucosa (pT1 de la clasificación TNM) que, en consecuencia, constituye un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación³²².

Estudios de historia natural (2c)

Los pólipos hiperplásicos se incluyen en el grupo de no neoplásicos y, por tanto, no deben considerarse como lesiones premalignas³²⁵. Por el contrario, el síndrome de poliposis hiperplásica, una entidad caracterizada por la presencia de múltiples pólipos de esta estirpe en todo

el colon y habitualmente de tamaño ≥ 5 mm, debe ser considerado potencialmente premaligno³²⁶ (véase el apartado: Síndrome de poliposis hiperplásica).

Los pólipos hamartomatosos solitarios no deben ser considerados premalignos. No obstante, los que acontecen en la poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo incrementado de malignización^{214,272}.

EVIDENCIAS SOBRE EL CONCEPTO Y LOS TIPOS DE PÓLIPOS COLORRECTALES

- Los pólipos neoplásicos incluyen los adenomas, y los no neoplásicos, los pólipos hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos.
- Los polipos colorrectales, en su mayoría, son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%) (estudios de prevalencia 1b).
- El adenoma con displasia de alto grado (antiguamente denominado carcinoma in situ) se considera una neoplasia sin capacidad de diseminación. Cuando las áreas de transformación carcinomatosa se extienden a la capa submucosa se considera un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación (estudios de historia natural 2c).

10.2. HISTORIA NATURAL DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

Diversas pruebas científicas indirectas derivadas de estudios epidemiológicos, clinicopatológicos y genéticos apoyan la relación secuencial adenoma-carcinoma^{327,328}. Este concepto describe la progresión gradual del epitelio normal a displásico y posteriormente a cáncer, asociado a múltiples alteraciones genéticas.

Sin embargo, las mejores pruebas científicas de que los adenomas constituyen una lesión premaligna provienen del hecho de que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de CCR, como lo demuestran las cohortes derivadas de los ECA del National Polyp Study³²⁹ y el Telemark Polyp Study¹³¹.

Estudios de
prevención (1b)

En los diversos estudios disponibles realizados en series endoscópicas o necróscicas se estima que la prevalencia de adenomas, entre poblaciones occidentales, es del 25 y el 40%, respectivamente. No obstante, tan sólo el 5%, aproximadamente, de los adenomas colorrectales experimenta una transformación carcinomatosa^{322,328,330}.

Estudios de
prevalencia (1b)

Estudios de historia natural (2c)

Estudios de pronóstico (1b)

En general, el crecimiento de los adenomas es lento y, aunque no se conoce con precisión, se estima entre 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo < 10 mm se transforme en un cáncer invasivo³²⁸. Los estudios de seguimiento han mostrado que algunos adenomas aumentan de tamaño, otros se mantienen estables, e incluso algunos pueden llegar a desaparecer³³⁰. Por otra parte, la presencia de displasia de alto grado se asocia a la edad del paciente, al tamaño de la lesión y a la proporción de componente veloso^{324,331}.

Los datos de la historia natural de los adenomas indican que las estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas fundamentalmente a detectar de manera temprana los adenomas avanzados (lesiones ≥ 10 mm, con componente veloso o con displasia de alto grado), dado que son los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.

EVIDENCIAS SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

- La mayoría de CCR se inicia a partir de un adenoma, por tanto, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, esta lesión debería ser considerada premaligna (estudios de historia natural 2c).
- La presencia de displasia de alto grado se asocia al tamaño de la lesión, a la proporción de componente veloso y a la edad del paciente (estudios de pronóstico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES



Las estrategias de cribado deben ir dirigidas a detectar de forma temprana los adenomas avanzados (lesiones ≥ 10 mm, con componente veloso o con displasia de alto grado).

10.3. POLIPECTOMÍA

10.3.1. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Estudios de diagnóstico (1b)

Actualmente, aunque no se dispone de pruebas científicas directas, está aceptado que la colonoscopia es el método más efectivo para la detección de los pólipos colorrectales. Además, esta técnica permite

realizar simultáneamente la toma de biopsias y la polipectomía (resección de las lesiones)^{322,323,328,332}.

La polipectomía endoscópica se puede realizar con asa o pinzas, ya sea con o sin electrocauterio³²³. Esta técnica permite la exéresis completa de la mayoría de pólipos, los cuales deben ser recuperados e inexcusablemente analizados por un patólogo^{323,332}. El examen debe describir la histología del pólipo, determinar el grado de displasia y evaluar la presencia de malignidad. Ante la presencia de malignidad debe establecerse la profundidad de invasión, el grado de diferenciación celular, la afectación vascular y linfática y la presencia o no de invasión del margen de resección^{322,323,328,332}. En los pólipos planos, la mucosectomía es la técnica de elección³³³.

Macroscópicamente, los pólipos hiperplásicos son indistinguibles de los adenomas de pequeño tamaño cuando se emplean técnicas endoscópicas convencionales. Por este motivo, todos los pólipos deben ser considerados tributarios de resección y estudio histológico³²³.

En los pacientes con pólipos detectados en un enema opaco, una sigmoidoscopia o una colonoscopia incompleta es conveniente realizar una colonoscopia completa con el fin de detectar posibles lesiones sincrónicas^{136,334} (véase apartado: Sigmoidoscopia).

La polipectomía endoscópica debe considerarse el tratamiento definitivo cuando se ha efectuado una resección completa del pólipo y el análisis histológico descarta la presencia de un carcinoma invasivo^{322,323,332}.

Estudios de
tratamiento (1c)

La polipectomía endoscópica también puede considerarse el tratamiento definitivo cuando el análisis histológico demuestra la presencia de un carcinoma que invade la submucosa (pT1 de la clasificación TNM), siempre que la resección haya sido completa y en bloque³³⁵ y se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática^{322,323,332}.

Estudios de
tratamiento (1c)

En el caso de pacientes con un adenoma sésil con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1 de la clasificación TNM), resecaado endoscópicamente de forma completa y en bloque, y que cumpla todos los criterios de buen pronóstico mencionados en el punto anterior, se acepta efectuar una resección quirúrgica segmentaria (ya que se ha descrito que hasta en un 10% de estos pacientes puede haber afectación metastásica en ganglios locorreccionales), o realizar un con-

trol endoscópico con toma de biopsias de la zona de resección a los 3 meses para confirmar la resección completa de la lesión y vigilancia endoscópica posterior³³⁵.

Estudios de
tratamiento (1c)

Cuando el análisis histológico confirma la presencia de un carcinoma invasivo y no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados anteriormente debe considerarse la realización de tratamiento quirúrgico complementario (colectomía segmentaria). Dado que en estos pacientes la mortalidad por CCR continúa siendo baja, la decisión terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la morbimortalidad asociada a la cirugía y la localización del pólipo^{322,323,332}.

Estudios de
tratamiento (1c)

10.3.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL

La resección quirúrgica debe ser considerada como tratamiento inicial en adenomas sésiles de gran tamaño y con una base de implantación amplia que, por razones técnicas, no pueden ser extirpados completamente y de forma segura con la colonoscopia³²³.

EVIDENCIAS SOBRE LA POLIPECTOMÍA

- La colonoscopia es el método de elección para el diagnóstico (estudios de diagnóstico 1b) y el tratamiento (estudios de tratamiento 1c) de los pólipos colorrectales.
- En los pacientes con un adenoma colorrectal con displasia de bajo o alto grado o carcinoma no invasivo (carcinoma in situ, pTis), la polipectomía endoscópica se considera el tratamiento definitivo (estudios de tratamiento 1c).
- En los pacientes con un adenoma colorrectal con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1), la polipectomía endoscópica se considera el tratamiento definitivo cuando la resección es completa y en bloque, y se cumplen todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática (estudios de tratamiento 1c).
- En adenomas sésiles de gran tamaño y con una base de implantación amplia, el tratamiento inicial ha de ser la resección quirúrgica (estudios de tratamiento 1c).

RECOMENDACIONES SOBRE LA POLIPECTOMÍA

- A** Todos los pólipos identificados durante la endoscopia deben ser resecaados, ya sea mediante polipectomía endoscópica o quirúrgica.
- B** En los pacientes con un adenoma con displasia de bajo o alto grado o carcinoma no invasivo (carcinoma in situ, pTis), debería realizarse una polipectomía endoscópica.
- B** En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) debería realizarse una polipectomía endoscópica y confirmar que la resección ha sido completa y en bloque, y que no hay invasión del margen de resección, se trata de un carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y no hay invasión linfática ni vascular.
- B** En pacientes con un adenoma sénil de gran tamaño y con una base de implantación amplia debería valorarse individualmente la conveniencia de efectuar una resección quirúrgica como tratamiento inicial de la lesión.

10.4. VIGILANCIA TRAS LA POLIPECTOMÍA

La colonoscopia es más efectiva que el enema opaco para la detección de lesiones durante el seguimiento tras la polipectomía^{158,325}. Para asegurar una correcta vigilancia es necesario que la colonoscopia sea completa y que el intestino haya sido adecuadamente preparado (véase el apartado: Colonoscopia).

Estudios de diagnóstico (1b)

Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración debe ser considerada normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en cribado poblacional a los 10 años³²⁵. Una excepción a esta recomendación lo constituye el síndrome de poliposis hiperplásica (véase el apartado: Síndrome de poliposis hiperplásica).

Las estrategias de vigilancia endoscópica de los pacientes con adenomas colorrectales tras la polipectomía se han establecido sobre la base las cohortes de los ECA del National Polyp Study³²⁹ y de Telemark Polyp Study¹³¹ (diseñados para establecer la efectividad de la vigilancia endoscópica tras la polipectomía), del Funen Adenoma Follow-Up Study³³⁶ (diseñado para establecer la efectividad de la detección de SOH en el cribado del CCR), del Polyp Prevention Study³³⁷ y del Wheat Bran Fiber Trial³³⁸ (diseñados para establecer la utilidad de los antioxidantes y la fibra, respectivamente, en la prevención de la recurrencia tras la resección de adenomas colorrectales).

Estudios de prevalencia (1b)

La descripción de los resultados de estos estudios muestra que un elevado porcentaje de pacientes presenta múltiples adenomas de forma sincrónica (lesiones que coinciden en el tiempo), los cuales no siempre se detectan en la exploración inicial (en especial los < 5 mm).

Estudios de prevalencia (1b)

A partir del seguimiento de las cohortes de los estudios mencionados se estima que un 30-40% de los pacientes con adenomas colorrectales presenta neoplasias metacrónicas durante el seguimiento^{131,329,337,338}. En un porcentaje elevado de casos, estas lesiones se desarrollan en localizaciones distintas que la lesión inicial³³⁸.

Estudios de pronóstico (1a)

En análisis multivariantes se demuestra que el riesgo de desarrollar un adenoma con displasia de alto grado o CCR durante el seguimiento se asocia al tamaño de la lesión inicial, a la proporción de componente vellosos y a la presencia de adenomas múltiples^{131,325,329,337,338}. En un estudio reciente se indica que la edad y la presencia de uno o más adenomas en el colon proximal también confiere un mayor riesgo de CCR³³⁹. Por último, hay estudios que demuestran que algunas neoplasias se desarrollan a partir de pólipos sésiles resecaados de manera incompleta³⁴⁰.

Estudios de prevalencia (1b)

La mayoría de adenomas detectados durante el seguimiento tras la polipectomía suelen ser de pequeño tamaño (< 10 mm) y sin cambios degenerativos^{131,329,337,338}. En este sentido, a excepción de lo que ocurre en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar adenomas metacrónicos avanzados^{131,329,337,338}, diversos estudios indican que la colonoscopia inicial es la máxima responsable del beneficio obtenido con la polipectomía, mientras que el seguimiento endoscópico comportaría un mínimo beneficio adicional¹⁴⁰.

Estudios de prevalencia (1b)

En 2 ECA se han estudiado los intervalos de vigilancia endoscópica tras la polipectomía^{165,341}. Sus resultados, así como los de otros estudios de cohortes, indican que es posible estratificar el riesgo de recurrencia de los adenomas de acuerdo con los hallazgos de la exploración basal y, en función de ello, recomendar el intervalo de vigilancia más apropiado^{140,322,323,328,332}. Asimismo, los estudios de coste-efectividad demuestran que en los pacientes con un riesgo de morir por cáncer muy bajo, como los que presentan un adenoma único de pequeño tamaño, un seguimiento endoscópico a intervalos fijos y regulares puede ser excesivamente costoso^{342,343}.

Estudios de análisis económico (2b)

Estudios de prevalencia (1b)

Los resultados del ECA del National Polyp Study demuestran que los hermanos y padres de pacientes con adenomas colorrectales presen-

tan un riesgo aumentado de CCR (RR = 1,78; IC del 95%, 1,18-2,67), especialmente cuando el adenoma se diagnostica antes de los 60 años de edad (RR = 2,59; IC del 95%, 1,46-4,58)³⁴⁴. Estos resultados han sido corroborados en otro estudio más reciente^{117,345}.

De acuerdo con los datos mencionados previamente, las estrategias de vigilancia endoscópica se basan en la estratificación de los pacientes en función del riesgo de lesiones metacrónicas, así como en la identificación de lesiones residuales o sincrónicas que hayan pasado desapercibidas en la exploración inicial (algoritmo 3). Según las pruebas científicas disponibles, las GPC de las diferentes sociedades científicas^{322,323,325,328,332}, recomiendan que:

- En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) resecado endoscópicamente de forma completa y en bloque, y que cumpla todos los criterios de buen pronóstico (margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática) debe realizarse una revisión de la zona de polipectomía con toma de biopsias en un período de 3 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- En los pacientes con un adenoma sésil grande (> 2 cm) que ha requerido una resección fragmentada debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión. Si se observa una lesión residual, puede intentarse una nueva polipectomía.
- En los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración debe realizarse una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, de acuerdo con el criterio clínico del médico responsable, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar (véase el apartado: Cribado en las poliposis colorrectales).
- En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (\geq 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado), el intervalo desde la exploración basal hasta la primera colonoscopia de vigilancia debe ser de 3 años.
- En los pacientes con 1 o 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (< 10 mm) y displasia de bajo grado, este intervalo puede ser de 5 o 10 años, en función de otros factores (hallazgos en colonoscopias previas, historia familiar, preferencias del paciente o juicio clínico del médico responsable).

- El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de los mismos). En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado, si la primera colonoscopia de seguimiento es normal o demuestra únicamente 1 o 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (< 10 mm) y displasia de bajo grado, el intervalo hasta la siguiente puede ser de 5 años.
- La estrategia de vigilancia deberá individualizarse en función de la edad y la comorbilidad del paciente, e interrumpirse cuando haya razones para pensar que el seguimiento no puede prolongar su calidad de vida.

EVIDENCIAS SOBRE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

- La vigilancia pospolipectomía permite la detección tanto de lesiones residuales o sincrónicas que pasaron desapercibidas en la exploración basal como de lesiones metacrónicas (estudios de prevalencia 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

- ✓ La vigilancia endoscópica tras la polipectomía debe efectuarse de acuerdo con los hallazgos de la exploración basal.
- ✓ Ante una colonoscopia incompleta y/o preparación inadecuada, los pacientes deberían ser reexaminados.
- B** Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración se considera normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en cribado poblacional transcurridos 10 años.
- B** Los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1), a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica, deberían ser reexaminados en un período de 3 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.

(Continúa)

- B** Los pacientes con un adenoma sésil grande, a los que se ha realizado una resección endoscópica fragmentada, deben ser reexaminados en un período de 3-6 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** A los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración se les debería realizar una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar.
- B** En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado), la primera colonoscopia de vigilancia debe efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en los que tienen 1 o 2 adenomas tubulares pequeños (< 10 mm), ésta puede demorarse hasta los 5 ó 10 años.
- El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología).

10.4.1. ESTRATEGIA DE VIGILANCIA EN LOS ADENOMAS COLORRECTALES (ALGORITMO 3)

El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de las pruebas científicas, así como del consenso entre los autores y revisores de esta GPC.

- (3.1)** El tratamiento de elección de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Cuando el estudio anatomopatológico demuestra que se trata de un adenoma colorrectal, el paciente es tributario de medidas de vigilancia endoscópica.
- (3.2)** Todos los pólipos resecados deben ser analizados. Se considera que un carcinoma es invasivo cuando afecta la capa submucosa.
- (3.3)** La polipectomía endoscópica, completa y en bloque, puede considerarse el tratamiento definitivo de adenomas con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) siempre que se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática. En esta situación es fundamental confirmar la resección completa de la lesión mediante colonoscopia y toma de biopsias de la base en un período de 3 meses.

- (3.4) Por el contrario, cuando no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados o se trata de un adenoma sésil con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1), debe valorarse la realización de una colectomía segmentaria complementaria.
- (3.5) Los pólipos sésiles de gran tamaño son difíciles de resear en su totalidad mediante polipectomía endoscópica. Con el fin de asegurar que su resección fue completa debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias de la base en un período de 3-6 meses.
- (3.6) En ausencia de adenomas sésiles de gran tamaño o de carcinoma invasivo, la estrategia de vigilancia del adenoma depende de las condiciones en las que se realizó la exploración basal. Cuando ésta fue incompleta (no se alcanzó el ciego) o la preparación del colon fue inadecuada, es recomendable repetir la colonoscopia con el fin de descartar lesiones sincrónicas que pudieron pasar desapercibidas en la exploración basal.
- (3.7) Si la exploración basal fue correcta, el intervalo hasta la segunda exploración está determinado por el número y las características del adenoma.
- (3.8) En los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración debe repetirse la colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar.
- (3.9) En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (tamaño ≥ 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado) debe repetirse la colonoscopia al cabo de 3 años.
- (3.10) Por el contrario, en los pacientes con 1 ó 2 adenomas tubulares, de pequeño tamaño (< 10 mm) y displasia de bajo grado, la colonoscopia de vigilancia puede realizarse al cabo de 5 ó 10 años.

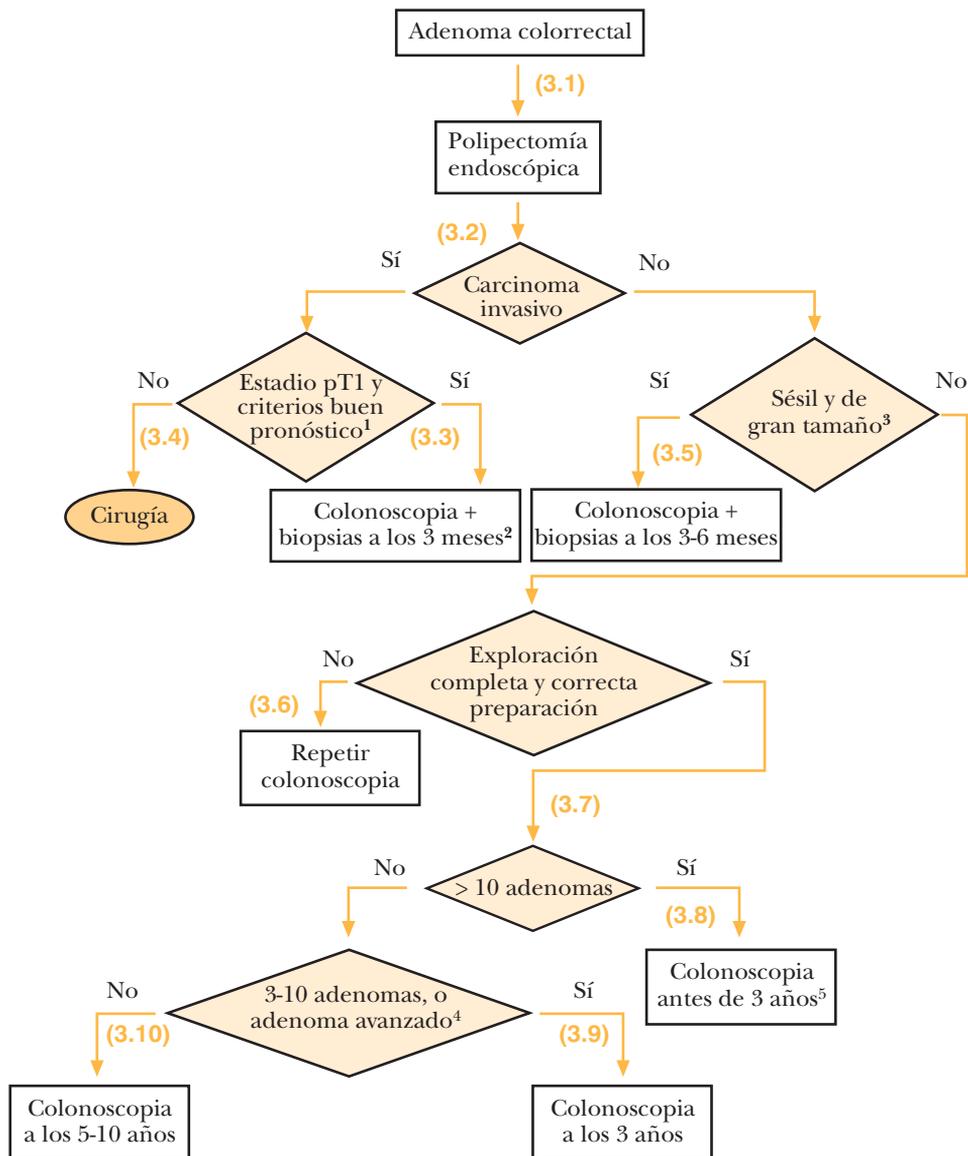
10.5. PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

Este apartado es una síntesis de los estudios realizados en pacientes con adenomas colorrectales y de los revisados en el capítulo 3 sobre la prevención primaria en población de riesgo medio.

Estudios de prevención (1a)

Según los resultados de una revisión sistemática, una mayor ingesta de fibra dietética no reduce la recurrencia de pólipos adenomatosos en un período de 2-4 años (RR = 1,04; IC del 95%, 0,95-1,13)²⁵. En

Algoritmo 3. Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía endoscópica



¹Criterios de buen pronóstico: margen de resección libre, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión linfática y vascular.

²En caso de pólipos sésiles, desde valorarse la realización de una resección quirúrgica segmentada.

³Fundamentalmente aquellos que requieren una resección fragmentada.

⁴Adenoma avanzado: ≥ 10 mm, con componente veloso o con displasia de alto grado.

⁵Destacar la presencia de un síndrome polipósico familiar

otros ECA no se ha demostrado que los suplementos de fibra³⁴⁶ ni una dieta baja en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifiquen la recurrencia de los adenomas colorrectales¹⁴. El análisis combinado de los ECA Wheat Bran Fiber Trial y el Polyp Prevention Trial muestra que la asociación es significativa en varones (RR = 0,81; IC del 95%, 0,67-0,98), pero no en mujeres²⁶.

Estudios de tratamiento (1a)

En un metaanálisis que incluye 3 ECA se demuestra que la administración de suplementos de calcio se asocia a una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales del 20% (IC del 95%, 7-32%)³⁴⁷. Sin embargo, en una revisión sistemática más reciente se indica que, aunque hay pruebas científicas de una moderada reducción en la recurrencia de adenomas con la administración de suplementos de calcio, no son suficientes para recomendar su uso con el fin de prevenir el CCR³⁵.

Estudios de prevención (1b)

Los 2 ECA que evalúan el efecto de la administración de suplementos de ácido fólico no muestran una reducción del riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales^{31,32}.

Estudios de prevención (1a)

Los resultados de la revisión Cochrane con 3 ECA muestran que la toma de AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas tras 3 años de seguimiento (RR = 0,77; IC del 95%, 0,61-0,96)⁵⁶. El análisis conjunto de los ECA British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial indica que el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día durante al menos 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR con una latencia de 10 años⁵⁷.

Hay 3 ECA que evalúan el efecto de la administración de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 en la recurrencia de los adenomas colorrectales. El primero de ellos muestra una reducción en el riesgo de recurrencia con la administración de 25 mg/día de rofecoxib (RR = 0,81; IC del 95%, 0,71-0,93) en relación con placebo⁶². El segundo demuestra que la administración de 400 mg/día de celecoxib se asocia a una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales (RR = 0,64; IC del 95%, 0,56-0,75) y adenomas avanzados (RR = 0,49; IC del 95%, 0,33-0,73) en relación con placebo⁶⁰. El tercero muestra una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales con la administración de celecoxib en dosis de 400 mg/día (RR = 0,67; IC del 95%, 0,59-0,77) y 800 mg/día (RR = 0,55; IC del 95%, 0,48-0,64) en relación con placebo⁶¹. Sin embargo, la elevada toxicidad cardiovascular observada en 2 de los estudios^{61,62} desaconseja el uso de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁶³.

Según los resultados de un metaanálisis, los suplementos antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁴⁰.

Estudios de
prevención (1a)

En un ECA se muestra una disminución del riesgo de recurrencia de adenomas avanzados con el consumo de flavonoides³⁴⁸.

El ECA Polyp Prevention Trial muestra una reducción de la recurrencia de adenomas con el consumo de alfa-carotenos y vitamina A, en especial en pacientes no fumadores y que no consumen alcohol³⁴⁹.

EVIDENCIAS SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

- Una dieta baja en grasas (estudios de etiología 1b), la ingesta de fibra (estudios de prevención 1b), los suplementos de folatos (estudios de prevención 1a) y los antioxidantes (estudios de etiología 1a) no se asocian a una reducción de la recurrencia de adenomas colorrectales.
- La ingesta de frutas y vegetales (estudios de prevención 3b) y de calcio (estudios de prevención 1a) puede tener un efecto protector en la recurrencia de adenomas colorrectales.
- El AAS (estudios de prevención 1a) y los AINE reducen la recurrencia de adenomas colorrectales (estudios de prevención 1a). Los AINE pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, gastrointestinales y renales (estudios de prevención 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

- C** Se debería promover una dieta baja en grasas y rica en fibra, fruta, vegetales y calcio.
- B** No deben administrarse AAS ni AINE de forma sistemática para prevenir la recurrencia de adenomas colorrectales, aunque podría estar justificado en algunos individuos con un riesgo elevado de CCR y en los que el riesgo de efectos adversos asociado al tratamiento sea bajo.

11

Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal?
- ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo elevado de desarrollar un cáncer colorrectal?
- ¿Qué actitud debemos tomar ante la detección de displasia en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal?

11.1. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Estudios de prevalencia (1a)

Los resultados de un metaanálisis estiman que la prevalencia de CCR en los pacientes con colitis ulcerosa es del 3,7% (IC del 95%, 3,2-4,2%)³⁵⁰. En la enfermedad de Crohn, los resultados de un metaanálisis estiman un riesgo para CCR de 1,9 (IC del 95%, 1,4-2,5), y cuando se evalúa separadamente para cáncer de colon, de 2,5 (IC del 95%, 1,7-3,5)³⁵¹.

Estudios de prevalencia (1a)

El riesgo de CCR aumenta en relación con la duración de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y la probabilidad acumulada a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico es del 2, el 8 y el 18%, respectivamente³⁵⁰. La prevalencia es mayor en pacientes con pancolitis³⁵⁰ y menor en las colitis que afectan al hemicolon izquierdo³⁵². Los pacientes con colangitis esclerosante primaria concomitante presentan un riesgo incrementado de CCR^{350,353}. La historia familiar de CCR en pacientes con EII³⁵⁴ y el antecedente de seudopólipos postinflamación³⁵⁵ también podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia. Por último, es controvertida la influencia de la edad de inicio de la EII en el riesgo de CCR³⁵².

No obstante, en estudios recientes de base poblacional publicados en los últimos 5 años se indica que el riesgo de CCR en los pacientes con EII ha ido disminuyendo con el tiempo. Estos estudios estiman una tasa anual de incidencia de 0,06-0,16% y un RR de 1,0-2,75³⁵⁶. En un estudio prospectivo observacional reciente realizado en pacientes con colitis ulcerosa seguidos periódicamente mediante colonoscopia se demuestra que esta incidencia es inferior (el 2,5, el 7,6 y el 10,8% a los 20, 30 y 40 años del diagnóstico de la enfermedad, respectivamente)³⁵⁷. Los cambios en esta tendencia se explican, posiblemente, por el uso de ácido 5-aminosalicílico y la vigilancia mediante colonoscopia³⁵⁶.

EVIDENCIAS SOBRE EL RIESGO DE CCR EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR (estudios de prevalencia 1a). En estudios recientes se indica que la tendencia del riesgo ha ido disminuyendo en los últimos años (estudios de prevalencia 1a).
- El riesgo de CCR en la EII aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria, la presencia de historia familiar de esta neoplasia y el antecedente de pseudopólipos postinflamación (estudios de prevalencia 1a).

11.2. EFICACIA DE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

La asociación entre EII y riesgo de CCR sugiere que la vigilancia endoscópica puede ser eficaz para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia. Sin embargo, los resultados de una revisión sistemática indican que no hay evidencias claras de que la vigilancia mediante colonoscopia prolongue la supervivencia en pacientes con colitis ulcerosa extensa³⁵⁸. Algunos estudios indican que los cánceres tienden a detectarse en estadios más tempranos en los pacientes que reciben seguimiento y, en consecuencia, dichos pacientes tienen un mejor pronóstico. No obstante, un sesgo de anticipación pudo contribuir sustancialmente a este aparente beneficio³⁵⁸. Hay evidencias indirectas de que la vigilancia probablemente sea eficaz para reducir la mortalidad causada por CCR asociado a la EII, y también de que pueda resultar aceptablemente coste-efectiva³⁵⁸. En un estudio prospectivo posterior a la revisión sistemática se concluye que, a pesar de que 2 tercios de los pacientes se benefician de la vigilancia con colonoscopia, ésta no proporciona una protección absoluta, ya que 16 de los 30 CCR detectados fueron cánceres de intervalo³⁵⁷. En este estudio, además, se concluye que la incidencia de cáncer es constante tras 40 años o más de seguimiento, lo que apoya que no sería necesario intensificar la vigilancia con los años de evolución de la enfermedad³⁵⁷.

Estudios de
prevención (1a)

A pesar de la evidencia disponible, la mayoría de GPC recomiendan iniciar la vigilancia endoscópica después de 8-10 años de evo-

lución en las colitis extensas y de 15 años en las colitis izquierdas (algoritmo 4)^{140,359-362}, y repetir la colonoscopia cada 1 ó 2 años^{140,359-362}, aunque los estudios económicos indican que un intervalo de 3-4 años es más coste-efectivo³⁶³. Dado que el riesgo de CCR aumenta exponencialmente con el tiempo, el intervalo entre exploraciones debería acortarse a lo largo de la evolución de la enfermedad³⁶¹⁻³⁶³.

En los pacientes con colangitis esclerosante primaria se recomienda una vigilancia más intensiva^{353,359}, dada la mayor prevalencia de CCR y el hecho de que, a menudo, la colitis ulcerosa cursa de forma asintomática, por lo que es difícil conocer con precisión la fecha de su inicio. En estos pacientes, el riesgo de CCR puede aumentar tras el trasplante hepático³⁶⁴.

La colonoscopia debe ser completa, ya que un tercio de las neoplasias se localiza en el colon proximal. Durante la colonoscopia debe efectuarse una cuidadosa inspección de la mucosa y obtenerse muestras de manera sistemática. La detección de displasia es, por el momento, el mejor marcador de riesgo de CCR en los pacientes con EII. La sensibilidad para la detección de displasia depende del número de muestras que se obtienen³⁵⁹. Sobre la base de la opinión de expertos y el consenso, la mayoría de grupos aconsejan obtener 4 biopsias cada 10 cm, así como de cualquier área de mucosa anómala (placas, úlceras, estenosis, etc.)^{140,359}.

Estudios de diagnóstico (1b)

En numerosos ECA se indica que la cromoendoscopia combinada con la endoscopia de magnificación favorece la detección temprana de neoplasias intraepiteliales y displasia al permitir la toma dirigida de biopsias³⁶⁵⁻³⁷⁰. De manera similar, en 2 ECA recientes se demuestra que la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia combinada con endomicroscopia confocal incrementa significativamente la detección de lesiones intraepiteliales en relación con la colonoscopia convencional o la cromoendoscopia, requiriendo además un número menor de biopsias^{371,372}. La aplicación de estas nuevas técnicas endoscópicas requiere un entreno especial de los endoscopistas.

Estudio de análisis económico (2b)

Los estudios de coste-efectividad disponibles muestran resultados contradictorios en relación con la vigilancia endoscópica^{373,374}. A ello contribuye la escasez de información clínica contrastada. Además, debe tenerse en cuenta que la efectividad y la relación coste-efectividad de las estrategias de vigilancia pueden mejorar con la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas³⁷⁵.

EVIDENCIAS SOBRE LA EFICACIA DE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

- No hay estudios que proporcionen una evidencia inequívocas a favor de la vigilancia endoscópica en pacientes con EII (estudios de prevalencia 1a).
- La cromoendoscopia combinada con la endoscopia de magnificación favorece la detección temprana de neoplasias intraepiteliales y displasia al permitir la toma dirigida de biopsias (estudios de diagnóstico 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA EFICACIA DE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

- B** A los pacientes con pancolitis se debería realizar una colonoscopia tras 8-10 años de inicio de los síntomas, y a los pacientes con colitis izquierda, tras 15 años de inicio de los síntomas.
- B** En pacientes con colitis extensa debería efectuarse una colonoscopia cada 2 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 1-2 años durante la tercera década, y anual durante la cuarta década.
- B** En los pacientes con colangitis esclerosante primaria (incluidos los que reciben un trasplante hepático) debería efectuarse una colonoscopia anual a partir del momento del diagnóstico de la EII.
- B** Siempre que sea posible, debería realizarse la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia, sola o combinada con técnicas de magnificación.
- En caso contrario, deben obtenerse 4 biopsias (una por cuadrante) cada 10 cm de manera sistemática durante la colonoscopia, así como de cualquier área de mucosa anómala.

11.2.1. ESTRATEGIA DE VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (ALGORITMO 4)

El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de la evidencia científica, así como del consenso entre los autores y revisores de esta GPC.

- (4.1)** Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un mayor riesgo de CCR, por lo que son tributarios de medidas de vigilancia endoscópica.

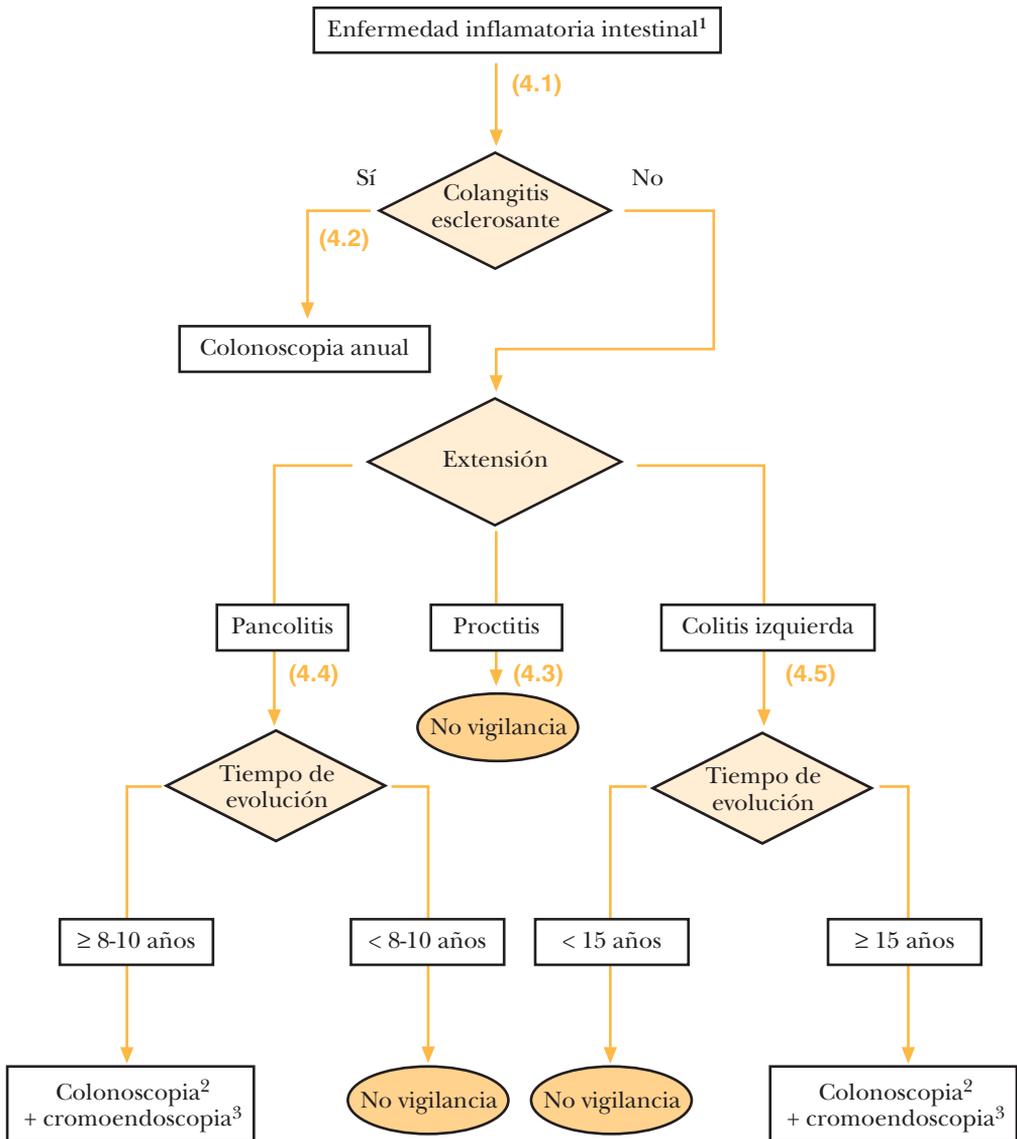
- (4.2) El riesgo de CCR aumenta significativamente en los pacientes con colangitis esclerosante concomitante, por lo que se recomienda realizar una colonoscopia anual a partir del momento del diagnóstico de la EII. Esta medida debe mantenerse tras el trasplante hepático en los pacientes en los que se realiza este tratamiento.
- (4.3) En ausencia de colangitis esclerosante, el riesgo de CCR está determinado por la extensión y la duración de la enfermedad colónica. Cuando la EII se halla limitada al recto, el riesgo de CCR es prácticamente inexistente, por lo que no se considera necesario efectuar vigilancia endoscópica.
- (4.4) En la colitis extensa, el riesgo de CCR depende de la duración de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica periódica a partir de los 8-10 años de evolución de ésta. El objetivo de la vigilancia es la detección de displasia. Siempre que sea posible, debe realizarse la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia, sola o combinada con técnicas de magnificación, dada su superioridad en la detección de displasia y neoplasias intraepiteliales. En caso contrario, debe efectuarse la toma sistemática de biopsias en cada uno de los segmentos colorrectales, tanto de la mucosa de aspecto normal (4 cada 10 cm) como de cualquier área anómala. Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 2 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 1-2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.
- (4.5) En los pacientes con afectación distal al ángulo esplénico (colitis izquierda), la vigilancia endoscópica se iniciará a partir de los 15 años del inicio de los síntomas con una estrategia similar a la descrita en el apartado anterior.

11.3. ACTITUD ANTE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA

El objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección de displasia, la cual representa la primera fase de la transformación carcinomatosa del epitelio intestinal en la EII. La displasia según el grado de atipia celular se clasifica en displasia de bajo grado y displasia de alto grado. En algunos casos, cuando hay dificultades para clasificar los cambios epiteliales en inequívocamente positivos o negativos, se establece el diagnóstico de “displasia indeterminada”. Ello ocurre con frecuencia por la presencia de cambios reactivos a la actividad inflamatoria.

La probabilidad de progresión a cáncer depende del grado de displasia y de si ésta se encuentra sobre una lesión macroscópicamente visi-

Algoritmo 4. Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal



¹Incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica.

²Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.

³La cromoendoscopia permite la toma dirigida de biopsias. Siempre que sea posible se asociará con una técnica de magnificación o endomicroscopia confocal.

ble (lesión sobreelevada) o no visible (lesión plana)³⁷⁶. La displasia en una lesión sobreelevada, a su vez, se subdivide en “semejante a adenoma” y “no semejante a adenoma”, esta última tradicionalmente conocida como displasia asociada a lesión o masa (DALM)³⁷⁶. Por otra parte, debe tenerse en cuenta la posible aparición de adenomas esporádicos que por definición son displásicos y que, cuando aparecen en el seno de una mucosa colítica, son indistinguibles microscópicamente de las lesiones sobreelevadas con displasia^{377,378}. Las lesiones sobreelevadas sésiles o pediculadas en una mucosa no colítica deben considerarse adenomas esporádicos.

Estudios de historia natural (2a)

En diferentes estudios se ha documentado la aparición frecuente de CCR sincrónico o metacrónico en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana³⁷⁹. En general, y aunque se desconoce su eficacia, hay un amplio consenso en la indicación de proctocolectomía total en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana^{140,359,379} (algoritmo 5).

Estudios de historia natural (2c)

La posible aparición de cáncer en los pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana es un tema más controvertido. En diversos estudios³⁷⁹⁻³⁸³ se muestra que un porcentaje importante de pacientes con displasia de bajo grado progresa a displasia de alto grado o carcinoma, aunque este hecho no ha sido confirmado en otros³⁸⁴. En un reciente metaanálisis se muestra que la displasia de bajo grado incrementa 9 veces el riesgo de CCR y 12 veces el de neoplasia avanzada³⁸⁵. A pesar de estos datos contradictorios y aunque se desconoce la eficacia de la proctocolectomía total en pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana, la mayoría de grupos recomiendan realizarla^{140,359,379,383}, sobre todo cuando las lesiones son multifocales o sincrónicas^{140,376}.

Ante la presencia de un foco único de displasia de bajo grado puede ofrecerse la repetición de la colonoscopia con toma de múltiples biopsias a lo largo del colon a los 3-6 meses^{361,362}, cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio, o la realización de una proctocolectomía total siempre que el diagnóstico haya sido confirmado por 2 patólogos independientes. La decisión terapéutica deberá individualizarse teniendo en cuenta otros factores como la presencia de manifestaciones secundarias a la colitis, la esperanza de vida del paciente, la duración y la extensión de la enfermedad, la historia personal de colangitis esclerosante primaria y la historia familiar de CCR, así como la opinión del paciente debidamente informado^{140,361,362} (algoritmo 5). Es importante señalar que si se opta por no realizar la resección quirúrgica, la ausencia de displasia en una primera colonoscopia de vigilancia no es suficiente para reco-

mendar volver a la estrategia de vigilancia habitual (véase el apartado: Vigilancia en pacientes con anastomosis ileoanal), y es conveniente continuar una vigilancia intensiva con colonoscopia y toma de biopsias cada ≤ 6 meses^{361,362}.

Como se ha comentado con anterioridad, dado que la mucosa de los adenomas es por definición displásica, éstos son indistinguibles histológicamente de las lesiones sobreelevadas con displasia. La diferenciación obedece a criterios clínicos, y es más probable el diagnóstico de lesión sobreelevada con displasia cuando ésta se origina en mucosa colítica, y el de adenoma esporádico cuando tiene lugar en mucosa no colítica^{377,378,386}.

El tratamiento y el seguimiento de los adenomas esporádicos no diferirá de lo recomendado para los adenomas en pacientes sin EII (véase los apartados: Polipectomía y Vigilancia tras la polipectomía). Por otra parte, los estudios señalan la posibilidad de realizar polipectomía endoscópica seguida de vigilancia intensiva en pacientes con displasia en una lesión sobreelevada “semejante a adenoma”, en los que no exista evidencia de displasia en mucosa plana^{383,388}. Para ello es conveniente realizar la toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un período ≤ 3 meses y, posteriormente, cada 6 meses^{361,362}. Cuando la lesión sobreelevada con displasia no se asemeja a un adenoma, no es factible realizar una resección endoscópica, o hay displasia en la mucosa circundante, debe indicarse una proctocolectomía total, dado el elevado riesgo de CCR concomitante^{361,362}.

Los pacientes con displasia indeterminada requieren un seguimiento más intensivo, el cual permitirá establecer la historia natural de esta lesión^{389,390}.

Estudios de
tratamiento (2b)

EVIDENCIAS SOBRE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA

- El diagnóstico temprano de la displasia es, por el momento, el mejor marcador de riesgo de CCR en los pacientes con EII (estudios de historia natural 2c).
- En los pacientes con EII, el tratamiento de las lesiones precancerosas mediante polipectomía endoscópica y, en ocasiones, cirugía es eficaz para la prevención del CCR (estudios de tratamiento 1a).

RECOMENDACIONES SOBRE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA

- B** En los pacientes en los que se detecte displasia de alto grado en mucosa plana, displasia de bajo grado multifocal en mucosa plana, o displasia en lesión sobreelevada que no se asemeja a adenoma debería efectuarse una proctocolectomía total.
- C** En los pacientes con displasia de bajo grado unifocal en mucosa plana debe valorarse la realización de una proctocolectomía total. Si ésta no se lleva a cabo, es necesario realizar un seguimiento intensivo mediante colonoscopia y toma de biopsias a los 3-6 meses.
- B** De manera individualizada, en pacientes con displasia en lesión sobreelevada “semejante a adenoma” sin otras áreas de displasia en mucosa plana debería valorarse el tratamiento mediante polipectomía endoscópica, con toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un período ≤ 3 meses, y posterior seguimiento intensivo cada 6 meses.
- A** Los pacientes con displasia indeterminada deben ser reexaminados mediante colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio.
- El tratamiento y el seguimiento de los adenomas esporádicos en pacientes con EII no se diferencian del propuesto para estas lesiones en pacientes sin EII.

11.3.1. ACTITUD ANTE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (ALGORITMO 5)

El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de la evidencia científica, así como del consenso entre los autores y los revisores de esta GPC.

- (5.1)** El objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección temprana de displasia epitelial como lesión precursora del CCR. La displasia puede aparecer sobre mucosa plana o sobreelevada, lo cual condicionará la actuación a seguir.
- (5.2)** En los pacientes con displasia sobre mucosa plana hay consenso en indicar la proctocolectomía total cuando la displasia es de alto grado o cuando se detectan múltiples focos de displasia de bajo grado.

- (5.3) En los casos en los que se identifica un único foco de displasia de bajo grado es posible diferir la proctocolectomía total, siempre que se efectúe una colonoscopia de control con toma de biopsias en 3-6 meses, tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio. Ante la persistencia de displasia, se recomienda realizar tratamiento quirúrgico.
- (5.4) Cuando la displasia tiene lugar sobre una mucosa sobreelevada, es imposible diferenciar histológicamente si se trata de lesión sobreelevada con displasia o un adenoma esporádico. La diferenciación obedece a criterios clínicos, y es más probable el diagnóstico de lesión sobreelevada con displasia cuando la lesión se origina en mucosa colítica y el de adenoma esporádico cuando tiene lugar en mucosa no colítica.
- (5.5) El tratamiento y el seguimiento del adenoma esporádico no difieren de los propuestos para los adenomas en pacientes sin EII (véase los apartados 10.3 y 10.4).
- (5.6) La lesión sobreelevada con displasia se subdivide en “semejante a adenoma” y “no semejante a adenoma”. Mientras que el tratamiento de la displasia en lesión sobreelevada “no semejante a adenoma” es siempre la proctocolectomía total, la polipectomía endoscópica puede ser una opción adecuada en la displasia en lesión sobreelevada “semejante a adenoma”, siempre que no exista evidencia de otras áreas de displasia en mucosa plana. Si se efectúa la polipectomía, es obligatorio realizar un seguimiento endoscópico estricto con toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un período ≤ 3 meses y, posteriormente, cada 6 meses.

11.4. VIGILANCIA EN PACIENTES CON ANASTOMOSIS ILEOANAL

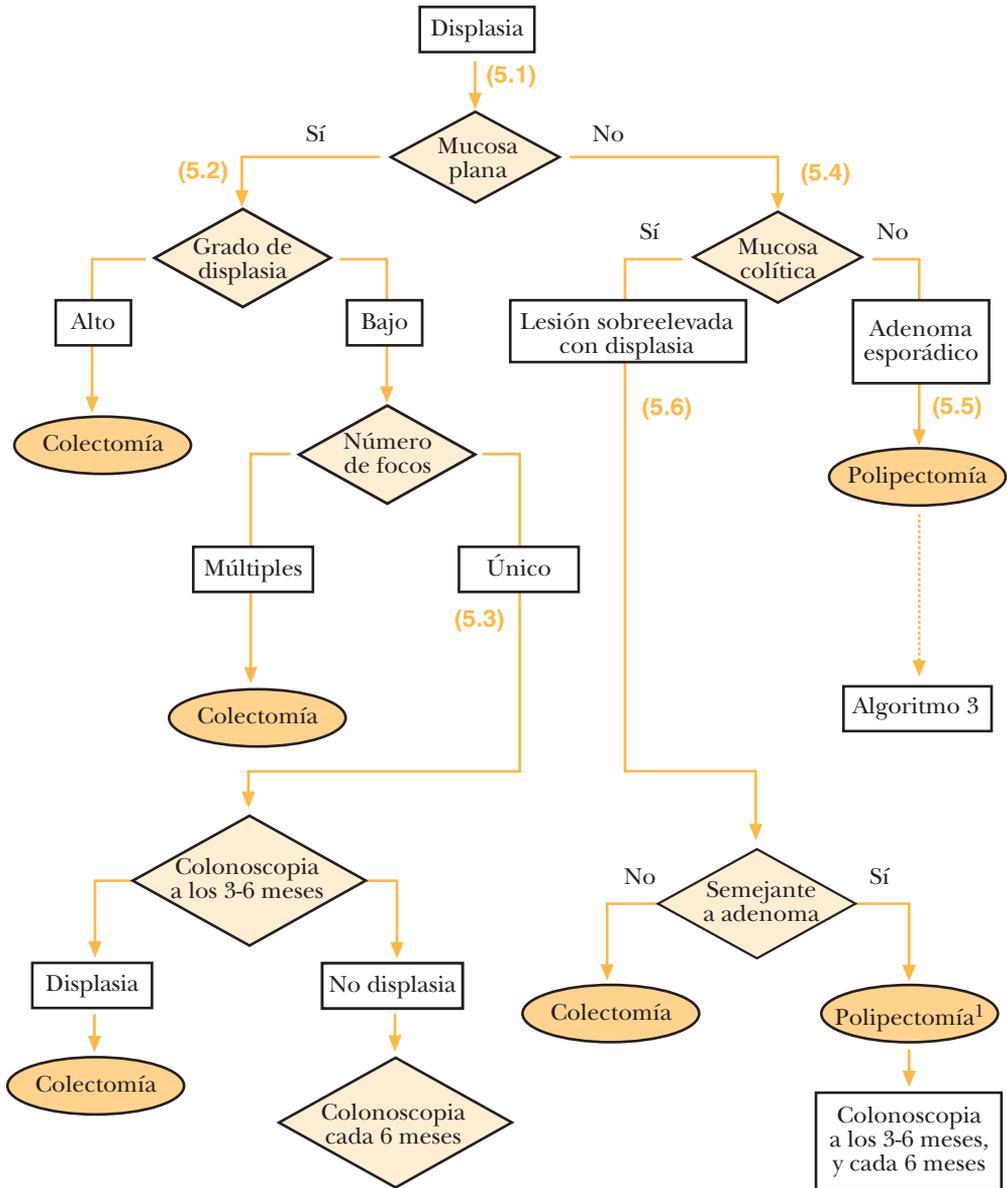
En los pacientes con colitis ulcerosa que requieren cirugía, el tratamiento más habitual es la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal. En ocasiones se efectúa una mucosectomía del epitelio colónico residual en la zona de transición anal.

Estudios de historia natural (2b)

En algunos estudios^{391,392} se ha mostrado la aparición de displasia en la mucosa de la anastomosis ileoanal, especialmente en pacientes con inflamación crónica persistente. Por ello, se ha sugerido la conveniencia de efectuar una vigilancia endoscópica periódica con toma de biopsias, aunque no hay datos que demuestren la efectividad de esta estrategia³⁵². Si la displasia es persistente, algunos autores recomiendan efectuar mucosectomía o ablación con láser, aunque se desconoce la eficacia de estas medidas³⁹².

Estudios de complicaciones (4)

Algoritmo 5. Actitud ante la detección de displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal



¹Debe efectuarse toma de múltiples biopsias de la zona circundante a la lesión y a distancia con el fin de descartar otras áreas de displasia en mucosa plana.

EVIDENCIAS SOBRE LOS PACIENTES CON ANASTOMOSIS ILEOANAL

- Los pacientes con inflamación crónica persistente presentan riesgo de aparición de displasias en la mucosa de la anastomosis ileoanal (estudios de historia natural 2b).

RECOMENDACIONES SOBRE LOS PACIENTES CON ANASTOMOSIS ILEOANAL

- ✓ En los pacientes en los que se ha efectuado una proctocolectomía con anastomosis ileoanal se recomienda realizar vigilancia endoscópica con toma de biopsias cada 2-3 años. La aparición de displasia de bajo grado obliga a acortar dicho intervalo.
- ✓ En los pacientes con displasia de alto grado o persistencia de displasia de bajo grado está indicado efectuar mucosectomía o ablación con láser.

11.5. QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

No se dispone de ECA que hayan evaluado el papel de la quimiopreención en la EII. Los resultados de un metaanálisis de estudios observacionales (3 estudios de cohortes, y 6 casos y controles) muestran que el uso regular de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina), pero no sulfasalacina (salazopirina), se asocia a una reducción del riesgo de CCR (OR = 0,51; IC del 95%, 0,37-0,69) y de la variable conjunta CCR y displasia (OR = 0,51; IC del 95%, 0,38-0,69)³⁹³. Este mismo metaanálisis, sobre la base de 2 estudios con un número escaso de pacientes, no encontró asociación con un menor riesgo de displasia (OR = 1,18; IC del 95%, 0,41-3,43)³⁹³.

Estudios de
tratamiento (3a)

Los pacientes con colitis ulcerosa presentan una disminución de los niveles de ácido fólico en parte debido al tratamiento con sulfasalacina, un inhibidor competitivo de la absorción de éste. Los estudios disponibles que evalúan el efecto de la administración de folatos en pacientes con EII, 2 de casos y controles^{394,395} y uno de cohortes retrospectivo³⁹⁶ realizados por el mismo grupo de investigadores muestran que hay una reducción dosis-dependiente, pero no significativa, de la incidencia de displasia y CCR³⁹⁶.

Estudios de
tratamiento (3a)

Los resultados de un ECA muestran que los pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria a los que se administra ácido ursodesoxicólico presentan una disminución del riesgo de desarrollar displasia o CCR (RR = 0,26; IC del 95%, 0,06-0,99)³⁹⁷.

Estudios de
tratamiento (1b)

EVIDENCIAS SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

- La administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalacina) se asocia a una disminución de incidencia de CCR y de la variable conjunta CCR y displasia (estudios de tratamiento 3a).
- La administración de folatos se asocia a una disminución de incidencia de displasia y CCR no significativa (estudios de tratamiento 3a).
- La administración de ácido ursodesoxicólico se asocia a una disminución de la incidencia de CCR en los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria asociada (estudios de tratamiento 1b).

RECOMENDACIONES SOBRE LA QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

- C** La administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalacina) puede ser útil para la prevención del CCR y debería ser considerada en todos los pacientes con colitis ulcerosa.
- C** En pacientes con EII puede ser útil administrar folatos para la prevención del CCR.
- B** En los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria asociada debería administrarse ácido ursodesoxicólico para la prevención del CCR.



Anexo 1.

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA REALIZADA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Para la realización de la Guía de Práctica Clínica (GPC) de prevención del cáncer colorrectal (CCR) se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura científica mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito, y se contó con una documentalista de apoyo independiente. En la primera versión de la guía, las búsquedas se llevaron a cabo desde 1990 hasta diciembre de 2003.

En una primera etapa, las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y GPC. Únicamente se seleccionaron estudios correspondientes a pacientes adultos. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Se aplicaron los filtros de búsqueda de GPC del Centre for Health Evidence de Canadá y el de revisiones sistemáticas del NHS Centre for Reviews and Dissemination del Reino Unido. Se rastrearon las direcciones de GPC en Internet (anexo 11), se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (Bandolier, ACP Journal Club, Clinical Evidence, etc.) y en los buscadores de Internet TRIP database y SumSearch. La selección de artículos y materiales incluidos fue realizada por 2 personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que aportaron los miembros del grupo de trabajo (artículos, comunicaciones, informes de congresos, etc.).

En una segunda etapa se recuperaron estudios para cada apartado de la guía. Para cada uno de los apartados se diseñaron las estrategias de búsqueda que permitieran localizar los estudios más convenientes, teniendo en cuenta los estudios observacionales para las intervenciones ligadas a la prevalencia, los factores de riesgo, el diagnóstico y el pronóstico. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

En la actualización de 2009, las búsquedas se han llevado a cabo en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library desde el año 2004 hasta enero de 2009. Se han buscado GPC de prevención de CCR en las direcciones de los centros que elaboran guías y en los que las almacenan (anexo 11) y se han realizado búsquedas en publicaciones secundarias (UpToDate). Se han valorado las referencias relevantes de los diferentes documentos y artículos.

A continuación se describen las estrategias de búsqueda para cada condición.

■ **TÉRMINOS DE BÚSQUEDA PARA LA CONDICIÓN:**

PATOLOGÍA

Cáncer colorrectal
Poliposis adenomatosa
Adenocarcinoma duodenal
Adenomas colorrectales
Tumores desmoides
Enfermedad intestinal inflamatoria

#1 COLORECTAL NEOPLASMS [MESH] OR ((Neo* OR Cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR metasta* OR adenocarcinom*)AND Colorect* OR colon*)
#2 adenomatous polyposis OR ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI[MESH]
#3 (DUODENAL NEOPLASMS[MESH] AND ADENOCARCINOMA[MESH]) OR (duoden* AND adenocarcinoma*)
#4 (COLORECTAL NEOPLASMS[MESH] AND ADENOMA [MESH]) OR (Colorect* AND adenoma*)
#5 FIBROMATOSIS, ABDOMINAL[MESH] OR desmoid* AND (tumor* OR tumour*)
OR fibromatosis
#6 INFLAMATORY BOWEL DISEASES [MESH] OR inflammatory bowel disease
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

PREVENCIÓN PRIMARIA

#1 PRIMARY PREVENTION[MESH] OR prevent* OR chemoprevent* OR phytoprevent*
#2 NUTRITION[MESH] OR nutrition* OR diet*
#3 GROWTH SUBSTANCES, PIGMENTS, AND VITAMINS[MESH] OR micronutrient* OR macronutrient* OR calcium OR vitamin* OR antioxidant*
#4 MOTOR ACTIVITY[MESH] OR EXERCISE[MESH] OR physical activit* OR exercise
#5 TOBACCO[MESH] OR smoking OR tobacco
#6 ALCOHOL DRINKING[MESH] OR alcohol
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

CRIBADO

#1 MASS SCREENING OR screen*
#2 SIGMOIDOSCOPY OR sigmoidoscopy
#3 COLONOSCOPY OR colonoscopy
#4 OCCULT BLOOD OR faecal occult blood
#5 Diagnostic Tests, Routine
#6 BARIUM SULFATE[MESH] OR double-contrast barium enema
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

VIGILANCIA

#1 POPULATION SURVEILLANCE[MESH] OR Surveillan*
#2 DISEASE PROGRESSION[MESH]
#3 TIME FACTORS[MESH]
#4 #1 OR #2 OR #3

Anexo 2.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

En esta actualización, para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones, hemos seguido utilizando el sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de Oxford. No obstante, a partir de la experiencia adquirida en la elaboración de las diversas GPC, nos ha parecido necesario introducir algunos de los criterios propuestos por el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group). El sistema GRADE es una propuesta emergente que aporta aspectos metodológicamente muy útiles y prácticos, y que tiene como objetivo elaborar un sistema similar para todas las instituciones que formulan recomendaciones. En este sentido, en este proceso de actualización de las guías, en el momento de llevar a cabo los juicios acerca de la fuerza de las recomendaciones, a diferencia de la versión previa, hemos considerado: la calidad de las pruebas científicas (evidencias), el balance entre beneficios y riesgos, el riesgo basal de la población de interés, los valores y preferencias de la población, y los costes y la utilización de recursos. Asimismo, no se han formulado ni valorado recomendaciones en los apartados donde no era necesario (p. ej., en la etiología), y en estos casos únicamente se ha descrito la calidad de las pruebas científicas (hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto sea correcto).

En el sistema propuesto por el CEBM de Oxford se establecen 5 niveles de evidencia (de 1 a 5) y 4 grados de recomendación (de A a D). Éstos han sido valorados y consensuados por el grupo de autores, con aportaciones a posteriori del grupo de revisores de la guía. El grado de recomendación A, el más alto, el cual es extremadamente recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendiéndolo como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, entendido como una recomendación favorable pero de forma no concluyente, se corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. El grado de recomendación D, el cual ni recomienda ni desaprueba la intervención que se va a realizar, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel. Cuando no se encuentra información que permita constatar un nivel de evidencia sobre un aspecto determinado, o se trata de aspectos organizativos o logísticos, la recomendación se establece por consenso del grupo y se marca con el signo .

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1 b	Ensayo clínico aleatorio individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Estudios de caso-control individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Estudios de historia natural y pronóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios cuyo diseño es de tipo cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en diferentes poblaciones
	1 b	Estudio cuyo diseño es de tipo cohortes con > 80% de seguimiento, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en una única población
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos)
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en muestras separadas
	2 c	Investigación de resultados en salud
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia de síntomas

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) de estudios prospectivos de cohortes
	1 b	Estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento > 80% y con una duración adecuada para la posible aparición de diagnósticos alternativos
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos)
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de nivel 2 o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes retrospectivo o de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Estudios ecológicos
	3 a	Revisión sistemática de estudios de nivel 3b o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Estudio de cohortes con pacientes no consecutivos o con una población muy reducida
C	4	Series de casos o estándares de referencia no aplicados
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Diagnóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	2 b	Estudios exploratorios que, a través de, por ejemplo, una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas
	3 b	Comparación cegada u objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinada para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio
C	4	<ul style="list-style-type: none">• Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes• Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes• El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales

Análisis económico y análisis de decisiones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	1 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas de la evidencia, e inclusión de análisis de sensibilidad
	1 c	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores, pero más caras
B	2 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas con evidencia limitada, estudios individuales, e inclusión de análisis de sensibilidad
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Análisis sin medidas de coste precisas, pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes
C	4	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas

Anexo 3.

INSTRUCCIONES PARA LA DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES*

El cribado del cáncer colorrectal (CCR) mediante detección de sangre oculta en heces (SOH) consiste en la identificación de hemoglobina (Hb) en las heces, con periodicidad anual o bienal, y en la realización de colonoscopia completa si la prueba es positiva.

Las pruebas inmunológicas se basan en una reacción específica entre la Hb humana y un anticuerpo específico. No detectan sangre procedente del tracto digestivo alto, lo que evita los falso-positivos en pacientes con pérdidas de sangre en esta localización. Estas pruebas no requieren realizar restricciones dietéticas y es suficiente con la toma de una sola muestra de heces. La muestra debe conservarse en nevera a 4 °C y enviarse al laboratorio de referencia en un plazo no superior a 7 días.

Hay distintos tipos de pruebas inmunológicas; las más utilizadas son las de aglutinación en látex, hemaglutinación pasiva e inmunocromatografía. Estos métodos permiten la detección de Hb humana fecal en un intervalo de 20-300 µg/g de heces, y se dispone de métodos cualitativos y cuantitativos. Los métodos cualitativos son sencillos de procesar y su lectura se realiza en 5-10 min. Son utilizados preferentemente para el cribado oportunista y tienen el inconveniente de disponer de un punto de corte fijo de detección de Hb en heces. En la actualidad, hay analizadores automatizados, los cuales presentan la ventaja de cuantificar la concentración de Hb humana con un método de aglutinación en látex o de aglutinación con partículas de gelatina magnetizadas. Su ventaja frente a los métodos cualitativos consiste en permitir la estandarización del procedimiento, la selección de un punto de corte para la detección de Hb más adecuado (a partir de 20 µg de Hb/g de heces) y el análisis de gran cantidad de muestras, por lo que es el más apropiado para el cribado poblacional.

La detección de SOH mediante métodos químicos, basados en la oxidación del guayaco o bencidina, requiere realizar una dieta restrictiva los 3 días previos y durante la realización de la prueba. Dado que no son específicos para Hb humana, la ingesta de determinados alimentos (carne roja cruda, sangre y algunos vegetales), así como el consumo de AINE u otros fármacos gastrolesivos, pueden ocasionar resultados falsos positivos. Por el contrario, la vitamina C inhibe la reacción del guayaco y es la causante de resultados falsos negativos.

Un resultado positivo en cualquiera de las pruebas de detección de SOH obliga a realizar una colonoscopia completa para estudiar este hallazgo.

*La información de este anexo está basada en una revisión no sistemática de la literatura.

Anexo 4.

INDICADORES DE CALIDAD EN EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL*

1. INDICADORES DE PROCESO

Participación: proporción de población cribada en relación con la población invitada.

- Población cribada: la que, como mínimo, ha realizado una prueba de SOH, con independencia de su resultado.
- La participación en una ronda concreta se diferenciará según la participación en las rondas previas, y si la participación es después de recibir la primera invitación o después del recordatorio.

Resultado de la prueba de sangre oculta en heces (SOH)

- Positiva: detección de sangre en la prueba de SOH. El resultado está determinado por el número de personas con un resultado positivo en la prueba de SOH en relación con las personas que han participado.
- Negativa: no detección de sangre en la prueba de SOH.
- Inadecuado: imposibilidad de analizar la prueba por alguna de estas razones: *a)* exceso de muestra; *b)* escasez de muestra; *c)* no disponibilidad de la fecha de recogida de las muestras, y *d)* período > 14 días entre la recogida y el análisis de la muestra.

Aceptación de la colonoscopia: número de personas que aceptan hacerse una colonoscopia a partir de un resultado positivo en la prueba de SOH.

Resultado de la prueba de la colonoscopia

- Negativa: en la colonoscopia no se ha encontrado ninguna lesión neoplásica (adenoma o cáncer).
- Adenoma de alto riesgo: en la colonoscopia se ha encontrado un adenoma avanzado (tamaño ≥ 10 mm, con componente vellosa, o presencia de displasia de alto grado), o ≥ 3 adenomas. El adenoma con foco de carcinoma in situ (pTis) se considera adenoma de alto riesgo.
- Adenoma de bajo riesgo: en la colonoscopia se ha encontrado uno o 2 adenomas de tamaño < 10 mm, sin componente vellosa y sin displasia de alto grado.
- Cáncer: en la colonoscopia se ha encontrado cáncer invasivo (estadio I-IV de la clasificación TNM).

*La información de este anexo está basada en los indicadores de calidad del Programa de Cribado del Cáncer de Colon y Recto de l'Institut Català d'Oncologia. Este grupo participa en el ámbito europeo en la elaboración de la European Guidelines for Quality Assurance of Colorectal Cancer Screening.

Colonoscopia completa: colonoscopia en la que se llega al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular)

Valor predictivo positivo (VPP): personas con un resultado final de adenoma o cáncer entre todas las que se han realizado un colonoscopia como consecuencia de una prueba de SOH positiva. Se calcula por cada 1.000 personas con colonoscopia realizada.

- VPP de adenoma: personas con un resultado final del cribado de adenoma (alto o bajo riesgo) entre todas las que se han realizado una colonoscopia como consecuencia de una prueba SOH positiva.
- VPP de adenoma de alto riesgo: personas con un resultado final del cribado de adenoma de alto riesgo entre todas las que se han realizado una colonoscopia como consecuencia de una prueba SOH positiva
- VPP de cáncer: personas con un resultado final del cribado de cáncer entre todas las que se han realizado una colonoscopia como consecuencia de una prueba SOH positiva

Complicaciones graves de la colonoscopia

- Hemorragia: número de personas con una hemorragia como consecuencia de una colonoscopia. Las hemorragias se consideran complicaciones de la colonoscopia cuando requieren transfusiones, ingreso hospitalario u observación durante 24 h. Se calcula por cada 1.000 colonoscopias realizadas.
- Perforación: número de personas con una perforación como consecuencia de una colonoscopia. Se calcula por cada 1.000 colonoscopias realizadas.
- Defunciones: número de personas muertas como consecuencia de una colonoscopia. Se calcula por cada 1.000 colonoscopias realizadas.

Adhesión al cribado

- Regular: personas que participan en todas las rondas a las que se les ha invitado.
- Irregular: personas que no participan en todas las rondas a las que se les ha invitado.

Adhesión a la vigilancia de adenomas

Número de personas diagnosticadas de adenoma (alto o bajo riesgo) que siguen los controles pertinentes (algoritmo 3).

2. INDICADORES DE ORGANIZACIÓN

Cobertura: porcentaje de población invitada en cada ronda.

Período entre cribados (intervalo entre invitaciones): tiempo (en meses) transcurrido entre la fecha de invitación al cribado de una ronda y la posterior invitación a la siguiente ronda.

Intervalo entre la realización de la prueba de cribado y el envío de los resultados: tiempo (en días) transcurrido entre la fecha en que se obtiene el resultado de la prueba de SOH y el envío del resultado de la prueba de SOH.

Intervalo entre un resultado positivo en la prueba de cribado y la realización de la prueba diagnóstica: tiempo (en días) transcurrido entre el resultado positivo en la prueba de SOH y la realización de la colonoscopia.

Intervalo entre el diagnóstico de cáncer y el inicio del tratamiento: tiempo (en días) transcurrido entre el diagnóstico de cáncer (fecha del último informe de anatomía patológica) y el inicio del primer tratamiento.

3. INDICADORES DE IMPACTO DEL CRIBADO A CORTO PLAZO

Tasa de detección: personas con un resultado final del cribado de adenoma o cáncer entre todas las personas que han participado en el cribado. Se calcula por cada 1.000 personas cribadas.

- Adenoma: personas con un resultado final del cribado de adenoma (alto o bajo riesgo) entre todas las personas que han participado en el cribado.
- Adenoma de alto riesgo: personas con un resultado final del cribado de adenoma de alto riesgo entre todas las personas que han participado en el cribado.
- Cáncer: personas con un resultado final del cribado de cáncer entre todas las personas que han participado en el cribado.

Distribución por estadios de los cánceres diagnosticados

- Estadio I: número de cánceres detectados en estadio I (T1/T2 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio II: número de cánceres detectados en estadio II (T3/T4 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio III: número de cánceres detectados en estadio III (Tcualquier N1/N2 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio IV: número de cánceres detectados en estadio IV (Tcualquier Ncualquier M1) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I: proporción de personas diagnosticadas de cáncer estadio I en relación a todos los diagnósticos de cáncer (todos los estadios).

Cáncer de intervalo: personas diagnosticadas de cáncer después de haberse realizado una prueba de SOH con resultado negativo y antes de volver a ser invitada en la siguiente ronda de cribado.

Anexo 5.

ANÁLISIS GENÉTICO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR*

Se dispone de diversos métodos para el análisis del gen *APC* a partir de ADN leucocitario obtenido de sangre periférica, entre los que destacan: secuenciación, análisis de ligamiento, prueba de la proteína truncada, *conformation sensitive gel electrophoresis* (CSGE), *single stand conformation polymorphism* (SSCP), *multiple ligation probe amplification* (MLPA) y *denaturing high pressure liquid chromatography* (DHPLC).

La estrategia para el análisis genético de los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar y de los familiares con riesgo se muestra en el algoritmo 6 Adaptado de AGA Technical Review²²⁵.

La evaluación de los individuos con riesgo debe iniciarse siempre con el análisis de un familiar afecto con el fin de establecer si la mutación causante de la enfermedad en aquella familia concreta es detectable²²⁵. Si se detecta la mutación en un individuo afecto, el análisis genético de los restantes familiares en riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos^{225,228}. Por el contrario, si no se identifica la mutación del gen *APC* en un individuo afecto, es inútil efectuar el análisis genético de los familiares con riesgo, dado que el resultado no será concluyente: un resultado negativo puede corresponder a un resultado falso-negativo debido a que el análisis genético sea incapaz de detectar la mutación, aunque esté presente.

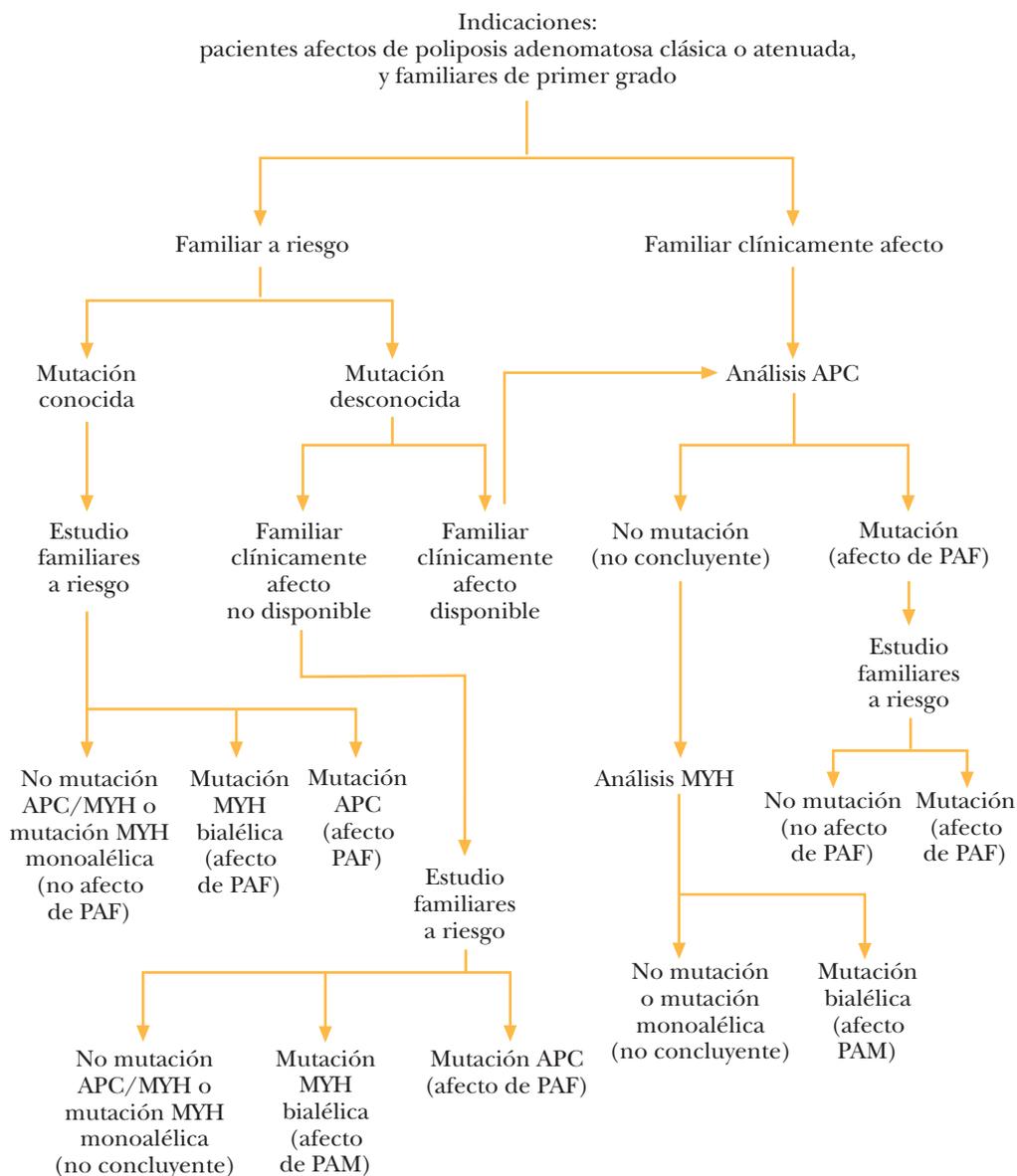
Cuando no se dispone de un individuo afecto para su evaluación, el análisis genético puede efectuarse directamente en los familiares en riesgo. En esta eventualidad, poco coste-efectiva, el análisis únicamente puede proporcionar resultados positivos o no concluyentes, mientras que un resultado verdadero-negativo tan sólo puede establecerse si se obtiene un resultado positivo en otro familiar a riesgo^{225,228}.

En la poliposis adenomatosa familiar hay una estrecha correlación genotipo-fenotipo, de tal forma que la localización de la mutación en el gen *APC* condiciona el espectro clínico de la enfermedad³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. Este hecho puede tener importancia en la predicción de la evolución de los pacientes, como lo demuestra la asociación de lesiones duodenales graves con la presencia de mutaciones distales al codón 1051²⁴², de tumores desmoides con mutaciones entre los codones 1445 y 1580⁴⁰¹, del desarrollo temprano de cáncer colorrectal con mutaciones en el codón 1309⁴⁰⁰, y del desarrollo de cáncer rectal tras colectomía con mutaciones entre los codones 1250 y 1500^{258,259}.

*La información de este anexo está basada en una revisión no sistemática de la literatura.

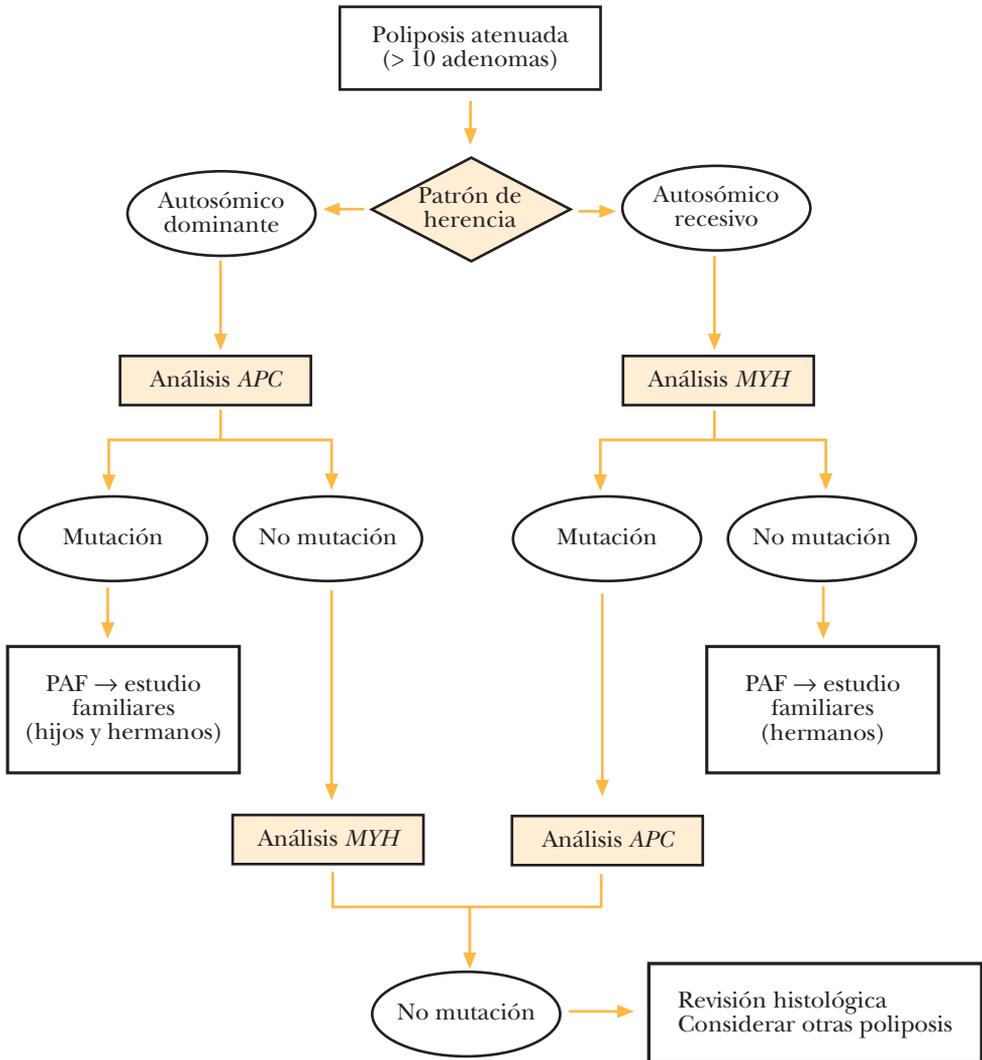
En las formas atenuadas de poliposis adenomatosa (entre 10 y 100 adenomas colorrectales), el estudio genético estará condicionado, fundamentalmente, por el patrón de herencia (algoritmo 7). Así, si hay una herencia autosómica dominante es recomendable iniciar el estudio con la evaluación del gen *APC*, dado que el diagnóstico más probable es el de poliposis adenomatosa familiar atenuada. Por el contrario, si hay una herencia autosómica recesiva es preferible iniciar el estudio con la evaluación del gen *MYH*, puesto que el diagnóstico de PAM es el más probable.

Algoritmo 6. Estrategia para el análisis genético en la poliposis adenomatosa familiar



PAF: poliposis adenomatosa familiar; APC: *adenomatous polyposis coli*.
Fuente: Adaptado de AGA Technical Review²²⁵.

Algoritmo 7. Estrategia para el análisis genético en las poliposis adenomatosas atenuadas



Anexo 6.

ANÁLISIS GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE LYNCH*

Se dispone de diversos métodos para el análisis de los genes reparadores del ADN a partir de ADN leucocitario obtenido de sangre periférica, entre los que destacan: secuenciación, *conformation sensitive gel electrophoresis* (CSGE), *single stand conformation polymorphism* (SSCP), *multiple ligation probe amplification* (MLPA), y *denaturing high pressure liquid chromatography* (DHPLC).

El análisis genético es capaz de identificar la mutación causal en el 45-65% de las familias que cumplen los criterios de Amsterdam (tabla 6)⁴⁰². Sin embargo, en una proporción significativa de familias que cumplen estos criterios clínicos no es posible identificar mutaciones en estos genes⁴⁰³⁻⁴⁰⁵. Por otra parte, un porcentaje no despreciable de familias con una elevada agregación de cáncer colorrectal y que no cumplen los criterios de Amsterdam puede, sin embargo, estar afectado de síndrome de Lynch (tabla 10).

La estrategia más habitual para la identificación de los individuos con una alta probabilidad de presentar un síndrome de Lynch consiste en el análisis de inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras del ADN en tejido tumoral de los pacientes que cumplen algún criterio de Bethesda revisado^{225,288}.

En 1997 se consensuó un panel de 5 marcadores (*BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123* y *D17S250*), denominado panel de Bethesda o del National Cancer Institute, para establecer la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites en un tumor⁴⁰⁶. De acuerdo con estas recomendaciones, los resultados deben ser referidos como inestable alto (más de un marcador afectado), inestable bajo (un marcador afectado) o estable (ningún marcador afectado). Actualmente, se ha generalizado el empleo de un panel de 5 mononucleótidos cuasimono-

Presencia de mutaciones germinales en los genes MSH2 y MLH1 en función de criterios clínicos

Criterios clínicos	Probabilidad de detección de mutaciones
Cumplimiento criterios de Amsterdam I	40-60%
Cumplimiento criterios de Amsterdam II	18%
Cumplimiento criterios de Bethesda	20-30%
CCR en pacientes < 30 años	28%
CCR en pacientes < 50 años	< 1%
CCR en pacientes < 50 años e inestabilidad de microsatélites en el tumor	30%

Adaptado de Grady²²¹.

*La información de este anexo está basada en una revisión no sistemática de la literatura científica.

mórficos que presenta un mejor rendimiento para la detección de la inestabilidad y que, a diferencia del panel de Bethesda, sólo requiere el análisis del tejido tumoral^{407,408}.

En los pacientes con tumores con inestabilidad alta o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras en la inmunohistoquímica está indicado realizar el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN en línea germinal. La inmunohistoquímica facilita el análisis mutacional al dirigirlo hacia el gen que codifica para la proteína no expresada. Contrariamente, en los pacientes con tumores con inestabilidad baja o estabilidad y en aquellos en los que no hay pérdida de expresión de las proteínas reparadoras no está indicado efectuar el análisis mutacional, dado que es improbable que tengan mutaciones en estos genes (algoritmo 8, adaptado de AGA Technical Review²²⁵).

Es importante señalar que la inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión del gen *MLH1* también ocurren en el 10-15% de los cánceres colorrectales esporádicos como consecuencia de hipermetilación del promotor de este gen. Para excluir esta posibilidad antes de efectuar el análisis mutacional del gen *MLH1* en línea germinal, es útil analizar la presencia de la mutación V600E del gen *BRAF* en el propio tumor, ya que dicha mutación se asocia a la hipermetilación del promotor del gen *MLH1*⁴⁰⁹, lo que hace altamente improbable el diagnóstico de síndrome de Lynch.

El análisis genético en las familias en las que se sospecha un síndrome de Lynch debe efectuarse de manera similar a lo expuesto para la poliposis adenomatosa familiar (anexo 5). Así, en primer lugar debe evaluarse el caso índice; es deseable que éste sea el más joven (algoritmo 8). Si se detecta la mutación en un individuo afecto, el análisis genético de los restantes familiares en riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos^{225,228}. Por el contrario, si no se identifica la mutación causal, es inútil efectuar el análisis genético de los familiares en riesgo, dado que el resultado no será concluyente: un resultado negativo puede corresponder a un resultado falso-negativo debido a que el análisis genético sea incapaz de detectar la mutación, aunque esté presente (algoritmo 8).

Cuando no se dispone de un individuo afecto para su evaluación, el análisis genético puede efectuarse directamente en los familiares en riesgo. En esta eventualidad, de elevado coste por su bajo rendimiento, el análisis únicamente puede proporcionar resultados positivos o no concluyentes, mientras que un resultado verdadero-negativo tan sólo puede establecerse si se obtiene un resultado positivo en otro familiar en riesgo (algoritmo 8)^{225,228}. Esta estrategia debería evitarse, dada la alta probabilidad de obtener un resultado no concluyente.

Algoritmo 8. Estrategia para el análisis genético en el síndrome de Lynch



Anexo 7.

DEFINICIONES DE ENTIDADES Y TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Aceptación: grado con el que los médicos y pacientes encuentran una medida preventiva adecuada y factible.

Adenoma avanzado: adenoma que reúne alguna de las características siguientes: tamaño ≥ 10 mm, presencia de componente vellosa o presencia de displasia de alto grado.

Adenoma de alto riesgo: adenoma avanzado o en un número ≥ 3 .

Adenoma de bajo riesgo: 1 ó 2 adenomas no avanzados.

Alelo: formas alternativas de un gen en un mismo *locus*.

Carcinoma invasivo: carcinoma que alcanza la submucosa y, por tanto, posee capacidad de diseminación (estadio I, II, III y IV de la clasificación TNM).

Carcinoma no invasivo: carcinoma que no alcanza la submucosa (estadio 0 de la clasificación TNM). Comprende el carcinoma intramucoso y el carcinoma intraepitelial (ambas situaciones se corresponden con el concepto actual de carcinoma in situ, pTis de la clasificación TNM).

Consejo genético: acto en el cual se informa al paciente de los riesgos que tiene de padecer una determinada enfermedad y de transmitirla, así como de los procedimientos diagnósticos disponibles, tanto para él como para sus familiares.

Coste-efectividad: análisis cuantitativo de los costes económicos de una determinada intervención en relación con sus efectos sobre la salud (p. ej., reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal).

Cribado: aplicación de pruebas con el fin de detectar una neoplasia colorrectal en una persona sin manifestaciones clínicas conocidas de esta enfermedad (en ocasiones se utiliza el término anglosajón *screening*).

Cribado oportunista: detección de una neoplasia colorrectal mediante pruebas llevadas a cabo por profesionales sanitarios en personas que consultan por síntomas no relacionados con esta enfermedad (en ocasiones se utiliza el término anglosajón *case finding*).

Cribado poblacional: estrategia de cribado dirigida a la totalidad de una determinada población.

Cumplimiento: grado con el que un paciente sigue un consejo médico o el médico sigue una recomendación para la atención del paciente (en ocasiones se utiliza el término adhesión con idéntico significado).

Detección precoz: identificación de la neoplasia colorrectal antes de que aparezcan manifestaciones clínicas asociadas.

Diagnóstico: confirmación de una neoplasia colorrectal en individuos con sospecha de esta enfermedad debido a la presencia de manifestaciones clínicas o a la positividad de una prueba de cribado o vigilancia.

Diagnóstico presintomático: es el que, mediante una prueba diagnóstica altamente fiable, predice la aparición de una enfermedad de presentación tardía antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas (se emplea habitualmente en el contexto de enfermedades hereditarias).

Dominancia: rasgo fenotípico que sólo precisa un alelo de un determinado gen para manifestarse.

Efectividad: beneficio obtenido con una determinada intervención en una población en condiciones ordinarias.

Eficacia: beneficio obtenido con una determinada intervención en circunstancias ideales, como las que se dan en una investigación clínica.

Especificidad: proporción del conjunto de individuos sin neoplasia colorrectal que son correctamente clasificados con una prueba diagnóstica o de cribado.

Factor de riesgo: característica asociada con el desarrollo de determinado evento (p. ej., incidencia o mortalidad por cáncer colorrectal).

Fenotipo: propiedades observables del genotipo y en el cual contribuye el medio ambiente.

Genotipo: constitución genética de un organismo.

Heterocigoto: un individuo es heterocigoto para un determinado locus cuando ambos alelos son distintos.

Homocigoto: un individuo es homocigoto para un determinado locus cuando ambos alelos son iguales.

Lesión metacrónica: neoplasia colorrectal que aparece más tarde en rela-

ción con la lesión índice (en especial, durante el seguimiento).

Lesión sincrónica: neoplasia colorrectal presente en el momento del diagnóstico de la lesión índice.

Locus (plural *loci*): posición del gen en el genoma.

Mutación: cambio en el material genético.

Neoplasia colorrectal: término que incluye tanto los adenomas como los carcinomas colorrectales.

Penetrancia: capacidad de un gen para expresarse (frecuencia con que un alelo se manifiesta fenotípicamente en un conjunto de individuos).

Población de riesgo elevado: individuos con un riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal superior al de la población general debido a la presencia de factores de riesgo adicionales sobre la base de su historia individual o familiar.

Población de riesgo medio: individuos que presentan un riesgo medio para el desarrollo de cáncer colorrectal (en especial, individuos de edad ≥ 50 años, sin factores de riesgo adicionales).

Pólipo: masa que protruye de la mucosa hacia la luz intestinal.

Polimorfismo: secuencia de ADN que presenta 2 o más variantes en la población.

Prevención primaria: medidas dirigidas a disminuir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Prevención secundaria: medidas dirigidas a identificar los individuos con una mayor probabilidad de presentar cáncer colorrectal (véase Cribado).

Prevención terciaria: medidas dirigidas a minimizar el impacto en un individuo que ya ha desarrollado una enfermedad colorrectal (véase Vigilancia).

Quimioprevención: administración preventiva de sustancias medicamentosas con el fin de impedir el desarrollo de cáncer colorrectal.

Recesivo: rasgo fenotípico que precisa de los 2 alelos de un determinado gen para manifestarse.

Resultado falso-negativo: resultado de una prueba que indica la ausencia de un adenoma o carcinoma, cuando en realidad la lesión está presente.

Resultado falso-positivo: resultado de una prueba que indica la presencia de un adenoma o carcinoma, cuando en realidad la lesión está ausente.

Sensibilidad: proporción del conjunto de individuos con neoplasia colorrectal que son identificados con una prueba diagnóstica o de cribado.

Tasa ajustada de mortalidad: proporción entre el número total de muertes por cáncer colorrectal en una población de determinado sexo y el total de esa población, tras haber eliminado el efecto de los diferenciales en la distribución de edad en esa población.

Tasa bruta de mortalidad: proporción entre el número de muertes por cáncer colorrectal en la población durante un año específico y la población total para el mismo año.

Validez: grado en que una prueba mide lo que se supone debe medir. La sensibilidad y la especificidad son medidas de la validez de una prueba.

Valor predictivo negativo: probabilidad de que un resultado negativo indique la ausencia de la lesión buscada.

Valor predictivo positivo: probabilidad de que un resultado positivo indique la presencia de la lesión buscada.

Vigilancia: seguimiento de individuos con enfermedad colorrectal.

Anexo 8.

FACTORES FACILITADORES Y BARRERAS POTENCIALES PARA LA IMPLANTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para la óptima diseminación e implantación de esta Guía de Práctica Clínica es importante que las distintas comunidades autónomas, áreas y centros de salud la difundan entre sus profesionales, y consideren la prevención del cáncer colorrectal (CCR) como una prioridad dentro de sus planes de salud.

Es tarea de las autoridades sanitarias que sus profesionales tengan acceso y conozcan de su existencia. Sería deseable que las distintas áreas de salud pudieran debatir y consensuar con sus profesionales las implicaciones para la práctica clínica que esta guía puede tener en su forma de llevar a cabo la atención sanitaria de este problema de salud.

Igualmente, dependiendo de las circunstancias locales, es importante valorar los factores facilitadores y barreras potenciales, entre los que destacan los siguientes:

■ FACTORES FACILITADORES

- Inquietud y preocupación de la constatación de la problemática actual que representa el CCR.
- Deseo de poner en marcha estrategias dirigidas a su diagnóstico temprano y a mejorar su pronóstico.
- Demanda por parte de los profesionales sanitarios de herramientas que disminuyan la incertidumbre de la práctica clínica.
- Búsqueda y necesidad actual de estrategias diagnósticas coste-efectivas.
- Demanda creciente por parte de los médicos y de los consumidores de información basada en las mejores pruebas científicas.
- Inquietud de los médicos de atención primaria de poder llevar a cabo una atención sanitaria integral, disminuyendo el número de derivaciones.

■ BARRERAS POTENCIALES

- Falta de adecuada priorización de la prevención del CCR como objetivo sanitario en los planes de salud de las diferentes comunidades autónomas.
- Carencia de mecanismos que aseguren una calidad adecuada para poder reproducir resultados similares a los ECA sobre los que se apoyaría esta decisión de cribado poblacional.
- Ausencia de mecanismos de difusión, tanto por las distintas comunidades autónomas como por las sociedades científicas regionales o las diferentes áreas de salud.

- Dificultades en el ámbito institucional para llevar a cabo su diseminación e implantación.
- Dificultades locales para tener acceso a algunas pruebas diagnósticas.
- Lagunas en el conocimiento de algunas variables de interés: estrategia más efectiva o con un mayor incremento de la relación coste-efectividad, edad óptima de inicio y finalización del cribado, etc.
- Ausencia de familiarización de los profesionales sanitarios con las diversas técnicas de prevención.
- Ausencia de un método de cribado de elección.
- Falta de coordinación y comunicación entre ámbitos asistenciales (atención primaria y atención especializada).
- Rechazo o falta de aceptación de la GPC por parte de los profesionales. Falta de interés o ausencia de motivación por parte de los profesionales (gestores, sanitarios, etc.).
- Informaciones y opiniones contradictorias sobre la práctica clínica por parte de los profesionales.
- Dificultades para transmitir a la población la necesidad de un programa de cribado novedoso para nuestra sociedad.
- Falta de respuesta adecuada por parte de la población a un programa de cribado poblacional.
- Aceptabilidad por parte de los pacientes de las pruebas de cribado.
- Grado de conocimiento de la población sobre el CCR.

Anexo 9.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

- ¿Qué aceptación tienen las diferentes estrategias de cribado en España?
- ¿Cuál es la efectividad y la relación coste-efectividad de las nuevas pruebas de cribado (métodos inmunológicos para detección de sangre oculta en heces [SOH], detección de células neoplásicas en heces, colonoscopia virtual, etc.)?
- ¿Cuál es la efectividad de la combinación de detección de SOHi y sigmoidoscopia flexible en el cribado del cáncer colorrectal (CCR) en términos de incidencia y mortalidad por CCR?
- ¿Qué efecto tiene la variación del intervalo entre exploraciones en los diferentes métodos de cribado?
- ¿Cuál es la efectividad de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de incidencia y mortalidad por CCR?
- Entre los individuos con familiares de primer y segundo grado afectados de CCR, ¿a qué edad debería iniciarse el cribado y con qué intervalo deberían efectuarse las exploraciones?
- ¿El cribado de CCR es coste-efectivo en España?
- ¿Qué factores o recursos (personal, formación, instalaciones, coste, etc.) limitan la implementación del cribado mediante exploraciones endoscópicas en España?
- ¿Cuál es la prevalencia y significado clínico de los adenomas planos?
- ¿Cuál es la efectividad de la colonoscopia virtual sin preparación previa del colon?
- ¿Cuál es el papel de las nuevas técnicas endoscópicas (endoscopia de magnificación, cromoendoscopia, etc.) en el cribado del CCR?
- ¿Cuál es la efectividad de los métodos de “histología virtual” (endomicroscopia confocal, endocitoscopia, etc.) para la detección de displasia en lesiones planas?
- ¿Qué marcadores moleculares permitirán establecer el riesgo de CCR o displasia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?
- ¿Cómo puede utilizarse la información clínica y genética para estratificar el riesgo de desarrollar CCR?
- ¿Qué riesgo tienen de desarrollar CCR los individuos portadores de mutaciones monoalélicas en el gen *MYH*?
- ¿Cuál es la efectividad de la vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal extensa y de largo tiempo de evolución?
- ¿Cuál es la estrategia más adecuada para la identificación de los individuos afectados de síndrome de Lynch?
- ¿Qué genes participan en el desarrollo del CCR familiar tipo X?

- ¿Cuál es la efectividad de los programas de cribado en individuos con historia familiar de CCR en términos de incidencia y mortalidad por CCR?
- ¿Qué genes son los responsables del incremento del riesgo en individuos con historia familiar de CCR?
- ¿Es necesario estratificar a los individuos y/o pacientes en función de factores de susceptibilidad genética con el fin de llevar a cabo medidas de cribado y/o vigilancia?
- ¿Cuáles son los efectos psicológicos, emocionales y conductuales de los resultados falso-positivos y falso-negativos de los programas de cribado?

Anexo 10.

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

La experiencia acumulada de que no es posible presentar un material didáctico que pueda ser útil para todo el espectro de posibles pacientes ha llevado a preparar una relación de puntos clave adicionales que pueden ser de ayuda a la hora de la entrevista con el paciente. Cada profesional puede adaptar estos puntos a las circunstancias específicas de cada paciente en función de su nivel cultural, deseo de ser informado con detalle, etc. Al final de la sección se proporcionan direcciones de interés con información para los pacientes.

10.1. PUNTOS CLAVE DEL PROCESO Y CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN AL PACIENTE

1. Para una correcta comprensión de nuestro mensaje, adecuar el vocabulario y grado de complejidad al nivel cultural del paciente.
2. Explorar siempre las creencias y las necesidades de información de cada paciente de manera individual.
3. Realizar preguntas abiertas y respetar los silencios durante la conversación.
4. Todo paciente debe de ser adecuadamente informado de los riesgos y beneficios del cribado del CCR.
5. Es importante explicar las características de las pruebas que se le van a realizar y de los beneficios y posibles consecuencias/decisiones derivados de ellas.
6. Ofrecer un período de reflexión para evitar decisiones precipitadas. En el caso del cribado no es negativo que el paciente pueda comentar el tema con su familia o diferir una respuesta antes de tomar una decisión. A pesar de que pensemos que el cribado del CCR es una medida adecuada, es importante recordar que es una estrategia de prevención y, por tanto, una decisión personal.
7. En todo momento deben tenerse en cuenta los temores del individuo en relación con la posibilidad de tener un cáncer.
8. Por último, es importante valorar en qué momento, cómo y quién es el más adecuado para dar la información, así como efectuar un seguimiento del impacto de ésta.

10.2. DIRECCIONES DE INTERÉS PARA PACIENTES

- MEDLINE plus: tutoría multimedia en castellano
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/coloncancerspanish.html>
- MEDLINE plus: información similar pero más ampliada en inglés
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/colorectalcancer.html>
- *Informed Health Online* (prevención del CCR)
[http://www.informedhealthonline.org/item.aspx?tabid=9&hotpic=100108&series=Cancer](http://www.informedhealthonline.org/item.aspx?tabid=9&hottopic=100108&series=Cancer)

- Guías para el Tratamiento de los Pacientes (Sociedad Americana del Cáncer)
http://www.nccn.org/patient_gls/_spanish/_colon/index.htm
- Instituto Nacional del Cáncer (Estados Unidos) en castellano
<http://www.cancer.gov/espanol/>
- Asociación Española Contra el Cáncer
<http://www.aecc.es>
- Fundación para la educación y prevención sobre el cáncer
<http://www.fefoc.org/index.jsp>
- Instituto Nacional del Cáncer (Estados Unidos): preguntas y respuestas sobre la medicina alternativa en el tratamiento del cáncer en castellano
http://cis.nci.nih.gov/fact/9_14s.htm
- Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología
<http://www.epicolon-aeg.org>
- Registro Español de Poliposis Adenomatosa Familiar
http://paf.epicolon.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/paf/pkg_general.muestradoc?p_id_menu=1

10.3. LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

■ ¿DÓNDE SE LOCALIZA EL CÁNCER COLORRECTAL?

Cuando hablamos de cáncer colorrectal nos referimos al cáncer que ocurre en el colon o el recto. El colon y el recto son las partes del intestino donde se extrae el agua y algún otro componente de los alimentos, y donde se almacenan los desechos hasta que son expulsados del organismo a través del ano. El colon y el recto también son conocidos como intestino grueso. El recto es la última parte del intestino grueso (fig. 4)

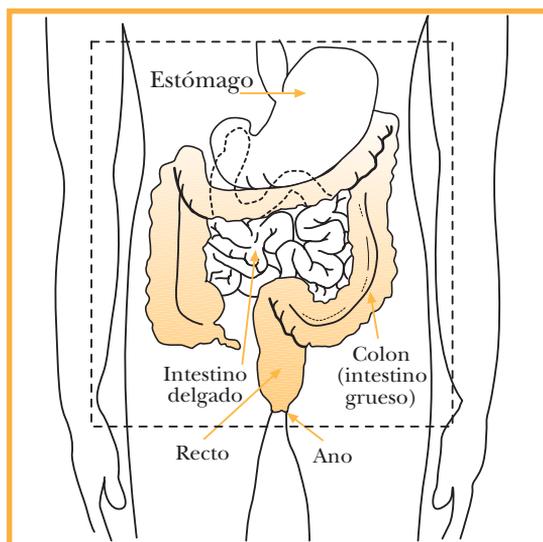
■ ¿EL CÁNCER COLORRECTAL OCURRE CON FRECUENCIA?

En todos los países desarrollados el cáncer colorrectal se sitúa entre las primeras causas de muerte por cáncer. En España, el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer (en mujeres, la primera causa es el cáncer de mama, y en varones, el de pulmón) y cada año ocurren alrededor de 13.000 muertes por este motivo. Asimismo, unos 25.000 varones y mujeres son diagnosticados cada año de cáncer colorrectal.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR EL CÁNCER COLORRECTAL?

La prevención de algunos factores de riesgo y la promoción de hábitos saludables puede evitar la aparición del cáncer colorrectal. La adopción de estilos de vida saludables (no fumar, evitar la obesidad, hacer ejercicio físico regularmente, aumentar la ingesta diaria de vegetales y frutas, y limitar los alimentos que contienen grasas animales) definidos en el Código europeo contra el cáncer, pretende disminuir el número de muertes por cáncer en general y de cáncer colorrectal en particular.

Figura 4. Localización del cáncer colorrectal.



■ **¿PUEDE DETECTARSE EL CÁNCER COLORRECTAL ANTES DE QUE APAREZCAN SÍNTOMAS?**

Las pruebas de cribado (*screening*) y/o de detección temprana pueden detectar pólipos. Los pólipos son tumores generalmente benignos (no cancerosos) que crecen o protruyen de la pared interna del colon o el recto y que pueden convertirse en cáncer. Si estos pólipos se extraen a tiempo se puede prevenir el cáncer.

Estas pruebas y exámenes también pueden detectar un cáncer colorrectal en sus primeras etapas, cuando aún no hay síntomas y el tratamiento puede ser más efectivo. En la mayoría de personas en las que se realizan las pruebas de cribado y de detección temprana no se encuentra ninguna alteración del intestino. Sin embargo, en aquellos en los que se encuentre alguna anomalía, el diagnóstico y el tratamiento podrán hacerse con mayor prontitud.

■ ¿DE QUÉ PRUEBAS DE CRIBADO Y DE DETECCIÓN TEMPRANA SE DISPONE?

Examen de sangre oculta en heces

Se trata de una prueba que detecta la presencia de mínimas cantidades de sangre (no apreciable visualmente) en las heces. La prueba consiste en la toma de una muestra de heces por parte del propio individuo, y el posterior análisis por parte de un profesional sanitario.

Sigmoidoscopia

Se trata de un examen en el cual el médico explora el interior del recto y los primeros 60 cm del colon mediante un instrumento flexible que lleva una pequeña cámara en su extremo y que se introduce por el ano. Si se encuentra algún pólipo, éste puede ser extirpado al mismo tiempo.

Colonoscopia

Se trata de un examen en el que el médico explora el interior de todo el colon y recto mediante un instrumento flexible que se introduce por el ano y que lleva una pequeña cámara en su extremo. Es una prueba más laboriosa, y requiere realizarse mediante la administración de un sedante y en ocasiones bajo anestesia. Es fundamental una correcta limpieza del colon mediante la administración de un laxante. Si se encuentra algún pólipo, éste puede ser extirpado al mismo tiempo.

Colonoscopia virtual

Se trata de un examen en el cual el médico explora el interior del intestino mediante tomografía computarizada (TC) tras la insuflación del colon con aire, y su posterior reconstrucción por ordenador. La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia, pero sin necesidad de sedación. Si el resultado es positivo, es necesario efectuar una colonoscopia convencional para la obtención de biopsias o la extirpación del pólipo.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS DEBEMOS COMENTAR A NUESTRO MÉDICO?

Aunque en sus primeras etapas el cáncer colorrectal no suele dar síntomas, a veces sí los hay. Estos síntomas incluyen:

- Sangrado por el ano.
- Cambio en la frecuencia o la consistencia habitual de las deposiciones.
- Dolor o molestias en el abdomen de aparición reciente.
- Pérdida de peso sin razón conocida.
- Fatiga y cansancio constante.

Si usted tiene alguno de estos síntomas, hable con su médico. Sólo éste podrá determinar la causa de los síntomas. En la mayoría de ocasiones, no será debido a un cáncer colorrectal.

Para determinar la causa de los síntomas, el médico evalúa el historial personal y familiar, hace un examen físico del paciente y puede ordenar algunas pruebas de diagnóstico (análisis de sangre, colonoscopia, enema opaco, etc.). Si se observa una lesión en el colon debe realizarse una biopsia para determinar si ésta corresponde a un cáncer. La biopsia es indolora y consiste en extraer un minúsculo trozo de tejido durante la colonoscopia para que sea examinado en el laboratorio.

■ ¿QUÉ PERSONAS TIENEN UN MAYOR RIESGO DE TENER UN CÁNCER COLORRECTAL?

Tanto los varones como las mujeres tienen riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal es más común entre las personas mayores de 50 años y aumenta progresivamente a partir de esta edad.

Los familiares cercanos (padres, hermanos o hijos) de una persona que ha tenido un cáncer colorrectal tienen más probabilidades de desarrollar este tipo de cáncer. Este riesgo es mayor en la medida de que hay más familiares que han tenido este tumor, cuanto más directo sea el parentesco y cuanto más joven sea el pariente que desarrolló el cáncer. Consulte a su médico si éste es su caso.

Las personas con una enfermedad inflamatoria del colon (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), así como las que han presentado pólipos, tienen mayores probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal.

■ ¿DEBO SOLICITAR UN EXAMEN DE DETECCIÓN TEMPRANA DE CÁNCER COLORRECTAL?

Si usted tiene 50 años o más y nunca se ha realizado una prueba de detección temprana de cáncer colorrectal, consulte a su médico acerca de las diferentes opciones disponibles. Como ya se ha comentado, hay diversos exámenes de cribado entre los que usted y su médico pueden escoger.

Por otra parte, si usted cree que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal por los antecedentes personales o familiares que se han comentado con anterioridad, es aún más importante que consulte a su médico. Éste estudiará si realmente tiene un mayor riesgo y, en este caso, le indicará la prueba de detección precoz más adecuada.

Anexo 11.

DIRECCIONES DE INTERÉS EN INTERNET

■ INFORMACIÓN SOBRE CÓMO REALIZAR GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- Red Internacional de Guías de Práctica Clínica
<http://www.g-i-n.net/>
- AGREE
<http://www.agreecollaboration.org/>
- Instrumento AGREE (en castellano)
www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf
- Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud.
Manual metodológico
<http://www.guiasalud.es/manual/index-02.html>

■ NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

- GRADE working group
<http://www.gradeworkinggroup.org/>

■ LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA

- CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica – España
www.redcaspe.org/homecasp.asp

■ ALMACENADORES DE GPC

- National Guideline Clearinghouse
<http://www.guidelines.gov/>
- Guíasalud
<http://www.guiasalud.es/home.asp>

■ CENTROS QUE ELABORAN GPC

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
<http://www.nice.org.uk/nice-web>
- New Zealand Guidelines
<http://www.nzgg.org.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk/>

■ REVISIONES SISTEMÁTICAS

- Cochrane Library Plus
<http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm>
- Centro Cochrane Iberoamericano
<http://www.cochrane.es>
- NHS Centre for Reviews and Dissemination University of York
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

■ INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

- Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Agency for HealthCare Research and Quality (AHRQ)
<http://www.ahrq.gov/>
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III
http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/Agencia_quees.jsp
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
<http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA/default.htm>
- Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica de Catalunya
<http://www.aatrm.net/>
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)
<http://www.euskadi.net/sanidad/>
- Axencia de Avaluación de tecnoloxías sanitarias de Galicia, Avalia-t.
<http://www.sergas.es/avalia-t>
- International network of Agencies for Health Technology Assessment
<http://www.inahta.org/>
- Asociación Española de Agencies de Tecnología Sanitaria
<http://www.aeets.org/>

■ REVISTAS, REVISIONES SECUNDARIAS Y BASES DE DATOS

- Pubmed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>
- Revistas médicas a texto completo
<http://freemedicaljournals.com/>
- ACP Journal Club
<http://www.acponline.org/journals/acpjc/jcmenu.htm>
- Bandolier
<http://www.jr2.ox.ac.uk:80/Bandolier>
- Bandolera (versión en castellano de Bandolier)
<http://infodoctor.org/bandolera>
- Clinical Evidence
<http://www.evidence.org/>

■ BUSCADORES Y DIRECTORIOS ESPECIALIZADOS EN MEDICINA

- SUMSearch
<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>
- TRIPdatabase
<http://www.update-software.com/scripts/clibNG/HTML/TRIPUsernameLogon.htm>
- Página de Rafa Bravo
<http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>

Anexo 12.

ACRÓNIMOS

AAS: ácido acetilsalicílico.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AE: atención especializada.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

AP: atención primaria.

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

CCR: cáncer colorrectal.

DALM: displasia asociada a lesión o masa.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

GPC: guía de práctica clínica.

IC: intervalo de confianza.

OR: *odds ratio*.

PAF: poliposis adenomatosa familiar.

PAM: poliposis asociada al gen *MYH*.

RM: resonancia magnética

RR: riesgo relativo.

RS: revisión sistemática.

SOH: sangre oculta en heces.

SOHg: sangre oculta en heces (guayaco).

SOHi: sangre oculta en heces (inmunológico).

TC: tomografía computarizada.

VPP: valor predictivo positivo.

Referencias bibliográficas

1. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12-3.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
4. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ*. 2007.
5. Borrás JM, Pareja L, Peris M, Espinas JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Supl 1:58-63.
6. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multi-centre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
7. Ribes J, Navarro M, Cleries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:92-100.
8. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8:773-83.
9. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8:784-96.
10. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical aspects of sporadic colorectal cancer. In: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal cancers*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 379-405.
11. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:925-43.
12. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:643-54.
13. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *Polyp Prevention Trial Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;342:1149-55.
14. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1745-52.
15. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:439-46.
16. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002;98:241-56.
17. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Publ*. 2002;156:223-5.
18. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119:2657-64.
19. Le Marchand L. Meat intake, metabolic genes and colorectal cancer. *IARC Sci Publ*. 2002;156:481-5.
20. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60:131-44.
21. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:559S-69S.
22. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, Van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005;294:2849-57.
23. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1353-60.

24. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1471-83.
25. Asano TK, McLeod RS. *Fibra dietética para la prevención de carcinomas y adenomas colorectales.* Oxford: Update Software Ltd. 2008.
26. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, Hsu CH, Jiang R, Schatzkin A, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:343-9.
27. Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1754-64.
28. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1-17.
29. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1015-22.
30. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer.* 2005;113:825-8.
31. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008;134:29-38.
32. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;297:2351-9.
33. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:684-96.
34. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer.* 2008;122:1690-4.
35. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003548.
36. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:179-94.
37. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007;32:210-6.
38. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004183.
39. Mannisto S, Yaun SS, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2007;165:246-55.
40. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:281-91.
41. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *IARC Sci Publ.* 2002.
42. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7:204-13.
43. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2533-47.
44. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:556-65.
45. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4199-206.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78.

47. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:920-31.
48. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:63-70.
49. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004;140:603-13.
50. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120:664-71.
51. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:725-31.
52. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med.* 2002;252:206-24.
53. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-95.
54. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1729-35.
55. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol.* 2008;18:28-35.
56. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004079.
57. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007;369:1603-13.
58. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology.* 2008;134:21-8.
59. Wang YP, Wang Q, Gan T, Pan T, Yang JL. Non-steroidal anti-inflammatory agents for chemoprevention of colorectal polyps: a meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004;43:10-2.
60. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885-95.
61. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355:873-84.
62. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanasa A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2006;131:1674-82.
63. Rostom A, Dube C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146:376-89.
64. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:3462-8.
65. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:653-9.
66. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1999;93:880-8.
67. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1999;4:191-210.
68. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999;106:574-82.
69. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.

70. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036-45.
71. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:58-66.
72. Norrelund N, Norrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract*. 1996;13:160-5.
73. Thompson MR, Heath I, Ellis BG, Swarbrick ET, Wood LF, Atkin WS. Identifying and managing patients at low risk of bowel cancer in general practice. *BMJ*. 2003;327:263-5.
74. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005;93:399-405.
75. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines. *Fam Pract*. 2004;21:99-106.
76. Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15:267-71.
77. Fernandez E, Linares A, Alonso JL, Sotorrio NG, De la Vega J, Artimez ML, et al. Colonoscopic findings in patients with lower gastrointestinal bleeding send to a hospital for their study. Value of clinical data in predicting normal or pathological findings. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996;88:16-25.
78. Sanchez A, Munoz C, Bujanda L, Iriando C, Gil-Molet A, Cosme A, et al. The value of colonoscopy to assess rectal bleeding in patients referred from Primary Care Units. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:870-6.
79. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ*. 2007;334:1040.
80. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005.
81. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, Jones P, Cade D. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *Lancet*. 2002;360:278-83.
82. Stellan AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. *Br J Clin Pract*. 1997;51:78-80.
83. Helfand M, Marton KI, Zimmer-Gembeck MJ, Sox HC, Jr. History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10-year follow-up. *JAMA*. 1997;277:44-8.
84. Management of colorectal cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003.
85. Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract*. 1995;12:279-86.
86. Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network; 2005.
87. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Hervás AJ, Viña LM, Ferrás J. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la rectorragia (actualización 2007). *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:652-67.
88. Thompson MR. ACPGBI Referral guidelines for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2002;4:287-97.
89. Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *BMJ*. 1995;311:486-8.
90. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R, Guadagnoli E, Wool MS. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Health*. 1990;15:253-66.
91. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallen M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2434-40.
92. Ramos M, Esteve M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguilo A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer*. 2007;43:2467-78.

93. Ramos M, Esteve M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44:510-21.
94. Marzo M. Diagnóstico rápido de cáncer. *Cuadernos de Gestión*. 2002;8:25-36.
95. Mansson J, Marklun B, Hultborn R. The diagnosis of cancer in the "roar" of potential cancer symptoms of patients in primary health care. Research by means of the computerised journal. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19:83-89.
96. Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:43.
97. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001216.
98. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1541-9.
99. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-71.
100. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:434-7.
101. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603-7.
102. Weller D, Coleman D, Robertson R, Butler P, Melia J, Campbell C, et al. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br J Cancer*. 2007;97:1601-5.
103. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1029-36.
104. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen*. 2007;14:132-7.
105. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:135-44.
106. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 1996;334:155-9.
107. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1462-70.
108. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med*. 2005;142:81-5.
109. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90.
110. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007;56:210-4.
111. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*. 2006;107:2152-9.
112. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, et al. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:141-4.
113. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol*. 2006;7:127-31.
114. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut*. 2007;56:1415-8.

115. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134:1570-95.
116. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351:2704-14.
117. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*. 2000;119:1219-27.
118. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med*. 2002;346:311-20.
119. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*. 2002;359:403-4.
120. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:858-65.
121. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC 3rd, Sontag S, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:111-7.
122. Haug U, Brenner H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness. *Int J Cancer*. 2005;117:169-76.
123. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008;149:441-50.
124. Schroy PC 3rd, Lal S, Glick JT, Robinson PA, Zamor P, Heeren TC. Patient preferences for colorectal cancer screening: how does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care*. 2007;13:393-400.
125. Zuber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, Van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. *AHRQ Technology Assessment Program*. Maryland: Agency for Health Research and Quality; 2007.
126. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300.
127. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1763-72.
128. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:989-97.
129. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J*. 2007;120:U2629.
130. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132:2304-12.
131. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I*. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:414-20.
132. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1901-7.
133. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *Veterans Affairs Cooperative Study Group 380*. *N Engl J Med*. 2000;343:162-8.
134. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343:169-74.

135. Senore C, Segnan N, Bonelli L, Sciallero S, Pennazio M, Angioli D, et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1331-40.
136. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*. 2003;163:413-20.
137. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med*. 2003;18:128-37.
138. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:382-90.
139. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7.
140. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
141. Burke CA, Elder K, Lopez R. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5-yr interval appropriate? A comparison of the detection of neoplasia 3 yr versus 5 yr after a normal examination. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1329-32.
142. Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH, et al. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut*. 2005;54:807-13.
143. Macafee DA, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut*. 2003;52:323-6.
144. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J, et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut*. 1998;42:560-5.
145. Zubarik R, Ganguly E, Benway D, Ferrentino N, Moses P, Vecchio J. Procedure-related abdominal discomfort in patients undergoing colorectal cancer screening: a comparison of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3056-61.
146. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Nurses working in GI and endoscopic practice: a review. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:469-79.
147. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. *JAMA*. 2003;289:1297-302.
148. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:647-60.
149. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:132-41.
150. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:73-8.
151. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:635-42.
152. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. 2001;345:555-60.
153. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ*. 1998;317:182-5.
154. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T, et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:568-73.
155. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:114-8.
156. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112:594-642.

157. Kung JW, Levine MS, Glick SN, Lakhani P, Rubesin SE, Laufer I. Colorectal cancer: screening double-contrast barium enema examination in average-risk adults older than 50 years. *Radiology*. 2006;240:725-35.
158. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1766-72.
159. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet*. 2005;365:305-11.
160. de Zwart IM, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants. *Clin Radiol*. 2001;56:401-9.
161. Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S, et al. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps ≥ 6 mm in the era of CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:374-85.
162. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med*. 2007;120:203-210 e4.
163. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ*. 2007;335:715-8.
164. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533-41.
165. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, 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.
166. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48:812-5.
167. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:343-50.
168. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009;150:1-8.
169. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet*. 2000;355:1211-4.
170. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008;299:1027-35.
171. Inoue T, Murano M, Murano N, Kuramoto T, Kawakami K, Abe Y, et al. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol*. 2008;43:45-50.
172. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, Abou-Rebyeh H, Schachschal G, Veltzke-Schlieker W, et al. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut*. 2008;57:59-64.
173. Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut*. 2008;57:1406-12.
174. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2008;359:1218-24.
175. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA*. 2006;295:2366-73.
176. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut*. 2006;55:1145-50.
177. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general

- population screening colonoscopy. En: Digestive Disease Week 2002, Orlando, FL, Gastroenterology; 2002.
178. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut*. 2002;51:V17-20.
 179. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*. 2006;145:880-6.
 180. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:910-23.
 181. Zalis ME, Perumpillichira J, Del Frate C, Hahn PF. CT colonography: digital subtraction bowel cleansing with mucosal reconstruction initial observations. *Radiology*. 2003;226:911-7.
 182. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology*. 2004;127:1300-11.
 183. Lefere P, Gryspeerdt S, Marrannes J, Baekelandt M, Van Holsbeek B. CT colonography after fecal tagging with a reduced cathartic cleansing and a reduced volume of barium. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1836-42.
 184. Kuehle CA, Langhorst J, Ladd SC, Zoepf T, Nuefer M, Grabellus F, et al. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut*. 2007;56:1079-85.
 185. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003;349:2191-200.
 186. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:1207-17.
 187. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2007;357:1403-12.
 188. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology*. 2006;239:313-6.
 189. Bosworth HB, Rockey DC, Paulson EK, Niedzwiecki D, Davis W, Sanders LL, et al. Prospective comparison of patient experience with colon imaging tests. *Am J Med*. 2006;119:791-9.
 190. Yee J, Kumar NN, Godara S, Casamina JA, Hom R, Galdino G, et al. Extracolonic abnormalities discovered incidentally at CT colonography in a male population. *Radiology*. 2005;236:519-26.
 191. Pickhardt PJ, Taylor AJ. Extracolonic findings identified in asymptomatic adults at screening CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:718-28.
 192. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Kim DH, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168:696-705.
 193. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:96-104.
 194. Whynes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen*. 2004;11:11-5.
 195. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, Van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:659-69.
 196. López-Bastida J. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado de cáncer colorrectal en población general. Simposio "Avanzando hacia el cribado del cáncer colorrectal en España", Santa Cruz de Tenerife, 8 de noviembre de 2008, Asociación Española de Gastroenterología.
 197. Wardle J, Taylor T, Sutton S, Atkin W. Does publicity about cancer screening raise fear of cancer? Randomised trial of the psychological effect of information about cancer screening. *BMJ*. 1999;319:1037-8.

198. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health*. 2005;29:358-64.
199. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*. 2005;12:83-8.
200. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136:641-51.
201. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. *BMJ*. 2003;327:703-9.
202. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2008;122:1357-67.
203. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guastacchi G. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control*. 2006;17:45-52.
204. Woodrow C, Rozmovits L, Hewitson P, Rose P, Austoker J, Watson E. Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs' attitudes and information needs. *BMC Fam Pract*. 2006;7:53.
205. Hanks H, Veitch PC, Harris MF. A rural/urban comparison of the roles of the general practitioner in colorectal cancer management. *Aust J Rural Health*. 2008;16:376-82.
206. Salkeld GP, Solomon MJ, Short L, Ward J. Measuring the importance of attributes that influence consumer attitudes to colorectal cancer screening. *ANZ J Surg*. 2003;73:128-32.
207. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubreux N, Reaud JM, Ollivier V, et al. Mass screening for colorectal cancer in France. Experience in 165,000 people in the department of Calvados. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996;20:228-36.
208. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11:209-13.
209. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
210. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer. Volume 2003/878/CE, 2003:L327/34-L327/37.
211. Peris M, Espinas JA, Munoz L, Navarro M, Binefa G, Borrás JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen*. 2007;14:81-6.
212. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2008;149:627-637.
213. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994;331:1694-702.
214. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002;51:V21-7.
215. Bishop DT, Hall NR. The genetics of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1946-56.
216. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*. 1995;76:2427-33.
217. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med*. 1997;126:514-9.
218. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut*. 1998;43:548-52.
219. Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S, et al. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology*. 1997;113:326-31.

220. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1290-301.
221. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* 2003;124:1574-94.
222. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:839-47.
223. Barel D, Cohen IJ, Mor C, Stern S, Shapiro R, Shomrat R, et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome. *Cancer Lett.* 1998;132:119-25.
224. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 1991;66:589-600.
225. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;121:198-213.
226. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut.* 2003;52:19i-22.
227. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007;71:427-33.
228. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;121:195-7.
229. Laurent-Puig P, Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res.* 1998;26:269-70.
230. Chikhaoui Y, Gelinas H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2002;18:67-80.
231. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1997;336:823-7.
232. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2003;52:742-6.
233. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:307-10.
234. Genetic testing for colon cancer: joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. *Genet Med.* 2000;2:362-6.
235. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704-13.
236. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2:43-55.
237. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2439-50.
238. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004;53:381-6.
239. Offerhaus CJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1992;102:1980-2.
240. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:85-91.
241. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1997;40:716-9.
242. Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology.* 2001;121:1127-35.

243. Cahen DL, Fockens P, de Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg.* 1997;84:948-51.
244. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut.* 2002;50:636-41.
245. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2005;54:1034-43.
246. Burke C. Risk stratification for periampullary carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: does theodore know what to do now? *Gastroenterology.* 2001;121:1246-8.
247. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1498-502.
248. Iaquinto G, Fornasari M, Quaia M, Giardullo N, D'Onofrio V, Iaquinto S, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:61-7.
249. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:721-5.
250. Pikaar A, Nortier JW, Griffioen G, Vasen HF. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:1355-9.
251. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919-32.
252. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:367-73.
253. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr.* 1991;119:766-8.
254. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1996;39:867-9.
255. Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1992;33:125-31.
256. Nugent KP, Northover JMA. Total colectomy and ileorectal anastomosis. In: S. PRK, Spigelman AD, Thomson JPS, eds. *Familial adenomatous polyposis.* London: Edward Arnold; 1994. p. 79-91.
257. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2006;93:407-17.
258. Vasen HF, Van der Luitj RB, Slors JF, Buskens E, De Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1996;348:433-5.
259. Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Bisgaard ML, Bulow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119:1454-60.
260. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61:153-61.
261. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer.* 2004;100:612-20.
262. Groves CJ, Beveridge G, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, et al. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:816-23.
263. Moussata D, Nancy S, Lapalus MG, Prost B, Chavaillon A, Bernard G, et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy.* 2008;40:120-5.
264. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30:227-32.

265. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348:791-9.
266. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:379-87.
267. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology.* 2004;127:9-16.
268. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer.* 2006;119:807-14.
269. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391:184-7.
270. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007;21:2525-38.
271. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:408-15.
272. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
273. Brown G, Fraser C, Schofield G, Taylor S, Bartram C, Phillips R, et al. Video capsule endoscopy in peutz-jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy.* 2006;38:385-90.
274. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhupuro P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA.* 2005;294:2465-73.
275. van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, Morsink FH, Lens S, Carvalho R, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPRIA and PTEN in juvenile polyposis. *Gut.* 2008;57:623-7.
276. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, Offerhaus GJ, Green PA, Celano P, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child.* 1991;66:971-5.
277. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology.* 1996;110:748-55.
278. Young J, Jass JR. The case for a genetic predisposition to serrated neoplasia in the colon: hypothesis and review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1778-84.
279. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:25-46.
280. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138:560-70.
281. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, Robertson MA, Schaffer D, Nichols M, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology.* 2001;121:830-8.
282. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med.* 1998;338:1481-7.
283. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology.* 2007;133:48-56.
284. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34:424-5.
285. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116:1453-6.
286. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1758-62.

287. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261-8.
288. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005;293:1986-94.
289. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA.* 2006;296:1469-78.
290. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA.* 2006;296:1479-87.
291. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:2751-63.
292. Balaguer F, Balmana J, Castellvi-Bel S, Steyerberg EW, Andreu M, Llor X, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 2008;134:39-46.
293. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J, Steyerberg EW, Mercado R, Syngal S. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2044-51.
294. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2001;135:577-88.
295. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:829-34.
296. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet.* 1995;345:1183-4.
297. Lynch P. If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? *Gastroenterology.* 2000;118:969-71.
298. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut.* 2008;57:65-70.
299. Vasen HF, Van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer.* 1998;82:1632-7.
300. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81:214-8.
301. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA.* 1997;277:915-9.
302. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:574-7.
303. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:27-43.
304. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002;94:1708-12.
305. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology.* 1996;110:1020-7.
306. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol.* 2001;19:4074-80.

307. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer*. 1996;69:38-43.
308. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*. 2003;52:1752-5.
309. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261-9.
310. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1588-94.
311. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, Myrhoj T, Rozen P, Bertario L, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg*. 1997;225:202-7.
312. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293:1979-85.
313. Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7304-10.
314. Noe M, Schroy P, Demierre MF, Babayan R, Geller AC. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1-12.
315. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
316. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-27.
317. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:114-24.
318. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1618-26.
319. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000;119:837-53.
320. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*. 2005;331:1047.
321. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47:154-60.
322. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:4-11.
323. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3053-63.
324. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98:371-9.
325. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, 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;130:1872-85.
326. Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:333-42.
327. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-67.
328. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut*. 2002;51:V6-9.

329. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329:1977-81.
330. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg.* 2002;89:845-60.
331. Gschwandtner M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:183-8.
332. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1296-308.
333. Workshop PitP. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:s3-s43.
334. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med.* 2003;18:128-37.
335. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology-v.1.2008.
336. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:239-43.
337. Van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. 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.
338. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology.* 2001;120:1077-83.
339. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, Cabeza E, O'Morain C, Kronborg O, et al. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:323-33.
340. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992;326:658-62.
341. Jorgensen 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.* 1995;30:686-92.
342. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC, et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut.* 2001;49:91-6.
343. Ransohoff DF, Lang CA, Kuo HS. Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost effectiveness. *Ann Intern Med.* 1991;114:177-82.
344. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1996;334:82-7.
345. Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, Hahn EG. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut.* 2002;51:424-8.
346. Robertson DJ, Sandler RS, Haile R, Tosteson TD, Greenberg ER, Grau M, et al. Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2789-95.
347. Shaikat A, Scouras N, Schunemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:390-4.
348. Bobe G, Sansbury LB, Albert PS, Cross AJ, Kahle L, Ashby J, et al. Dietary flavonoids and colorectal adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1344-53.
349. Steck-Scott S, Forman MR, Sowell A, Borkowf CB, Albert PS, Slattery M, et al. Carotenoids, vitamin A and risk of adenomatous polyp recurrence in the polyp prevention trial. *Int J Cancer.* 2004;112:295-305.
350. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-35.

351. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2724-9.
352. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:237-54.
353. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48-54.
354. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;120:1356-62.
355. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology.* 2006;130:1941-9.
356. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3937-47.
357. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130:1030-8.
358. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD000279.
359. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51:V10-2.
360. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:8-22.
361. Biacone L, Michetti P, Travis S, Organization ECsA. Consensus on management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn Colitis.* 2008;2:63-92.
362. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:314-21.
363. Inadomi JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003:17-21.
364. Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1998;27:685-90.
365. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124:880-8.
366. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1827-33.
367. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut.* 2004;53:256-60.
368. Kiesslich R, Neurath MF. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: magnifying chromoendoscopy in the spotlight. *Gut.* 2004;53:165-7.
369. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy.* 2005;37:1186-92.
370. Hurlstone DP, Sanders DS, McAlindon ME, Thomson M, Cross SS. High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: a valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy.* 2006;38:1213-7.
371. Kiesslich R, Goetz M, Angus EM, Hu Q, Guan Y, Potten C, et al. Identification of epithelial gaps in human small and large intestine by confocal endomicroscopy. *Gastroenterology.* 2007;133:1769-78.
372. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut.* 2008;57:196-204.

373. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:872-80.
374. Delco F, Sonnenberg A. A decision analysis of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;46:500-6.
375. Provenzale D, Onken J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:99-105.
376. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol.* 2003;16:347-58.
377. Goldblum JR. The histologic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass, and adenoma: a pathologist's perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:S63-9; discussion S94-6.
378. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:260-6.
379. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet.* 1994;343:71-4.
380. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1994;107:934-44.
381. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, Kreef I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1575-81.
382. Ullman TA, Loftus EV, Jr., Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:922-7.
383. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1311-9.
384. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut.* 2003;52:1127-1132.
385. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:657-68.
386. Rubin P, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology.* 1999;117:1295-1300.
387. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:275-84.
388. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1999;117:1288-94; discussion 1488-91.
389. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:864-72.
390. Chawla A, Judge TA, Lichtenstein GR. Evaluation of polypoid lesions in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12:525-34, ix.
391. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, Lavery IC, Goldblum JR, Petras RE. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1281-5.
392. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J, et al. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:6-13.
393. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1345-53.
394. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology.* 1989;97:255-9.
395. Lashner BA. Red blood cell folate is associated with the development of dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119:549-54.

396. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29-32.
397. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889-93.
398. Li G, Tamura K, Yamamoto Y, Sashio H, Utsunomiya J, Yamamura T, et al. Molecular and clinical study of familial adenomatous polyposis for genetic testing and management. *J Exp Clin Cancer Res*. 1999;18:519-29.
399. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res*. 1992;52:4055-7.
400. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2003;21:1698-707.
401. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut*. 2001;48:515-21.
402. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med*. 1996;2:169-74.
403. Jass JR, Pokos V, Arnold JL, Cottier DS, Jeevaratnam P, Van de Water NS, et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med*. 1996;74:547-51.
404. Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, Pokos V, Holdaway KM, Bowden ML, et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet*. 1995;346:1200-1.
405. Lewis CM, Neuhausen SL, Daley D, Black FJ, Swensen J, Burt RW, et al. Genetic heterogeneity and unmapped genes for colorectal cancer. *Cancer Res*. 1996;56:1382-8.
406. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248-57.
407. Xicola RM, Llor X, Pons E, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:244-52.
408. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002;123:1804-11.
409. Bessa X, Balleste B, Andreu M, Castells A, Bellosillo B, Balaguer F, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:206-14.