

Eficacia del cribado de cáncer colorrectal (CCR) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) IT02/2005
Área de Investigación y Estudios Sanitarios

Coordinación técnica informe

Elena Andradas Aragonés

Elaboración

Laura Barreales Tolosa

Juan Antonio Blasco Amaro

Ramón Sabés Figuera

Revisión externa

Dr. Andrés Gonzalez Navarro

Oficina Regional Coordinación Oncológica
(Servicio Madrileño de Salud)

Dr. J. Ramírez Armengol

Jefe Servicio Endoscopia (Hospital Clínico San Carlos)

Dr. J. Diego Morillas

Servicio Medicina Digestiva (Hospital 12 de Octubre)

La Agencia Laín Entralgo agradece a los revisores externos sus aportaciones y colaboración desinteresada.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

Para citar

Barreales L, Blasco JA, Sabés R. Eficacia del cribado colorrectal (CCR) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; noviembre 2005. IT02/2005

Información adicional en:

www.madrid.org

Depósito Legal: M-21649-2006

ISBN: 84-451-2863-9

© Copyright Agencia Laín Entralgo, 2005

Diseño, maquetación e impresión: www.cege.es

Resumen	5
Summary. Inahta structured abstract	7
Introducción	8
Etiología y factores de riesgo del cáncer colorrectal	8
Epidemiología del cáncer colorrectal	8
Cribado de cáncer colorrectal	12
Poblaciones susceptibles	12
Evaluación del programa de cribado	13
Participación y cumplimiento en programas de cribado de CCR	14
Técnicas de cribado para CCR	17
Cribado de cáncer colorectal en España	21
Recomendaciones de organismos internacionales	23
Pruebas genéticas y cribado de CCR	26
Situación en España	26
Alteraciones y pruebas genéticas en el CCR	26
Análisis del ADN fecal	29
Objetivos	31
Metodología	32
Búsqueda bibliográfica	32
Criterios de selección de los artículos	32
Extracción de datos	33
Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	33
Síntesis de la evidencia científica	33
Clasificación de la evidencia científica	33
Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de ccr en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas	34
Resultados de la búsqueda	34
Discusión	41
Eficiencia del cribado de CCR	44
Análisis de la evidencia sobre pruebas genéticas y CCR	49
Conclusiones y recomendaciones	53
Anexo I. Estrategias de búsqueda bibliográfica	56
Anexo II: Nivel de calidad de la evidencia científica	61
Anexo III: Tablas de evidencia científica	62
Abreviaturas	70
Bibliografía	71

Resumen

Título: Eficacia del cribado del cáncer colorrectal (CCR) en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas genéticas.

Autores: Laura Barreales , Juan Antonio Blasco, Ramón Sabés

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Persona de contacto: Elena Andradás

Fecha: 2005

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 76

Referencias: 87

Tipo de tecnología: Programa de cribado

Palabras clave: colorectal cancer, mass screening, genetic markers

Objetivos:

- a) Evaluar la eficacia/efectividad de los programas de cribado de CCR en adultos asintomáticos con un familiar, o más, de primer grado diagnosticado de adenoma o CCR y que no cumplen las características de CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon hereditario no polipósico) ni padecen una enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- b) Analizar la evidencia acerca de la utilización de marcadores genéticos en el cribado de CCR.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se buscaron informes de evaluación, revisiones sistemáticas y estudios primarios en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (DARE, OCEE, Cochrane Database, Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed y Cinahl), en registros de ensayos clínicos y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, informes de evaluación y estudios descriptivos y observacionales en los que se evaluaba la efectividad del cribado de CCR. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión, recogiendo en tablas de evidencia científica. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante un checklist, en función del diseño. Asimismo se evaluó el nivel de evidencia de los artículos y la evidencia o grado de la recomendación mediante una escala. Se sintetizó la evidencia encontrada sobre efectividad del cribado de forma ordenada y estructurada.

Resultados: Se encontraron dos revisiones sistemáticas, de los años 1994 y 2001, sobre cribado de CCR en esta población. Debido a limitaciones en la búsqueda de dichas revisiones, se realizó una nueva búsqueda de artículos sin límite de tiempo. No se encontró ningún ensayo clínico ni estudio prospectivo y se incluyeron 8 estudios descriptivos y 2 observacionales (cohorte y casos y controles). Todos los estudios realizan cribado con colonoscopia y siete indican dicha prueba en esta población. En cuanto a la edad de comienzo coinciden en la necesidad de iniciar el cribado a edades más tempranas, sugiriendo el límite de los 40 años. La periodicidad del cribado sigue sin respuesta. Sin embargo, tres estudios encuentran una rentabilidad pobre de la colonoscopia en este subgrupo de alto riesgo. Por lo tanto, la evidencia aportada por estos trabajos es insuficiente y es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar la eficacia del screening en familiares de casos.

Tras la búsqueda sobre pruebas genéticas y cribado de CCR, ningún artículo cumplía los criterios de inclusión. Por ello, se revisaron los resultados de los estudios más recientes. El análisis del ADN fecal tiene la capacidad potencial de mejorar las características fundamentales de cualquier prueba de cribado, pero son necesarios estudios prospectivos que demuestren su eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR.

Revisión externa: Sí

Summary. Inahta structured abstract

Title: Efficacy of colorectal cancer (CRC) screening in asymptomatic first degree relatives of patients with CRC or adenomas. Genetic tests.

Authors: Laura Barreales, Juan Antonio Blasco, Ramón Sabés

Agency: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Contact: Elena Andradas

Date: 2005

Language: Spanish

Publication type: Systematic review

Pages: 76

References: 87

Technology: Screening program

Mesh terms: colorectal cancer, mass screening, genetic markers

Objectives:

- a) To assess the efficacy/effectiveness of CRC screening in asymptomatic first degree relatives of patients with adenomas or CRC, who do not fit the criteria of hereditary CRC (familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal cancer) nor suffer inflammatory bowel disease.
- b) To analyze the evidence about the use of genetic markers in CRC screening.

Methodology: A systematic review of the literature was carried out, in order to find screening assessment reports, systematic reviews and primary information studies, in electronic data bases (DARE, OCEE, Cochrane Database, Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed and Cinahl), clinical trials data bases and websites of national and international technology assessment agencies.

Systematic reviews and technology assessment reports were included, as well as descriptive and observational studies that evaluated the effectiveness of CRC screening. The information from the final set of studies was abstracted into evidence tables. The quality of the studies was evaluated using a checklist based on the design. The level of evidence and the grades of recommendations were systematically reviewed using a scale.

Results: We identified two systematic reviews, published in 1994 and 2001, about CRC screening in this high risk population but, due to limitations of these reviews, a new search without time limit was made. We did not find any clinical trial nor prospective study. Eight descriptive studies and two observational (cohort and case-control) were included. All selected studies used colonoscopy as the screening strategy and seven studies recommended this technique in our population; all the authors agreed about that screening must begin to earlier ages, suggesting an age limit of 40 years, but there was not consensus about the recurrence of the screening. However, three studies found that colonoscopy was not a good alternative in this high risk population. Therefore, there is little evidence on how to screen individuals with a family history of CRC and prospective studies should be made in order to answer these questions.

We did not find published articles about genetic markers and CRC screening that fitted the inclusion criteria. For that reason, the most recent and relevant study results were reviewed. DNA fecal testing is potentially able to improve the principle characteristics of any screening test but, more prospective studies are necessary to prove the efficacy/effectiveness of molecular stool screening to reduce CRC incidence and mortality.

Peer review process: Yes.

Introducción

Etiología y factores de riesgo del cáncer colorrectal^{1,2}

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en los países desarrollados. La incidencia de CCR es baja hasta los 45-50 años, incrementándose progresivamente con la edad. Los hombres tienen más riesgo que las mujeres.

Etiología

El origen del CCR está en íntima relación con el desarrollo de alteraciones genéticas, partiendo siempre de una fase previa de adenoma que, tras sucesivas mutaciones, da lugar al cáncer. La acumulación de mutaciones genéticas es un proceso de larga evolución que requiere, por término medio, 10 años para que la lesión precursora se transforme en carcinoma.

Pero la etiología del CCR es multifactorial, habiéndose identificado, hasta el momento, varios agentes: fecapentanos, productos pirrólicos (carne a elevadas temperaturas), ácidos biliares cólico y desoxicólico, pH fecal alto, dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibra, alcohol y tabaco.

Factores de riesgo

La incidencia de CCR se incrementa a partir de los 40 años, por lo que la edad es uno de los principales factores de riesgo de CCR.

La presencia de pólipos adenomatosos aumenta considerablemente el riesgo de CCR, dependiendo del tamaño, la histología y del grado de displasia. Casi la mitad de los pólipos adenomatosos de más de 2 cm presentan degeneración maligna. El 5% de los adenomas tubulares malignizan, frente al 40% de los vellosos y el 20% de las formas mixtas.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn aumentan también el riesgo de CCR, con un riesgo entre 5 y 11 veces superior al de la población general en el primer caso, y 20 veces mayor en el segundo.

Aproximadamente el 20-30% de los CCR acontecen en familiares de primer grado de un enfermo y son múltiples los estudios que han demostrado el elevado riesgo que presentan los familiares de primer grado de casos diagnosticados de CCR y de adenomas³⁻⁷.

Entre el 5 y el 10% de los CCR ocurren en personas con síndromes genéticos, como la poliposis familiar colónica y los síndromes de Gardner, Turcot y Lynch.

Otros factores que pueden aumentar la frecuencia de CCR son: radioterapia pélvica previa, cirugía abdominal previa, antecedentes personales de CCR.

Epidemiología del cáncer colorrectal

Situación mundial

El CCR es considerado un problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad. En los países desarrollados es el segundo tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos, tras el de mama en mujeres y el de pulmón en hombres.

La incidencia de esta enfermedad, obtenida de la base de datos de la IARC (International Agency for Research on Cancer)⁸, revela que las cifras de España (Albacete, Asturias, Islas Canarias, Cuenca, Gerona, Granada, Mallorca, Navarra, Tarragona y Zaragoza) se encuentran dentro de los valores de los países desarrollados. La mortalidad e incidencia en España son sustancialmente menores que la de los países del norte de Europa, estando nuestras tasas por debajo de las tasas promedio de Europa. En la Tabla 1 se representan estos datos.

Situación en España

El estudio de Moreno V. y cols estudió la incidencia de cáncer en España entre 1993 y 1996⁹. El cáncer colorrectal era el tercer tumor más frecuente en hombres y el segundo en mujeres.

Según el último informe del Centro Nacional de Epidemiología¹⁰, el cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres (datos de 2000). En España se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21.000 en ambos sexos frente a 11.900 defunciones. El número de casos prevalentes originados en los últimos años es de 64.000, 28.000 mujeres y 36.000 varones. La mortalidad es muy elevada, constituyendo la segunda localización tumoral en importancia en hombres y en mujeres, con una tendencia temporal ascendente, con un incremento medio del 2,6% anual sin modificaciones desde 1975 en hombres y mucho menor, del 0,8% anual, en mujeres. En la actualidad la mortalidad es más alta en hombres, aunque en los años 60 lo era en mujeres. En estos tumores, los datos de mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad, ya que la supervivencia ha mejorado en los últimos años, principalmente en personas jóvenes. La variabilidad provincial de la mortalidad en España es muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en los hombres.

Atendiendo a la información extraída del INE (Instituto Nacional de Estadística)¹¹ en el año 2002 se produjeron en España un total de 12.210 muertes por cáncer colorrectal, aunque estas cifras excluyen a los pacientes diagnosticados que mueren por otras causas. El 74,7% eran hombres.

Tabla 1. Incidencia mundial del cáncer colorrectal. Europa y España.

	Nº de casos		Tasa por 100.000		TAE (M)*	
	H	M	H	M	H	M
Población mundial	550465	472687	17,6	15,4	20,1	14,6
Europa occidental ¹	64886	60122	72,2	64,3	42,9	29,8
Europa oriental ²	55408	56814	39,1	36,0	30,1	20,1
Europa del Norte ³	29102	26213	62,2	54,1	37,5	26,4
Europa del Sur ⁴	43586	35575	61,6	48,0	35,9	23,5
EEUU	85263	80427	60,0	55,1	44,6	33,1
España	12418	9546	63,8	46,9	36,8	22,5

	Nº de muertes		Tasa por 100.000		TAE (M)*	
	H	M	H	M	H	M
Población mundial	278446	250532	8,9	8,1	10,2	7,6
Europa occidental ¹	29968	30823	33,4	33,0	19,0	14,0
Europa oriental ²	36602	38597	25,8	24,4	19,7	12,9
Europa del Norte ³	13999	13483	29,9	27,8	17,6	12,7
Europa del Sur ⁴	21661	18163	30,6	24,5	17,1	11,0
EEUU	29716	29629	20,9	20,3	15,2	11,6
España	6553	5206	33,7	25,6	18,5	11,3

H: hombres; M: mujeres

* Tasa ajustada por edad (población mundial)

¹ Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Luxemburgo, Países Bajos, Suiza.

² Bielorrusia, Bulgaria, Chequia, Hungría, Moldova, Polonia, Rumanía, Federación Rusa, Eslovaquia, Ucrania.

³ Dinamarca, Estonia, Finlandia, Islandia, Letonia, Lituania, Noruega, Suecia, Reino Unido.

⁴ Albania, Bosnia Herzegovina, Croacia, Grecia, Italia, Macedonia, Malta, Portugal, Eslovenia, España, Yugoslavia.

Tomada de: J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.

Situación en la Comunidad de Madrid

El Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid¹² sitúa al cáncer colorrectal en segundo lugar tras el de árbol respiratorio, con una mortalidad proporcional de 12,3% y una tasa bruta de 25,7% por 100.000 habitantes.

Es la segunda causa de mortalidad por tumores tanto en hombres como en mujeres. En el año 2000 se produjeron 734 muertes en el sexo masculino por esta causa, siendo la tasa estandarizada de 34,3 por 10⁵ habitantes. En mujeres fueron 602 fallecimientos, con una tasa de 21 por 105. La evolución en ambos grupos ha sido ascendente, más marcada en hombres, con un incremento medio anual del 3,1% para todo el periodo 1975-2000, y del 1,7% en los últimos años (desde el año 1994 se ha situado por encima del cáncer de próstata). Entre otros factores, los cambios experimentados en los hábitos alimentarios en las últimas décadas (incremento en el consumo de grasas y reducción de fibra) pueden justificar estos datos. Sin embargo, en la mayoría de los países europeos la mortalidad por estos tumores tiende a reducirse, posiblemente más en relación con un diagnóstico precoz que a una disminución de la incidencia.

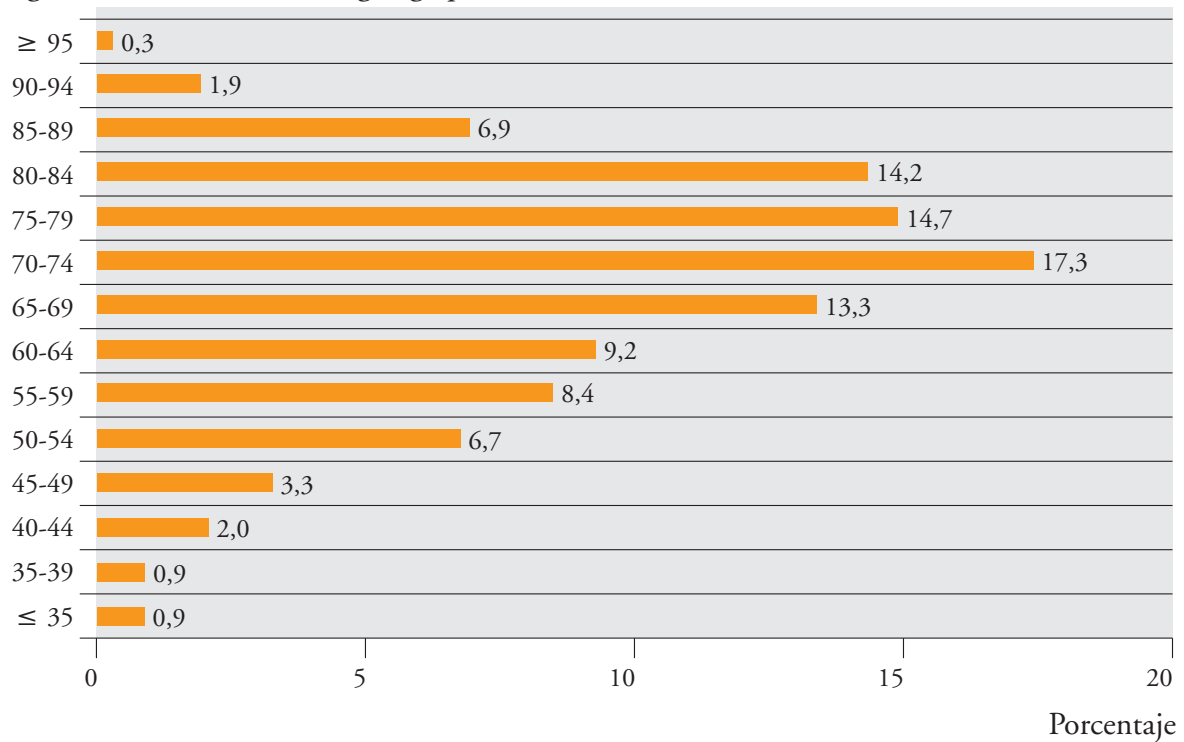
La tendencia que muestra esta patología puede estar asociada no sólo a una mayor exposición a los factores de riesgo sino que también cabe esperar un aumento del número de casos debido al envejecimiento de la población. Asimismo, la mejora en las técnicas diagnósticas y en los registros de morbimortalidad puede tener un importante papel en este aumento.

Durante el año 2003 se registraron 3.489 altas (considerando los diferentes episodios de un mismo paciente) con diagnóstico principal de CCR, obteniéndose una tasa de diagnósticos de CCR al alta de 67,3 por 100.000 altas y año. En la Figura 1 se especifica la distribución de frecuencias en función del grupo de edad, atendiendo solamente al diagnóstico principal (N=3.489). Los tres grupos de edad que ostentan el mayor porcentaje de altas por esta

patología son 70-74, 75-79 y 80-84 años, con un 17,3, 14,7 y 14,2% respectivamente. En el intervalo de edad entre los 45 y los 75 años se encuentra el 59,3% de todas las altas (2.281 altas).

El análisis exhaustivo del registro del CMBD incluyendo todas las altas con CCR en el diagnóstico principal o en los cuatro primeros diagnósticos secundarios y sin eliminar los posibles casos repetidos e incorporando adicionalmente los códigos CIE-9 de cáncer de canal anal, ano no especificado e intestino grueso no especificado (CIE-9: 153.0-153.9 y 154.0-154.8) ha permitido contabilizar 6.378 altas por cáncer colorrectal en la Comunidad de Madrid en el año 2003. El 55,3% de estos pacientes eran mujeres, el 44,7% hombres y la mediana de edad era de 71,3 años (P_{25} : 61,2; P_{75} : 78,9). La tasa obtenida por 100.000 altas y año fue de 111,5.

Figura 1. Cáncer colorrectal según grupo de edad. CMBD 2003.



** Se desconoce la edad en 776 casos.

Cribado de cáncer colorrectal

Poblaciones susceptibles

La reducción del número de muertes por CCR depende de la detección y la eliminación de pólipos colorrectales precancerosos, así como de la detección y tratamiento del cáncer en sus etapas iniciales. El CCR puede prevenirse mediante la eliminación de los pólipos o crecimientos precancerosos, que pueden hallarse presentes en el colon años antes de que se forme el cáncer invasivo. Cuando se detecta un CCR sintomático, es probable encontrarse ante un diagnóstico tardío, ya que el tumor suele encontrarse en una etapa avanzada y con pocas alternativas terapéuticas curativas. Por ello es primordial realizar un diagnóstico precoz, sobre todo si se tiene en cuenta la lenta evolución de este tumor.

Para la prevención del CCR se contemplan medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria. El cribado o screening es una medida de prevención secundaria que tiene por objetivo detectar a los individuos asintomáticos con mayor probabilidad de padecer CCR, permitiendo un tratamiento precoz, generalmente más efectivo. El primer paso, para determinar una estrategia apropiada de cribado, es definir el riesgo individual de CCR. El 70-75% de los casos son esporádicos y se dan en personas sin ningún factor de riesgo conocido. Cuando estos individuos alcanzan los 50 años son considerados **población de riesgo medio**. Aproximadamente el 6% de los CCR son hereditarios (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico), constituyendo **población de alto riesgo**. Las personas con enfermedad inflamatoria intestinal también constituyen población de alto riesgo.

Múltiples estudios han evaluado los programas de cribado de CCR en población de riesgo medio, obteniéndose reducciones de la mortalidad y de la incidencia de la enfermedad habitual^{1,2,14}. Se ha descrito la utilidad de la detección de sangre oculta en heces y de la sigmoidoscopia en el cribado del CCR, pero, a pesar de los resultados obtenidos, aún hay poca experiencia en estos programas de cribado. Por otra parte, la estrategia recomendada para el cribado de los CCR hereditarios se fundamenta en medidas de consejo genético y/o, en función del síndrome, en la realización de sigmoidoscopia o colonoscopia.

Los **individuos con familiares de primer grado afectados de adenoma o CCR** presentan un riesgo de desarrollar esta neoplasia superior al de la población general y son considerados también población de **alto riesgo**. Son varios los estudios que han analizado este riesgo. Fusch et al³ encontraron en 1994 un riesgo relativo (RR), ajustado por edad, de CCR de 1,64 para los hombres (IC 95%: 1,04-2,58) y 1,77 para las mujeres (IC 95%: 1,32-2,37). El riesgo de antecedentes familiares de CCR era mayor en los enfermos más jóvenes (RR para sujetos de 30-44 años: 5,37; IC 95%: 1,98-17,4). Observaron además que el riesgo de CCR se incrementaba a medida que aumentaba el número de familiares afectados. Con dos o más familiares de primer grado el RR ajustado por edad ascendía a 2,75 (IC 95%: 1,34-5,63). Winawer et al⁴ obtuvieron un riesgo relativo de CCR de 1,78 en padres y hermanos de pacientes con adenomas (IC 95%: 1,18-2,67), comparados con controles. El riesgo aumentaba si el enfermo era menor de 60 años, con un RR para los hermanos de 2,59 (IC 95%: 1,46-4,58), y continuaba descendiendo a medida que la edad del enfermo disminuía. Si además del hermano uno de los padres también padecía la enfermedad el riesgo ascendía a 3,25 (IC 95%: 1,92-5,52). La misma conclusión extrajeron Ahsan et al⁵, que desarrollaron un estudio similar en 1998 en pacientes con adenomas detectados mediante colonoscopia frente a un grupo control con colonoscopia negativa. Johns y Houlston⁶

realizaron un metaanálisis en el que estimaron el riesgo de CCR en función del número y grado de familiares con la enfermedad. Los sujetos con un familiar de primer grado con CCR tenían un RR de 2,25; si el antecedente era de adenoma el RR descendía a 1,99. Con más de un familiar de primer grado el RR llegaba a 4,25. Lynch et al⁷ observaron que sólo los sujetos con adenomas avanzados tenían un riesgo significativo de CCR en familiares de primer grado (OR, 1,62; IC 95%: 1,16-2,26) y concluyeron la necesidad de informar a estos pacientes del riesgo de CCR que tienen sus familiares.

Este grupo representa entre el 20 y el 30% de todos los casos de CCR y, a pesar del elevado riesgo que ostentan, continúan planteándose cuestiones acerca de la frecuencia e intensidad que deberían seguir en ellos los programas de cribado de CCR. Por otra parte, aún se desconoce el mecanismo causante de esta agregación familiar, aunque es probable su relación con alteraciones genéticas complejas, que definirían la susceptibilidad para la transformación neoplásica, y con factores ambientales que modularían dicha susceptibilidad.

Todo ello motiva la necesidad de evaluar la evidencia existente en torno al cribado de CCR en esta población y, por otra parte, la implicación que podrían tener las pruebas genéticas en ella.

Evaluación del programa de cribado

Antes de desarrollar un programa de cribado se debe evaluar su eficacia, efectividad y eficiencia. Se debe identificar el nivel de evidencia de la información utilizada para dicha evaluación en base a la que realizar las correspondientes recomendaciones para cada método de cribado.

La eficacia de un programa de cribado se evidencia mediante una mejora en el estado de salud de la población. Previamente a su puesta en marcha, esta eficacia debe haber sido avalada por estudios experimentales o, en su defecto, observacionales.

La efectividad del programa se traduce en una mejora del estado de salud de la población objeto del cribado y depende de varios factores: disponibilidad de servicios de diagnóstico y tratamiento para los casos detectados por el cribado; aceptación y adhesión por parte de la población y los profesionales implicados; cobertura amplia del programa de cribado; valor predictivo positivo (VPP).

La eficiencia del programa de cribado se consigue cuando el beneficio obtenido es proporcional al coste. El análisis coste-beneficio es fundamental en la toma de decisiones en planificación sanitaria.

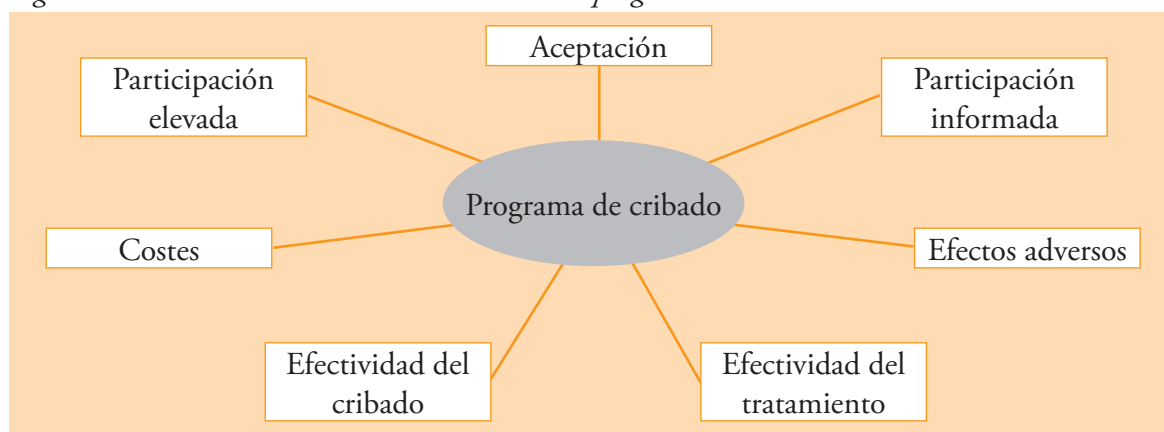
Además de evaluar la eficacia/efectividad y la eficiencia del programa, las recomendaciones deben hacerse en función del contexto social y de los valores personales, teniendo siempre en cuenta los aspectos éticos implicados.

Finalmente, el programa debe ser factible, para lo cual es indispensable su aceptación por parte de la población y de los profesionales sanitarios, un coste asumible por el Sistema Nacional de Salud y una disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos para aquellas personas con resultados positivos.

Participación y cumplimiento en programas de cribado de CCR

Hay muchos factores asociados a los programas de cribado e inter-conectados de tal forma que no se pueden analizar de forma aislada (Figura 2).

Figura 2. Factores asociados al rendimiento de los programas de cribado.



Tomada de: Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. *The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. Health Technol Assess, 2000; 4(14).*

Uno de los factores que más afectan a la efectividad y la eficacia de un programa de cribado es la participación de la población diana, es decir, se necesita un nivel de participación elevado para que el impacto del screening en la incidencia y mortalidad de la enfermedad sea significativo. En algunos países se ofrecen incentivos económicos a los médicos para que contribuyan a incrementar la participación en estos programas, sin embargo, este tipo de estrategias vulneran los principios de la participación informada, es decir, de la elección, por parte del paciente, de incorporarse al programa tras conocer todo lo relacionado con la prueba de screening, especialmente los riesgos y beneficios que pueda reportarle.

Otro de los criterios que cualquier programa de cribado debe cumplir es la aceptación social, clínica y ética, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de la población, de todos los elementos del programa, es decir, la prueba de cribado, los procedimientos diagnósticos que se suceden tras su resultado y los tratamientos e intervenciones posteriores. Entre las razones que motivan el rechazo se encuentran la anticipación del dolor, las molestias o la vergüenza, el carácter más o menos invasivo de la prueba, las posibles complicaciones y el tratamiento a seguir ante un resultado positivo, entre otros. Si la prueba no goza de aceptación entre la población o los profesionales, la participación será baja.

Puesto que el coste-efectividad de un programa de cribado depende, entre otras cosas, del grado de participación conseguido, puede ser manipulado limitando la oferta del programa a poblaciones de alto riesgo. Pero no solo es importante analizar el coste de un cribado en términos de coste-efectividad, también se deben tener en cuenta los costes psicológicos y sociales que la prueba comporta.

En los apartados siguientes se presentan los principales resultados de una revisión sistemática, publicada en el año 2000 por el CRD (Centre for Reviews and Dissemination)⁴³, relacionados con la participación y las estrategias para incrementarla.

Factores determinantes

Los autores encontraron 12 artículos que investigaban los determinantes de la participación en un cribado de CCR. Nueve de los trabajos se centraban en el test de SOH, dos en SOH y SF (Sigmoidoscopia flexible) y uno en SF de forma aislada. En la Tabla 2 se sintetiza la evidencia extraída de estos estudios.

Tabla 2. Tabla de evidencia de los estudios acerca del test de SOH (n = 11).

Categoría determinante	Determinante específico	% de estudios con hallazgos significativos*
La probabilidad de participar es significativamente mayor en los sujetos con los siguientes determinantes:		
Sociodemográficos	Ser mayor de 65 años	50 (2 de 4)
	Mayor nivel educativo**	14 (1 de 4)
Conocimientos, comportamiento, actitudes y creencias	SOH previo	80 (4 de 5)
	Percibir susceptibilidad al CCR	33 (1 de 3)
Salud	Ser capaz de realizar actividades de la vida diaria	67 (2 de 3)
La probabilidad de participar es significativamente menor en los sujetos con los siguientes determinantes:		
Barreras y condiciones facilitadoras	Sentirse afectado por barreras	33 (1 de 3)

* $p \leq 0,05$

** Sólo fue significativo en mujeres ≥ 65 años

Tomada de: Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2000; 4(14).

Los dos estudios centrados en SF observaron que el nivel educativo se asociaba significativamente con la participación; cuanto mayor era el nivel de estudios de los sujetos más probable era que se sometieran a una exploración por sigmoidoscopia. A diferencia de los estudios sobre SOH, uno de los trabajos de SF encontró diferencias en función del género de los participantes, siendo más probable la participación en los hombres. Asimismo, uno de los estudios observó que la historia familiar de CCR (OR: 3,25; IC 95%: 1,28-8,24) y la presencia de síntomas gastrointestinales durante los seis meses previos predecían mayor asistencia a esta prueba.

Intervenciones

En cuanto a las intervenciones para fomentar la participación, 159 estudios evaluaron estrategias aisladas o combinadas. Las intervenciones evaluadas eran:

1. Invitaciones individualizadas: verbales, citas prefijadas, por teléfono, por carta o tarjeta postal (en algunos casos con tarjeta de recuerdo).
2. Intervenciones educativas: información impresa, materiales audiovisuales, enseñanza en grupos, enseñanza individualizada y visitas a domicilio.
3. Mensajes remarcando lo perdidos/ganado con el cribado: verbales y/o escritos (ej.: “Si usted no se somete a cribado tendrá una probabilidad de desarrollar cáncer del 10%” o “Si usted participa en el programa su probabilidad de desarrollar un cáncer se reducirá en un 90%”).

4. Evaluación y gestión de los factores de riesgo: hacer consciente al individuo de los factores de riesgo que presenta.
5. Consejo individualizado o por parejas: telefónico o mediante entrevista personal.
6. Hacer más aceptable y sencillo el acceso al programa: ofrecer pruebas menos invasivas, reducir las restricciones dietéticas previas, reducir el tiempo y/o el número de pruebas.
7. Intervenciones económicas: reducir las barreras económicas (ofrecer pruebas transporte y/o franqueo gratuito) o sistema de recompensas e incentivos.
8. Intervenciones comunitarias: educación y participación comunitaria, medios de comunicación.
9. Intervenciones centradas en los profesionales sanitarios.

Las intervenciones centradas en los participantes resultaron algo más eficaces que las dirigidas a los profesionales sanitarios.

Intervenciones dirigidas a los participantes

Intervenciones que han demostrado ser eficaces:

- Citaciones: las prefijadas son más eficaces que las abiertas.
- Cartas de invitación.
- Invitación telefónica.
- Consejo telefónico.
- Reducir las barreras económicas: pruebas, transporte y/o franqueo gratuitos.

Intervenciones que podrían ser eficaces:

- Visitas educativas a domicilio.
- Cribado oportunista.
- Intervenciones comunitarias con múltiples componentes.
- Combinación de diversos procedimientos.
- Invitación para animar a los sujetos a participar en un seguimiento.

Intervenciones de eficacia limitada:

- Material educativo impreso y audiovisual.
- Sesiones educativas individuales y en grupo.
- Información acerca de los factores de riesgo.
- Consejo en entrevista personal.

Intervenciones que no son eficaces:

- Incentivos o recompensas.

Intervenciones que carecen de evidencia suficiente o de calidad:

- Evidencia inconsistente acerca del uso de cartas frente a la llamada telefónica.
- Evidencia insuficiente acerca de si las cartas procedentes del médico de atención primaria son más eficaces que las procedentes de otras fuentes.
- Medios de comunicación y campañas comunitarias como estrategias aisladas.
- Mensajes que remarquen lo que se pierde o gana participando.

Intervenciones dirigidas a los profesionales sanitarios

Intervenciones que han demostrado ser eficaces:

- Recordatorios dirigidos a los médicos.

Intervenciones que podrían ser eficaces:

- Crear cargos que desempeñen esa función.
- Auditorías y sistemas de feed-back de las intervenciones.

Intervenciones que carecen de evidencia suficiente o de calidad:

- Educación de los médicos.

Técnicas de cribado para CCR^{1,2,14}

Se pueden utilizar diversas técnicas en el cribado del CCR, ya sea de forma aislada o combinadas: test de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, enema baritado y colonoscopia.

El **test de sangre oculta en heces (SOH)** ha sido evaluado en múltiples estudios como técnica de screening en población general a partir de los 45-50 años. La sensibilidad es más elevada en los que utilizan ortotolidina que en los que usan guayaco, aumentando también en los test rehidratados. En la actualidad se están evaluando modelos que incluyen el test SOH inmunológico como alternativa. El test SOH requiere una dieta restrictiva previa a la toma de muestras y su sensibilidad y especificidad se puede ver afectada por factores como la edad y el sexo y por determinados fármacos como aspirina, cimetidina o vitamina C. La intermitencia en el sangrado o la cantidad del mismo pueden inducir falsos negativos. Los individuos con resultado positivo tras SOH deben someterse a un examen colorrectal completo.

La **sigmoidoscopia**, flexible (SF) o rígida (SR), es la siguiente técnica en cuanto a coste y complejidad. Se necesita una preparación previa del intestino mediante enemas pero, por lo general, se tolera sin necesidad de sedación. Permite visualizar el colon distal y tomar biopsias, si bien no suelen realizarse biopsias por el riesgo de explosión que existe en la cauterización y además, porque la presencia de pólipos en el colon distal suele asociarse a pólipos en el colon proximal y se requiere, por tanto, un examen completo colorrectal. Una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de examinar el colon proximal así como la dudosa capacidad de detectar pólipos inferiores a 1 cm de diámetro. El riesgo de complicaciones es bajo.

El **enema baritado de doble contraste (EBDC)** es el tipo de enema más propuesto como técnica de cribado de CCR. Requiere dieta líquida, laxantes y enemas durante las 24 horas previas. Entre

un 5 y 10% de exploraciones no son concluyentes y es necesario repetir las o bien realizar una colonoscopia posterior. Puede pasar por alto lesiones en sigma y recto.

La **colonoscopia** (COL) requiere preparación previa del intestino y sedación. El riesgo de complicaciones es mayor que en cualquiera de las anteriores (perforación, hemorragia intensa, depresión respiratoria). Alcanza el ciego en el 80-95% de los casos. Los falsos negativos son poco frecuentes. Hasta el momento no se han realizado ensayos controlados y aleatorizados que la evalúen como técnica de cribado para la reducción de la mortalidad por CCR.

Por otra parte, se está investigando acerca de **posibilidades no invasivas**, como las técnicas de biología molecular, la detección de calprotectina o la colonoscopia virtual.

En la Tabla 3a se resumen los resultados de los ensayos clínicos evaluados en las dos revisiones sistemáticas más recientes, referentes a la utilización de cualquiera de estas pruebas como técnica de cribado en población de riesgo medio asintomática, es decir, en sujetos con edades próximas a los 50 años y sin otros factores de riesgo conocidos. En la Tabla 3b se aporta una información similar, esta vez de los ensayos que evalúan combinaciones de pruebas.

La conclusión que finalmente se extrae es que el test de sangre oculta en heces es la prueba que cuenta con mayor evidencia científica como técnica de cribado poblacional de CCR.

Tabla 3a. Resultados obtenidos con las técnicas de cribado de CCR en población de riesgo medio asintomática (próxima a los 50 años sin otros factores de riesgo). Se resumen los resultados de los ensayos clínicos incluidos en las dos últimas revisiones sistemáticas publicadas^{1,2}.

	SOHI	SF	EBDCIII	COL
Edad mínima	45	35	Un 39% tienen < 60	40
Seguimiento (años)	7,8-13	10-13	Adenomas diagnóst. Con colonoscopia 3 años antes	3-10,5
Nº de sujetos	46.551 – 152.850	400 – 57.254	580	1.418-17.732
COL ante un resultado positivo (%)	2-38	No facilitado – 92	Colonoscopia, dos semanas después, en todos los sujetos	-
Sensibilidad (%)	R: 82-92 No R: 48-80	-	Pólipos: < 0,5 cm: 32 Pólipos 0,6-1 cm: 53 Pólipos > 1 cm: 48 (p = 0,009)	-
Especificidad (%)	R: 90 No R: 97-99	-	85	-
VPPa (%)	R: 2 No R: 6-17	-	-	-

	SOHI	SF	EBDCIII	COL
Nº CCR/10.000	Anual: 207 Bienal: 69-249	13-34	-	17-60
Estadio Dukes A* (%)	Anual: 14-30 Bienal: 27-34	0,1-39	-	0,05-0,3
Reducción de la mortalidad (%)	Anual: 33 Bienal: 6-21	-	-	
OR ó RR de mortalidad con IC 95% significativo	Anual: 0,67 Bienal: 0,82-0,85	0,41	-	-
RRb incidencia de CCR	-	0,2 (IC 95%: 0,03-0,95)	-	
Complicaciones mayores (%)	No facilitadas – 0,1	Ninguna - < 0,001	Ninguna	0,2-0,3
Aceptación (%)	60-78,4	55-81	-	-
Cumplimiento (%)	36-60	68-71	-	92-98
Nivel de evidencia de los estudios (ANEXO 2)	1++	1++	1+/1-	2-3
Conclusiones	Reduce la mortalidad, aunque algunos autores consideran que puede deberse a un elevado nº de colonoscopias realizadas más que a la sensibilidad del test de SOH.	La SF pierde las lesiones localizadas en colon proximal o derechoII. Parte de los resultados observados se extraen de estudios con baja potencia estadística.	La detección de adenomas está relacionada con el tamaño de los mismos y en todo caso muestra unos resultados muy pobres.	Detecta lesiones en todo el colon, aunque es la prueba más invasiva. No existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen a la COL como técnica de cribado.

*Estadio DUKES A: Extensión limitada a la mucosa y la submucosa ; equivale al estadio T1NoMo.

SOH: sangre oculta en heces

SF: sigmoidoscopia flexible

COL: colonoscopia

EBDC: enema baritado de doble contraste

a: valor predictivo positivo

b: riesgo relativo

I. Towler et al¹⁵ realizaron un metaanálisis (última actualización en septiembre de 2003), en el que mostraban los siguientes estimadores conjuntos en la utilización de SOH para el cribado de CCR: a) Reducción de la mortalidad por CCR (RM): 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,77-0,92); b) Reducción ajustando por la asistencia al cribado: 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,57-0,89); c) Si se ofrece cribado a 10.000 personas el test previene 8,5 muertes en 10 años (IC 95%: 3,6-13,5); d) Nº de personas necesario cribar para prevenir una muerte en 10 años: 1.173 (IC 95%: 741-2.807)

II. La revisión de Pignone et al² incluye estudios de casos y controles y descriptivos. En el estudio de Lieberman^{ref} el 80% de los sujetos con adenomas avanzados (> 1cm, vellosos o múltiples) tenían al menos un adenoma en el colon distal (distal a la flexura esplénica). Considerando sólo recto y sigma este porcentaje descendía a 68%. El estudio de Imperia-

le16 observó que la sigmoidoscopia pierde como mínimo un 30% de las lesiones, puesto que no todos los sujetos con CCR en colon proximal tienen lesiones en el distal.

III. La mayoría de los estudios sobre EBDC incluían a pacientes con CCR conocido; algunos originalmente diagnosticados mediante esta técnica, por lo que sobreestimarían la precisión. Otros evalúan retrospectivamente a pacientes con CCR, para determinar si fueron sometidos en algún momento previo al diagnóstico a esta prueba. En éstos, la sensibilidad puede distorsionarse en función del intervalo previo al diagnóstico que puede ser considerado un falso negativo. Por otra parte, estos pacientes (sometidos a EBDC por cualquier motivo) no son representativos de los sujetos que se someten a un cribado. Los datos aportados en la tabla se basan en un ensayo clínico realizado en personas con adenomas detectados por EBDC en los que se realiza COL en dos ocasiones (ciega y no ciega), por lo tanto, tampoco se trata de una población comparable a la que se sometería a un cribado.

R: Test Rehidratados

No R: test no rehidratados

Tabla 3b. Resultados obtenidos utilizando combinación de técnicas en el cribado de CCR en población de riesgo medio asintomática. Se resumen los resultados de los ensayos clínicos incluidos en la revisión de Valiñas y cols¹.

	SOHr + SF ó SOHr + COL	SOHr + SF ó SF1	SOH ó SOH + SF2
Edad mínima	45	55	50
Seguimiento (años)	-	-	4
Nº de sujetos	90 / 91	3.183 / 3.184	3.128 / 3.243
Prueba en positivos	Colonoscopia	Colonoscopia EBDC	Colonoscopia
Sensibilidad (%)	-	Primer SOH: 39 Retest: 26	-
Especificidad (%)	-	Primer SOH: 85,3 Retest: 95,6	-
Nº CCR /10.000	0 / 111	3,14 / 15,7	6,4 / 9,3
Adenomas >1cm/10.000	111 / 111	28,3 / 81,7	22,4 / 98,7
Aceptación (%)	80,2	-	48 / 20
Cumplimiento (%)	76 / 75 (83 para SOH)	59 / 49	-
Nivel de evidencia de los estudios SIGN	1+/1-	1+/1-	1+/1-

	SOHr + SF ó SOHr + COL	SOHr + SF ó SF1	SOH ó SOH + SF2
Conclusiones	La participación es igual en ambos casos. Los autores recomiendan la COL como primera línea de investigación.	En un cribado poblacional de recto y sigma, se puede reducir el nº de SF necesarias en una relación de 1/17, seleccionando sólo a los positivos tras un retest con SOH. Sin embargo, la baja sensibilidad de SOH neoplasias > 1 cm reduce en un tercio los hallazgos encontrados directamente por endoscopia.	A pesar de la baja participación, según los autores se demuestra la mejora del rendimiento con la SF en la detección de neoplasias. Para conseguirlo sería necesario incrementar el nivel de participación.

SOH: sangre oculta en heces

SOHr: test de sangre oculta en heces rehidratado

SF: sigmoidoscopia flexible

COL: colonoscopia

¹ El riesgo relativo de encontrar una neoplasia > 1 cm mediante SF frente a la realización de un test de SOH previamente (retest) fue de 0,33 (IC 95%: 0,15-0,67).

² Los autores observaron que el test de SOH detectó 2,0 pacientes con neoplasias por cada 1.000 cribados, frente al 8,9 obtenido con la combinación de ambas pruebas.

Cribado de cáncer colorrectal en España

En España se han llevado a cabo varios estudios de cribado de CCR. En la Tabla 4 se resumen las principales características y resultados encontrados, aunque ninguno de ellos fue llevado a cabo en la población objeto de este informe.

El estudio iniciado en Sevilla en 1996 por Herrerías y cols⁴⁴ no se ha incluido porque fue interrumpido debido al bajo nivel de participación (12%). El estudio realizado en Barcelona sigue su curso con el objetivo de evaluar la aceptación entre las personas que han participado y las que no lo han hecho.

Además de los trabajos incluidos en la tabla, existe un programa de atención al carcinoma de colon en Alicante, desde el año 2002, que incluye la realización de un cribado a población de riesgo medio y alto. La captación se hace desde Atención Primaria y desde consultas hospitalarias y se utiliza la colonoscopia como prueba diagnóstica.

Las muestras estudiadas son similares en todos ellos, a excepción de los trabajos de Courtier y cols⁴⁵ y el de Maldonado y cols del año 1999⁴⁶. La mayoría de los estudios se han centrado en el test de sangre oculta en heces y han utilizado la colonoscopia como prueba diagnóstica de referencia para las lesiones detectadas. Estos estudios han encontrado cifras de participación variables, circunstancia que limita los resultados. Asimismo, el valor predictivo positivo encontrado con el test de SOH para CCR es muy bajo (entre 4 y 5%), aumentando en el caso de los adenomas (entre 23 y 35%).

El Ministerio de Sanidad y Consumo propone fomentar la realización de estudios piloto de cribado poblacional, con objeto de conocer y poder implantar la mejor estrategia de cribado de CCR, y evaluar periódicamente la evidencia acerca de la efectividad de los diferentes métodos de cribado.

Tabla 4. Principales resultados de los estudios de cribado de CCR llevados a cabo en España*.

	Cortés UF y cols ⁴⁷	García A y cols ⁴⁸	Maldonado TJ y cols ⁴⁶	Tarrasa P y cols ¹	Maldonado TJ y cols ¹	Espinás JA y cols ¹	Courtier R y cols ⁴⁵
Ciudad	Navarra	Guadalajara	Tenerife	Albacete	Tenerife	Barcelona	Barcelona
Año	1988	1993	1990-1995	1994-1996	1999	2000	2002
Ámbito	At. primaria	-	At. primaria	At. primaria	At. primaria	At. primaria	At. primaria
Prueba de estudio	SOH con guayaco sin rehidratar	SOH	SOH	SOH	SF	SOH bienal	SOH inmunoquí-mica
Prueba de referencia	COL en positivos	COL en positivos	COL	COL	-	COL	SF
Nº de sujetos	1.166	1.750	1.730	2.804	114	-	557
Edad (años)	40 a 75	-	> 50	50-75	60-65	50-69	50-74
Riesgo**	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio	Medio
Acepción (%)	92,9%	-	-	-	30,6	-	-
Cumplimiento	72,6	29,0	30,0	56,3	13,5	17,0	36,5-57,7
Lesiones (%)	5,0	5,1	3,7	6,1	53,5	3,4	11,8
CCR	8,3	0,0	17,2	5,3	2,6	a	6,3
Adenomas	25,0	100,0	20,3	22,9	20,2	b	29,7
Sensibilidad	-	-	-	97%	-	-	-
Especificidad	-	-	-	96%	-	-	-
VPP	-	-	-	30,4%	-	-	-
Para CCR	-	-	-	5,4%	4,7%	-	-
Para adenoma	-	-	-	23,4%	34,4%	-	-

* Fuentes: Informe INF2003/02, *Avalia-t*, 20031 y Plan Integral de Cáncer. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe preliminar, 2003.

** Riesgo medio: población asintomática con la edad como único factor de riesgo conocido.

SOH: sangre oculta en heces

COL: colonoscopia

SF: sigmoidoscopia flexible

VPP: valor predictivo positivo

a: 1,7 CCR detectados por cada 1.000 personas cribadas.

b: 4,2 adenomas detectados por cada 1.000 personas cribadas

Recomendaciones de organismos internacionales

La prevención del CCR constituye un campo de interés para numerosas especialidades de atención primaria y especializada, tanto médicas como quirúrgicas. Por ello, son múltiples los organismos y sociedades internacionales que abordan este tema, elaboran guías de práctica clínica y establecen recomendaciones.

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones de diferentes organismos internacionales.

Todas las guías coinciden en la importancia de plantear los programas de cribado previa evaluación del riesgo individual, en función de la historia personal y familiar, con objeto de seleccionar la estrategia más apropiada para cada persona.

Las guías de otros países, especialmente las norteamericanas, efectúan recomendaciones adaptadas a su contexto sociosanitario que no se corresponde completamente con nuestro sistema nacional de salud.

Tabla 5. Recomendaciones de sociedades y organismos internacionales*.

Organismo	País Año	Metodología empleada	Recomendaciones	Grado de evidencia
SEG, SemFYC y Cochrane ⁴⁹	España 2004	Evaluación de la evidencia y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 FPG ó 1 FPG diagnosticado con <60 años: COL/5 años (inicio: 40 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven) • 1 FPG diagnosticado ≥ 60 años ó ≥ 2 FSG: SOH anual o bienal y/o SF/5 años o COL/10 años (inicio 40 años) • 1 FSG ó FTG: SOH anual o bienal y/o SF/5 años o COL/10 años (inicio 50 años) 	D
New Zealand Guidelines Group ⁵⁰	Australia 2004	Evaluación de la evidencia y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 FPG diagnosticado a partir de los 55 años: no hay recomendaciones específicas. • 1 FPG diagnosticado con <55 años ó 2 FPG: COL/5 años (inicio: 50 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven). 	D

Organismo	País Año	Metodología empleada	Recomendaciones	Grado de evidencia
American Cancer Society ⁵¹	Estados Unidos 2003	Evaluación de la evidencia y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 FPG diagnosticado con < 60 años ó ≥ 2 FPG: COL/5-10 años (inicio: 40 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven) • Si la COL no es factible o aceptada por el paciente: EBDC sólo o combinado con SF. 	D
American Gastroenterological Association ⁵²	Estados Unidos 2003	Evaluación de la evidencia y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 FPG ó 1 FPG diagnosticado con <60 años: COL/5 años (inicio: 40 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven) • 1 FPG diagnosticado ≥ 60 años ó ≥ 2 FSG: como las personas de riesgo medio pero comenzando a los 40 años (SOH anual ó SF/5 años ó SOH anual y SF/5 años ó COL/10 años) • 1 FSG ó FTG: como las personas de riesgo medio (inicio a los 50 años) 	D
Organización Mundial de la Salud	2002	Evaluación de la evidencia	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo recomienda cribado para el cáncer de mama y el de cérvix 	-
Canadian Task Force ⁵³	Canadá 2001	Revisión sistemática y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ó 2 FPG: como las personas de riesgo medio. 	D
American Academy of Family Physicians ⁵⁴	Estados Unidos 2001	Evaluación de la evidencia y consenso de expertos	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos ≥ 40 años con historia familiar de CCR: SOH/anual + SF ó EBDC ó COL (la frecuencia de estos procedimientos no se especifica) 	
American College of Gastroenterology ⁵⁵	Estados Unidos 2000	Consenso de expertos (no se especifica el método)	<ul style="list-style-type: none"> • Varios FPG ó 1 FPG diagnosticado con < 60 años: COL/3-5 años (inicio: 50 años ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven). • 1 FPG diagnosticado con > 60 años: como las personas de riesgo medio pero empezando a los 40 años, es decir, diez años antes. • FPG con adenomas: consejo individualizado. 	D

** Adaptada de: L. Paz Valiñas, G. Atienza Merino. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2003. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes: INF2003/02.*

FPG: familiar de primer grado (padres, hermanos, hijos) FSG: familiar de segundo grado (abuelos, tíos, sobrinos) FTG: bisabuelos y primos

COL: colonoscopia

SOH: sangre oculta en heces

SF: sigmoidoscopia flexible

EBDC: enema baritado de doble contraste

a: no hay evidencia suficiente que justifique una estrategia de cribado diferente a la utilizada en personas de riesgo medio, por lo tanto: SOH (grado de evidencia de la recomendación A) ó SF (grado de evidencia B) ó COL (grado de evidencia C).

b: COL/10 años ó SF/5 años + SOH anual.

Pruebas genéticas y cribado de CCR

Aunque no existe consenso acerca de la definición más apropiada, puede definirse como prueba genética a la observación detallada de una o más áreas de un gen para la detección de una determinada alteración. Los métodos para conseguir este objetivo son varios: análisis molecular del ADN o ARN, de marcadores co-heredados con un gen responsable de la enfermedad, de metabolitos, como las proteínas, o de los cromosomas. Las pruebas genéticas aplicadas al contexto del cribado, pueden agruparse en dos categorías¹⁷. En primer lugar, aquellas que se aplican en personas asintomáticas con el fin de predecir la aparición de la enfermedad en el futuro; éstas suelen hacerse en problemas de salud con una penetrancia genética próxima al 100%, como por ejemplo la poliposis adenomatosa familiar. Por otra parte hay pruebas de predisposición genética, es decir, aquellas en las que detectar un determinado genotipo se asocia a un riesgo individual mayor de desarrollar una enfermedad de origen multifactorial. Dentro de este grupo se encuentra el cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Situación en España

En la actualidad, los laboratorios que integran el EDDNAL (European Directory of DNA Diagnostic Laboratories), efectúan pruebas diagnósticas para 580 enfermedades genéticas. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realizó, a principios de 2002, una encuesta con el objetivo de conocer la situación de los servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España, centrándose en las pruebas de ADN molecular¹⁸ y excluyendo otro tipo de pruebas como la citogenética, los ensayos bioquímicos y la farmacogenética. Se identificaron 53 centros que llevan a cabo pruebas genéticas para un total de 214 enfermedades hereditarias. El 80% de los centros son públicos y estudian fundamentalmente las enfermedades de mayor incidencia.

Según los resultados de la encuesta, en España no existe reglamentación ni directrices sobre las pruebas genéticas moleculares, ni en el ámbito estatal ni en los gobiernos autonómicos, y tampoco existen protocolos que normalicen los criterios de derivación de los pacientes a los hospitales y centros especializados donde se realizan estas pruebas. Según las respuestas a la encuesta, más del 95% de las pruebas son financiadas por instituciones públicas, bien hospitales o universidades. El coste medio de las pruebas genéticas puede estar en torno a los 240 €. El informe concluye que el sistema carece de una organización adecuada y de un protocolo de garantía de calidad.

Tanto en la Comunidad de Madrid como en la Comunidad Valenciana se están llevando a cabo iniciativas para la detección precoz del cáncer colorrectal mediante test genéticos en familiares de pacientes con la enfermedad en el marco de programas implantados recientemente.

Alteraciones y pruebas genéticas en el CCR

El CCR aparece cuando un adenoma, tras sucesivas mutaciones, se transforma en carcinoma (Figura 2). Un 50-70% de los CCR se originan tras la inactivación del gen APC (adenomatous polyposis coli). Las mutaciones del oncogén K-ras están presentes en un 35-45% de los CCR y en un 50% de los adenomas mayores de 1 cm, asociadas a mayor tamaño tumoral y a mayor displasia. Esta mutación origina la transformación de los adenomas clase 1 en clase 2. La delección del cromosoma 18q, donde se localiza el gen DCC (deleted in colorectal cancer), condiciona la transformación en adenoma clase 3 y la adquisición de mayor agresividad y capacidad de me-

tastatizar y se encuentra en un 70% de los casos. La alteración del oncogén p53 del cromosoma 17p, se encuentra en el 60-80% de los CCR, impidiendo que el ciclo celular se detenga y favoreciendo la transformación del adenoma clase 3 en carcinoma¹⁹⁻²¹.

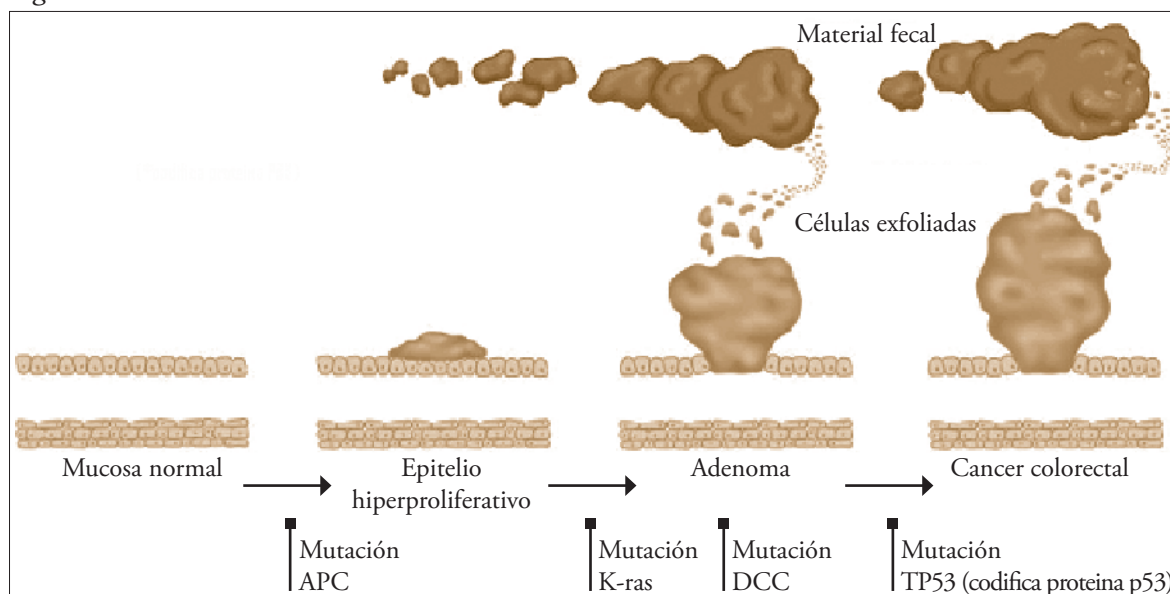
Asimismo se ha propuesto una hipótesis alternativa para explicar el desarrollo del CCR^{22,21} productos proteicos de los genes de reparación (mismatch repair: MMR) detectan y reparan las alteraciones del ADN. Se han identificado seis genes MMR (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH3 y MSH6). La mutación de cualquiera de ellos permite la acumulación de repeticiones celulares y la parte del genoma más susceptible a este tipo de errores es la región microsatélite. Los microsatélites son pequeñas secuencias de ADN repetidas en tándem que muestran gran cantidad de polimorfismos. Los errores de replicación originan inserciones o deleciones de los microsatélites. Puesto que estos errores de replicación se acumulan se habla de inestabilidad microsatélite (IMS), fenómeno que acelera la secuencia adenoma-carcinoma. La IMS se ha detectado en el 90% de los CCR y en el 82% de los adenomas de los pacientes con CCHNP, clasificados la mayoría como IMS de alto grado (un tumor se clasifica como IMS de alto grado cuando hay más de un 40% de inestabilidad). Son varios los genes cuyas alteraciones se asocian al CCR con IMS de alto grado: TGF β R2, BAX, hMSH3, IGFIIR y hMSH6. Estos genes presentan repeticiones en las regiones de codificación y son frecuentemente inactivados.

Aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos presentan IMS de alto grado. En más del 90% de los CCR esporádicos con IMS de alto grado se deben a una menor expresión del gen hMLH1, sin embargo, a diferencia del CCHNP, es raro encontrar mutaciones en hMLH1 o en hMSH2. La IMS de los tumores esporádicos es el resultado de la metilación de la región promotora del gen hMLH.

La metilación del islote-CpG (CIMP), y concretamente el tipo C, se asocia con la IMS y algunos estudios consideran que es una característica del CCR esporádico con IMS de alto grado, pero no del CCHNP. Aproximadamente el 50% de los adenomas de colon y el 50% de los CCR presentan CIMP, lo que sugiere que se trata de un fenómeno precoz del desarrollo tumoral.

Por último, la detección de ADN "largo" está mostrando resultados prometedores en el diagnóstico fecal de CCR, con una sensibilidad del 61% en el estudio de Alhquist²³. Más frecuente el hallazgo de largas cadenas de ADN en muestras fecales de sujetos con CCR que en controles sanos, pertenecientes a células neoplásicas exfoliadas a la luz intestinal. Este hallazgo es además más frecuente en CCR de colon izquierdo, puesto que la estabilidad del ADN procedente del colon derecho peligra por la actividad de exonucleasas. Sin embargo, los fragmentos largos de ADN no son específicos del CCR y teóricamente podrían elevarse en las inflamaciones o en cualquier alteración que provocara proliferación epitelial y reducción de la apoptosis.

Figura 2. Secuencia adenoma-carcinoma.



Modificada de: Mak T, Lalloo F, Evans DGR, Hill J. *Molecular stool screening for colorectal cancer. Br J Surg* 2004; 91

Parece ser, por tanto, que dos vías conducen al desarrollo de un CCR. En primer lugar, la “vía supresora”, en la que mutaciones en diversos genes supresores condicionan la transformación de un adenoma en carcinoma. Por otra parte, el subgrupo de tumores que presentan IMS es posible que se desarrollen por una vía alternativa, existiendo además diferencias entre la IMS de alto y bajo grado. La mayoría de los tumores con IMS presentan un alto grado de CIMP, pudiendo constituir un precoz en la formación del tumor. Los tumores que se desarrollan a partir de esta segunda vía difieren, en aspecto y comportamiento, de los que proceden de la vía tradicional.

En contra de lo que sucede con el CCR hereditario, se desconoce el mecanismo causante de la agregación que acontece en los familiares de primer grado de los casos esporádicos de CCR, aunque es probable su relación con alteraciones genéticas complejas que definirían la susceptibilidad para la transformación neoplásica y con factores ambientales que modularían dicha susceptibilidad.

El CCR es, en definitiva, la consecuencia de la acumulación de mutaciones genéticas en una estirpe celular, afectando a dos tipos de genes, proto-oncogenes y genes supresores de tumores. Cuando una mutación está presente en alguno de estos genes de una célula germinal, puede ser transmitida a la progenie. El individuo que hereda la mutación la presentará en todas las células del organismo y tendrá una elevada probabilidad de desarrollar una neoplasia. Este es el mecanismo esencial en el cáncer hereditario (PAF o CCHNP). Los genes implicados en el cáncer familiar tienen una penetrancia y un modo de transmisión variables, por lo que su manejo clínico requiere la valoración individual del riesgo para cada miembro de la familia, es decir, el consejo genético.

CCR hereditario (CCHNP y PAF)

La PAF presenta una elevada penetrancia, por lo que los descendientes que heredan el alelo mutado tienen un riesgo muy alto de desarrollar CCR a lo largo de la vida (90%). El CCHNP se asocia con un riesgo intermedio de 30 a 70% de penetrancia^{v24}

Ante un caso de cáncer hereditario pueden plantearse tres posibles situaciones²⁵:

- Que se conozca el gen responsable del trastorno: el consejo genético permite identificar a los portadores y excluir de los controles clínicos a los que no lo son.
- Que no se conozca el gen pero sí su locus cromosómico: se puede realizar un análisis de ligamiento y llegar a asociar la enfermedad con un haplotipo concreto, cuyos portadores serán sometidos a controles clínicos.
- Que no se conozca nada acerca del defecto genético: todos los miembros de la familia considerados de riesgo, deben ser sometidos a exámenes clínicos.

Ante una mutación conocida, si el familiar estudiado no la presenta, tiene el mismo riesgo de CCR que la población general y, por lo tanto, se pueden evitar las colonoscopias de repetición y otra serie de pruebas que sería necesario realizarle en ausencia de estos resultados genéticos. Asimismo, se evita la ansiedad que produce desconocer si se ha adquirido o no el síndrome. Los resultados genéticos permiten centrar la atención y los recursos en el control de los individuos que presentan la mutación.

CCR familiar

La predisposición a desarrollar cáncer en el CCR familiar se sitúa en torno al 10-20%. Aunque es más modesta que la observada en el CCR hereditario, no es en absoluto despreciable, especialmente si se tiene en cuenta la mayor frecuencia de este tipo de neoplasias sobre las formas hereditarias.

Recientemente se identificó en judíos askenazis una mutación responsable de este tipo de cáncer y localizada también en el gen APC, denominada I1307K, aunque la forma en que determina el desarrollo de la neoplasia es aún desconocido.

Análisis del ADN fecal

El ADN fecal presenta numerosas ventajas sobre el test de SOH, el más utilizado hasta el momento para el cribado de CCR:

- Es liberado continuamente al material fecal a través de un proceso de exfoliación, más que a través de un sangrado intermitente, circunstancia que puede incrementar la sensibilidad y obviar la necesidad de realizar varios test para cada cribado.
- Proviene de la neoplasia y no del torrente circulatorio, lo que incrementa la especificidad.
- El tejido neoplásico libera una mayor cantidad de colonocitos que la mucosa sana.
- El ADN parece mantenerse estable durante el tránsito y almacenamiento fecal.
- No es necesario preparar el intestino ni modificar los hábitos alimentarios o farmacológicos y no son pruebas invasivas.
- Hay pruebas de laboratorio tan sensibles que permiten detectar ADN en mínimas cantidades de material fecal, para después amplificarlo mediante PCR.

Durante la pasada década se han intentado identificar las mutaciones que se acumulan en las células del CCR mediante el análisis de su ADN fecal. Para calcular su sensibilidad y especificidad los estudios previamente han analizado la frecuencia de mutaciones en los tumores y adenomas resecaos y, después, han evaluado su presencia en el ADN fecal.

No todos los individuos identificados como sujetos de alto riesgo, por cualquiera de los métodos anteriormente descritos, van a desarrollar CCR. Por lo tanto, la decisión de comunicar a un individuo que posee un riesgo elevado de padecer CCR implica asumir las consecuencias que pueden derivarse de esta información.

Objetivos

Objetivos generales

- Evaluar la eficacia/efectividad de los programas de cribado de CCR en adultos asintomáticos con un familiar, o más, de primer grado diagnosticado de adenoma o CCR y que no cumplan las características de CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon hereditario no polipósico).

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia/efectividad de las siguientes pruebas, solas o combinadas: test de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, enema baritado de doble contraste y colonoscopia.
- Analizar la evidencia acerca de la utilización de marcadores genéticos en el cribado de CCR.
- Evaluar la eficiencia de las distintas pruebas de cribado de CCR, incluyendo los marcadores genéticos.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de informes de evaluación, en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en Agencias de Evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

También se buscaron revisiones sistemáticas en las bases de datos DARE, OCEE y Cochrane Database of Systematic Reviews.

Para localizar estudios primarios se realizó una búsqueda de artículos publicados sobre cribado de cáncer colorrectal y marcadores genéticos dentro de la literatura biomédica presente en diferentes bases de datos: Medline, Embase, Cancerlit, Pascal Biomed y Cinahl (a través de Ovid).

La búsqueda se complementó revisando la bibliografía de los informes y revisiones sistemáticas y con consultas a expertos acerca de posibles artículos relevantes.

Se realizaron dos búsquedas diferentes. La relacionada con el cribado de CCR en familiares de casos diagnosticados se realizó sin límite de tiempo, debido a que las dos revisiones sistemáticas que estudian esta población^{26,14}, efectúan sus búsquedas en una sola base de datos y únicamente en lengua inglesa, además de no especificar los criterios de inclusión de los estudios. El objetivo de la búsqueda bibliográfica es actualizar la información de esas revisiones, buscando los estudios nuevos publicados con posterioridad a la fecha de la búsqueda realizada en ellas. No se encontró ninguna revisión sistemática sobre pruebas genéticas y cribado de CCR, por lo que ésta búsqueda tampoco tiene límite temporal. No se estableció límite de idioma en ninguna búsqueda.

Estrategia de búsqueda

La primera se realizó en febrero de 2005. Límites: 1966-2005, humanos. La búsqueda sobre pruebas genéticas se realizó en mayo de 2005. Límites: 1966-2005. La estrategia de búsqueda se especifica en el Anexo I.

Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación:

Intervención

Cribado de CCR, incluyendo diversas opciones, en una o varias fases: test de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia, colonoscopia y enema baritado.

Se excluye el tacto rectal debido a la escasa evidencia que existe en torno a su efectividad^{12,27,28}.

Diseño

Estudios en los que se evalúen los programas de cribado de CCR en familiares de primer grado, asintomáticos, de personas diagnosticadas de adenomas o CCR no hereditario.

Población

Subgrupo de población de alto riesgo: personas asintomáticas que tienen antecedentes de CCR o adenomas en, al menos, un familiar de primer grado. Este grupo excluye los otros subgrupos de riesgo elevado: CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar y cáncer de colon hereditario no polipósico) y personas que padecen una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

VARIABLES DE RESULTADO

Casos de CCR detectados, muertes por CCR, aceptación y adhesión al programa de cribado, sensibilidad, especificidad y VPP del programa de cribado. Para evaluar la seguridad del cribado también se recogieron las complicaciones.

DISEÑO DE ESTUDIOS

Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios descriptivos y artículos de consenso relacionados con el cribado de CCR.

También se incluyeron informes de evaluación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Trabajos que describen el mismo estudio y grupo de pacientes, dando los mismos resultados pero en momentos temporales diferentes del estudio.
- Estudios dedicados al cribado de CCR en población general asintomática.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión, previamente establecidos, recogidos en tablas de evidencia científica en función del diseño (Anexo I).

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se llevó a cabo una lectura crítica de los estudios incluidos en la revisión para valorar su validez interna y externa. Para ello se utilizó un checklist metodológico diferente según el diseño del estudio. Concretamente para las revisiones sistemáticas y metaanálisis se utilizaron las de Khan et al., 2000²⁹ y las recomendadas por SIGN³⁰ para otras publicaciones.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se sintetizó en tablas de evidencia, de forma ordenada y estructurada, la evidencia encontrada en los artículos.

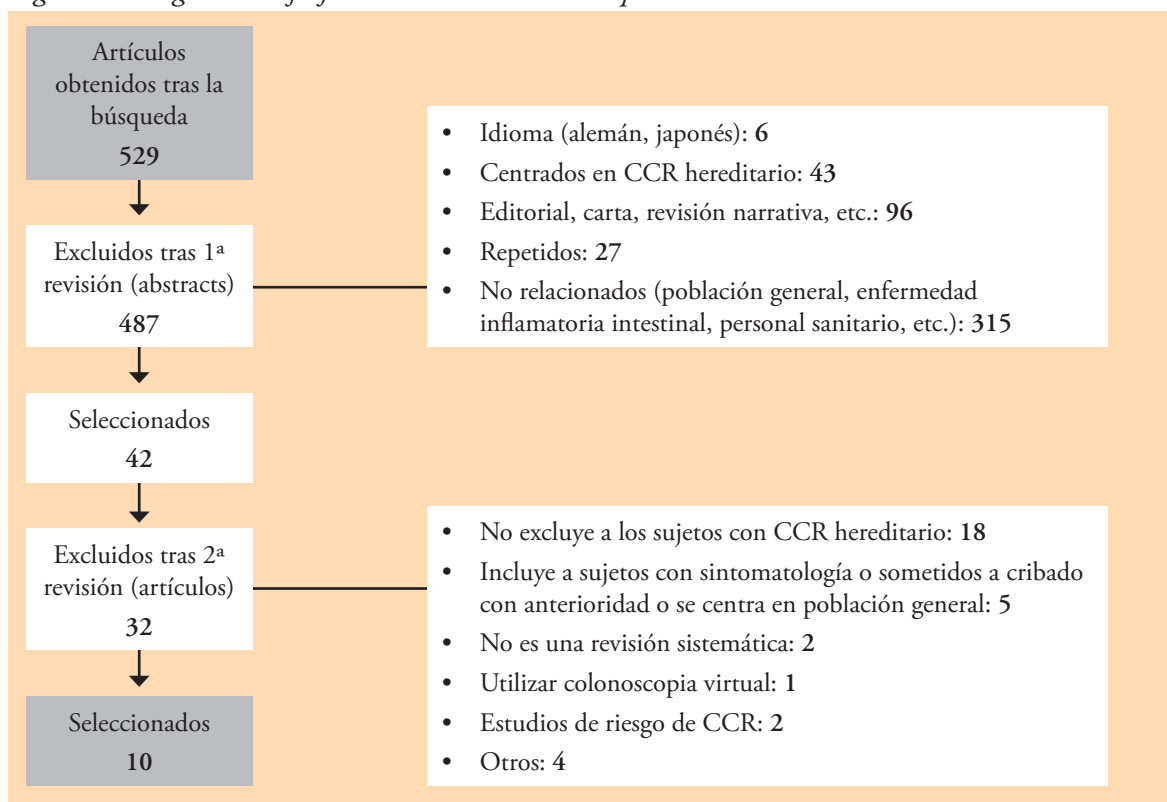
CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Para evaluar el nivel de evidencia de los artículos y la evidencia o grado de la recomendación, se utilizó la escala de la red SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), que se adjunta en el Anexo II.

Análisis de la evidencia sobre eficacia del cribado de ccr en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas

Resultados de la búsqueda

Figura 3. Diagrama de flujo de selección de estudios para la revisión.



Revisiones sistemáticas

Se han encontrado dos revisiones sistemáticas que evalúan la evidencia acerca del cribado de CCR en familiares de casos diagnosticados.

Revisión sistemática de Brewer DA et al²⁶

La primera de ellas²⁶, y coincidiendo con la crítica efectuada por el CRD (Centre for Reviews and Dissemination), se trata de una revisión sistemática que no consigue responder a la pregunta planteada, algo difusa por otra parte. Los autores no mencionan los criterios de inclusión/exclusión. La estrategia de búsqueda descrita es limitada, realizándose en sólo dos bases de datos y en lengua inglesa, excluyendo los artículos publicados fuera de los Estados Unidos. No se evalúa la calidad de los estudios incluidos y tampoco se describe cómo se llevó a cabo la selección de los mismos o si participaron uno o más revisores. Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas descritas, las conclusiones de esta revisión deben ser interpretadas con cautela.

La búsqueda se realizó en Index Medicus y en MEDLINE, hasta enero de 1993. Finalmente seleccionaron 20 artículos. El objetivo de la revisión es evaluar el cribado y la supervivencia de CCR en familiares de pacientes diagnosticados y no asociados con los síndromes hereditarios de CCR. Incluyeron todo tipo de estudios; prospectivos, retrospectivos y mixtos. En 12 estudios no se aportaba validación de la historia familiar, en otros 10 no se había efectuado una exclusión explícita de los CCR hereditarios y en uno el 77% de los familiares entrevistados presentaban síntomas. El número de participantes oscilaba entre 48 y 2.630, aunque más de la mitad de los estudios no superaban un tamaño muestral de 200 (mediana: 172; P_{25} : 109; P_{75} : 343).

Las técnicas realizadas en los estudios incluían: sangre oculta en heces (SOH), sigmoidoscopia flexible (SF) con y sin enema baritado, SOH y SF combinadas y colonoscopia.

Los resultados obtenidos en esta revisión aportan frecuencias de aceptación muy variables, entre el 42 y el 95%, y dependientes del tipo de prueba realizada. Las complicaciones no se describían en la mayoría de los estudios incluidos. El porcentaje de familiares de enfermos que presentaron adenomas o CCR oscilaba entre 1,4 y 59% para los adenomas y entre 0 y 7,5% para los carcinomas. El porcentaje de detección de adenomas en familiares era diferente en función de la prueba, concretamente, 1,0, 10,4 y 21,3% para SOH, SF y colonoscopia respectivamente en el caso de los adenomas. Los mismos porcentajes para carcinoma eran 0,7, 0,08 y 3,5%.

Catorce estudios aportaban información acerca del tamaño de las lesiones; en trece la mayoría de adenomas detectados eran menores de 1 cm.

Los resultados de detección en función de la edad estaban disponibles en doce estudios; ninguno detectó carcinomas en familiares menores de 40 años pero sí se encontraron adenomas en siete. Existe controversia en cuanto a la relación entre la edad en el momento del diagnóstico del enfermo y el riesgo para los familiares del mismo; algunos autores defienden la ausencia de relación, mientras para otros la edad del caso índice era menor en los casos en que el familiar presentaba una colonoscopia anormal. Por otra parte, la incidencia de CCR era mayor en los individuos con más de un familiar de primer grado diagnosticado.

Tres de los cuatro ensayos clínicos controlados, que utilizaban diferentes pruebas (SOH; SOH y SF; SF; colonoscopia), no detectaron carcinomas en los familiares pero sí adenomas, con porcentajes entre el 1,5 y el 19%.

El estudio concluye que 1) los familiares de primer grado de pacientes con CCR tienen mayor incidencia de la enfermedad; 2) la incidencia es mayor en aquellos individuos con más de un familiar; 3) el riesgo aumenta con la edad; 4) la colonoscopia parece tener ventajas en la detección de CCR. Aunque hay evidencia indirecta de que cribar a esta población reduciría la mortalidad por CCR, no se puede confirmar con este estudio la certeza de esta hipótesis.

Revisión sistemática de McLeod R et al¹⁴

La segunda revisión¹⁴, fue publicada en el año 2001 y tenía como objetivo evaluar la efectividad de diferentes técnicas de cribado de CCR en población asintomática de riesgo medio y alto, incluyendo en el subgrupo de alto riesgo los individuos con antecedentes familiares de CCR hereditario. El objetivo sobre el cribado en familiares de primer grado de casos diagnosticados se centraba en la efectividad de la colonoscopia.

La pregunta es demasiado amplia, por lo que los resultados son complejos. Además, es posible que no incluya todos los estudios, debido a las limitaciones de la búsqueda. Por último, es difícil evaluar la validez de las conclusiones debido a la presentación de datos inconsistentes y a la escasa argumentación metodológica. Se trata de nuevo de una crítica coincidente con la del CRD.

Los autores realizaron una búsqueda en MEDLINE, de artículos en inglés, entre enero de 1966 y enero de 2001, y la completaron con la revisión de la bibliografía de otras revisiones y con la consulta a expertos.

No encontraron ensayos clínicos aleatorizados u otro tipo de estudios que compararan el test de SOH y la colonoscopia y finalmente seleccionaron cuatro estudios de casos y controles, uno de ellos común con la revisión comentada anteriormente. Los estudios publicados aportaban tasas de detección pero no permitían obtener datos de supervivencia.

En los cuatro estudios analizados se observaban frecuencias de detección de CCR o adenoma en los casos (familiares) superiores a las encontradas en los controles. A pesar del incremento de riesgo de CCR detectado en este subgrupo de población, el nivel de aceptación era bajo en la mayoría de los estudios. Tres de los estudios manejan muestras inferiores a 200 individuos (rango: 50-471; mediana: 188; P₂₅: 148; P₇₅: 264).

Finalmente, los autores recomiendan efectuar el mismo cribado de CCR en este subgrupo que el realizado en población de riesgo medio. Afirman que no hay suficiente evidencia para recomendar la colonoscopia como técnica de elección, es decir, no hay evidencia suficiente para argumentar un cribado más intenso en esta población. Al igual que en la primera revisión, estas conclusiones deben ser interpretadas con cautela.

Ensayos clínicos aleatorizados

No se ha encontrado ningún ensayo clínico, aleatorizado o no, acerca del cribado de CCR en esta población de alto riesgo.

Estudios de cohortes

Luchtefeld et al³², publican, en 1991, los resultados de una cohorte retrospectiva con el objetivo de evaluar el rendimiento de la colonoscopia en sujetos asintomáticos con antecedentes de CCR en uno o dos familiares de primer grado (FPG) y que presentaran un resultado negativo en una sigmoidoscopia rígida (SR) efectuada previamente. Excluyeron a los sujetos con CCR hereditario y a los que tenían más de dos familiares afectados, por presentar un riesgo mayor de CCR hereditario no polipósico (CCHNP). El grupo control estaba constituido por sujetos con sangrado rectal no agudo de origen aparentemente no neoplásico, que hubieran mostrado un resultado negativo en una SR previa y que no tuvieran antecedentes familiares de CCR o pólipos.

Se obtuvieron 160 sujetos en el grupo de cribado y 137 controles. La colonoscopia se practicó en el 89% de los casos (143). El rango de edad en el grupo de cribado osciló entre 23 y 94 años.

El porcentaje de lesiones encontradas por colonoscopia fue mayor en el grupo de cribado (10,6% frente al 5,8% en el control) y se observó un incremento progresivo de este porcentaje con la edad. Teniendo en cuenta la edad del FPG más joven, no se diagnosticó ningún adenoma en aquellos sujetos cuyo FPG era menor de 50 años, sin embargo, cuando el familiar superaba los 60 años, se encontraron un 12,3% de pacientes con adenomas.

Realizan un análisis de costes en el que obtienen un coste por paciente cribado con colonoscopia de 1.192\$, frente a 523\$ con sigmoidoscopia flexible (SF) o enema baritado de doble contraste (EBDC).

Los autores, finalmente, consideran que su estudio no es concluyente, probablemente debido al escaso tamaño muestral, no pudiendo afirmar, a la vista de los resultados, que la colonoscopia deba ser indicada como primer paso en el cribado de CCR en FPG de casos diagnosticados.

Comentarios acerca de la calidad del artículo:

El estudio presenta limitaciones metodológicas que afectan a su validez interna y, en consecuencia, en validez interna. En primer lugar los autores definen la ausencia de enfermedad como la obtención de un resultado negativo en una SR, pudiendo clasificar de forma errónea a los sujetos y sobreestimar el rendimiento de la colonoscopia, puesto que esta prueba no permite ver el colon en toda su extensión. En segundo lugar el grupo control no es representativo de una población susceptible de screening, puesto que se trata de personas con sintomatología, y en general el rango de edad analizado es demasiado amplio. Por otra parte la obtención de la historia familiar no es correcta y, aunque excluyan a los individuos con más de dos familiares diagnosticados, pueden haber incluido a sujetos con CCR hereditario. El análisis de los resultados se basa en datos descriptivos, sin contrastar en ningún momento la precisión de las estimaciones ni la significación de las diferencias encontradas entre los grupos sometidos a colonoscopia. Por último, para realizar el estudio de costes asumen que todos los pólipos encontrados con la colonoscopia se hubieran detectado también con una SF o un EBDC.

Estudios de casos y controles

Se detecta un estudio de casos y controles, publicado por Niv et al³³ en el año 2003, con el objetivo de evaluar la eficacia del cribado de CCR con colonoscopia en población de alto riesgo. La población de estudio consistía en 40 casos diagnosticados de CCR y 160 controles sanos. Ambos grupos habían sido sometidos a colonoscopia, tras un programa educativo, entre enero de 1998 y diciembre de 1999. En el momento de la prueba eran asintomáticos y tenían el antecedente de un único FPG con CCR, sin evidencia clínica de CCR hereditario (criterios de Amsterdam). Se investigaron, mediante entrevista telefónica y a través de las historias clínicas y registros sanitarios, los antecedentes de los 10 años previos a la realización de la prueba.

El rango de edad oscilaba entre 24 y 79 años. El porcentaje de hombres era significativamente más alto en el grupo de los casos que en el de los controles ($p = 0,01$), siendo ésta la única diferencia encontrada entre ambos grupos. Los controles mostraban una frecuencia significativamente más alta que los casos, de cribado de CCR (mediante colonoscopia o sangre oculta en heces (SOH)) durante los 5 y 10 años previos a la prueba índice. De hecho, al 18% de los controles se les había extirpado, en ese periodo, un pólipo adenomatoso mayor de 1 cm de diámetro. Todo ello, según los autores, indica que el cribado de CCR con colonoscopia previene la transformación de los pólipos en CCR en pacientes de alto riesgo.

El 43% de los CCR en los casos y el 40% de los adenomas en los controles estaban próximos a la flexura esplénica, es decir, no hubieran sido detectadas mediante SF.

Los autores concluyen que el test de SOH y la colonoscopia reducen la mortalidad por CCR y pueden ser una alternativa para el cribado de CCR en población asintomática de alto riesgo.

Comentarios acerca de la calidad del artículo

Los controles del estudio habían sido sometidos a cribados de CCR en los 10 años previos con mayor frecuencia que los casos, lo que apoya la teoría de la eficacia del screening en la disminución de la incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Sin embargo, la validez interna del estudio se ve afectada por la comparabilidad dudosa de los grupos, puesto que muestran diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo. El porcentaje de hombres era mayor en los casos, lo cual puede sobreestimar la eficacia del cribado en los controles, debido a que el riesgo de CCR es mayor en los varones. Finalmente, de acuerdo con lo observado en población de riesgo medio, hay un porcentaje considerable de las lesiones detectadas por colonoscopia que no hubieran sido diagnosticadas mediante SF.

Estudios descriptivos

La mayoría de los estudios detectados acerca del cribado de CCR en esta población de alto riesgo son descriptivos y análisis de series de casos, es decir, estudios que aportan muy poca evidencia. Son trabajos con pequeños tamaños muestrales, cuyos resultados no se acompañan de medidas de precisión en muchos casos y en los que no se suelen contrastar las diferencias encontradas. Por otra parte, no suelen efectuar estimación del tamaño muestral, por lo que pueden no tener la suficiente potencia para detectar diferencias que existen. En la mayoría no se explica el método de recogida de la historia familiar y cabe la posibilidad de haber incluido pacientes con CCR hereditario. En muchos casos son retrospectivos, lo que incrementa los sesgos de información y de selección, por ejemplo, al seleccionar a los sujetos en función de la ausencia de síntomas, al explorar la historia familiar o los antecedentes de exploraciones previas del colon.

Muchos estudios seleccionados, fueron eliminados finalmente del informe por no estar clara la exclusión de los pacientes con CCR hereditario.

El estudio de Gryska et al³⁴ describe los resultados obtenidos mediante colonoscopia en 49 pacientes con el objetivo de, una vez explorado todo el colon, predecir qué hubiera sucedido si se hubiera realizado una SF, considerando para ello las lesiones encontradas en los 40 cm distales del colon. La edad media de los pacientes con pólipos es mayor que la global, aunque se desconoce si son diferencias significativas. Asimismo, los dos únicos casos de CCR encontrados se dan en pacientes de 60-70 años. Los autores concluyen que la exactitud diagnóstica de la exploración de la zona distal alcanza el 77,6%, obteniendo un 22,4% de falsos negativos. Debido a estos resultados y a su capacidad terapéutica, los autores defienden el uso de colonoscopia frente a SF pero recomiendan efectuar estudios de coste-efectividad. Sin embargo, no se trata de un estudio de validez de prueba de cribado en sentido estricto, puesto que se basan solamente en los resultados de la prueba de referencia, sin haber llevado a cabo ninguna SF.

Guillem et al³⁵ realizan un análisis descriptivo de 48 pacientes de alto riesgo, asintomáticos, sometidos a colonoscopia. La frecuencia de lesiones adenomatosas detectadas se incrementa con la edad, alcanzando el 40% en los mayores de 61 años, siendo más llamativa esta tendencia en los hombres. Sin embargo, no se ha determinado la significación de esa diferencia. Cuatro de doce pólipos se localizaban en el colon ascendente, por lo que un tercio de las lesiones no hubieran sido diagnosticadas utilizando SF. Los autores consideran necesario contar con un grupo control con el que poder comparar la frecuencia de pólipos, que alcanza el 25% en este estudio.

En 1989 Ink et al³⁶ llevan a cabo un estudio descriptivo controlado, con el objetivo de evaluar la rentabilidad del cribado endoscópico en aquellos sujetos con el antecedente, en un FPG, de CCR. Para ello sometieron a colonoscopia corta (n=60) y colonoscopia total (n=40) a 104 sujetos, comparándolos con un grupo control de 104 individuos, sin antecedentes familiares de la enfermedad, apareados por edad, sexo y tipo de exploración endoscópica. Los autores no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de detección de lesiones neoplásicas entre el grupo sometido a cribado (n=3) y el grupo control (n=1). Tampoco la frecuencia de adenomas difería entre ambos grupos, con cifras de 10 y 9% respectivamente. Todos los CCR diagnosticados se localizaban en el colon sigmoide y acontecían en sujetos mayores de 60 años. Los tres casos del grupo de estudio correspondían a un estadio A de Dukes y se asociaban con pólipos adenomatosos. Asimismo, no se hallaron diferencias entre los grupos en función del número, tamaño, histología, grado de displasia o localización de los adenomas, ni se encontró ninguna relación significativa entre la edad de diagnóstico del caso índice y la frecuencia de lesiones en los sujetos sometidos a cribado. Finalmente, los autores concluyen que, si bien no se puede descartar una predisposición familiar al desarrollo de CCR o adenomas, en ausencia de otro factor de riesgo personal (rectorragia, alteraciones del tránsito, historia de adenomas, etc) la rentabilidad de la exploración endoscópica, para conseguir una reducción de la incidencia de CCR, es dudosa.

No se efectúa ningún análisis de comparabilidad entre grupos, por lo que los resultados obtenidos pueden estar sesgados y se desconoce si los endoscopistas son ciegos en cuanto a la categoría de caso o control de los sujetos. Se desconoce qué porcentaje de las lesiones se detectaron por COL corta y cuál mediante COL completa. El análisis estadístico presenta errores metodológicos, por ejemplo, realizan una correlación para evaluar la relación entre la edad y la frecuencia de lesiones y para comparar las lesiones detectadas entre grupos, comparan las medias, cuyas desviaciones estándar demasiado grandes, reducen su representatividad.

En 1989 Baker et al³⁷ publican los resultados de una revisión retrospectiva realizada en pacientes asintomáticos que habían sido sometidos a colonoscopia por presentar un FPG con CCR o adenomas. Estudiaron a 201 pacientes, encontrando cuatro carcinomas (1,9%), es decir, una frecuencia de CCR próxima al 5% en el grupo de pacientes con lesiones. Se detecta un brusco aumento de los casos en la franja de edad de 40-49 años, con un 32% de colonoscopias anormales (el 46% presentaban lesiones neoplásicas, de las cuales dos eran carcinomas). Por debajo de los 40 años sólo un paciente presentaba lesiones, en concreto un adenoma, es decir, si el cribado se hubiera efectuado en personas mayores de 40 años sólo se hubiera perdido un caso. Aunque observan una mayor frecuencia de lesiones en un grupo de edad, este análisis no es concluyente, puesto que no contrastan la significación de las diferencias encontradas. Por otra parte, encuentran diferencias significativas entre los sujetos con colonoscopia normal y aquellos que presentan lesiones (adenomas o CCR) con respecto a la edad y el número de FPG ($p = 0,01$ y $0,003$ respectivamente), es decir, el riesgo es mayor a medida que aumenta la edad del sujeto y el número de FPG.

De forma similar a lo encontrado por Gryska et al³⁴, el 29% de las lesiones no estaban al alcance de un sigmoidoscopio, por lo que no hubieran sido diagnosticados mediante esa técnica. Asimismo, el 28% de los sujetos presentaron lesiones $\leq 0,5$ cm, es decir, no identificables por EBDC.

Los autores concluyen que el rendimiento en la población cribada fue sustancial, ya que detectaron un 27% de lesiones neoplásicas, y consideran que la colonoscopia está indicada

en el cribado de personas asintomáticas, mayores de 40 años, con FPG diagnosticados de CCR o adenomas.

El estudio de Guillem et al³⁸, en el que comparaban los resultados de un programa de cribado con colonoscopia entre un grupo de familiares de casos y sus correspondientes controles (sin antecedentes familiares), mostró un elevado índice de cumplimiento del programa entre aquellos que previamente habían aceptado participar (94,8 y 92,2% respectivamente). El rango de edad de los sujetos excedía los límites habituales de un programa de cribado, comenzando en 25 años. La comparabilidad de los grupos es dudosa; si bien los autores no efectúan ningún análisis para estimarlo, la edad de los controles parece significativamente mayor que la de los casos, circunstancia que puede infraestimar el efecto del programa. La frecuencia de detección de lesiones adenomatosas no fue significativamente diferente entre los grupos, con cifras de 14,4 y 8,4% para casos y controles respectivamente. A través de un modelo de regresión logística observaron que, ser varón (RR: 2,86; IC 95%: 1,26-6,51) y tener FPG con la enfermedad (RR: 3,46; IC 95%: 1,33-9,12), son factores de riesgo independientes para la presencia de adenomas en el colon. Si bien los autores defienden el mismo argumento con respecto a la edad, los resultados son inconsistentes puesto que el intervalo de confianza aportado no es significativo (RR: 2,32; IC 95%: 0,45-2,41). El incremento en el número de FPG, a pesar de no ser significativo ($p < 0,1$), mostró una tendencia a incrementar el riesgo de presentar lesiones adenomatosas. El tipo de parentesco también se relacionaba con este riesgo, siendo significativamente menor si el FPG era padre/madre en lugar de hermano/a ($p < 0,05$).

El porcentaje de lesiones con atipia era más alto en el grupo de los casos (18,5 frente al 12,5% de los controles), sin embargo no detectan ningún caso de CCR, probablemente, según los autores, debido a la juventud de los participantes. El 48% de las lesiones en los casos estaban localizadas en el colon proximal, es decir, fuera del alcance de la SF.

Tras la discusión de los resultados obtenidos, los autores creen que se debe ofrecer un cribado con colonoscopia a todos los sujetos, mayores de 40 años y asintomáticos, con antecedentes de CCR en, al menos, un FPG.

Pariente et al³⁹ realizan un estudio similar al de Guillem et al, es decir, un descriptivo controlado de FPG de un caso, pero no se ha incluido en las tablas de evidencia porque no cumple los criterios de inclusión por varias razones; incluye personas sintomáticas, concretamente más del 45% de los familiares y el 100% de los controles presentaban algún tipo de sintomatología. Por otra parte, 25 familiares habían sido sometidos a colonoscopia en los tres años anteriores, mientras que en los controles no se había explorado este antecedente. Todo ello puede infraestimar la eficacia de la prueba, además de constituir una población no representativa de la susceptible de cribado de CCR.

El 38,9% de los participantes cumplieron el programa. El cumplimiento fue significativamente mayor en los menores de 60 años ($p < 0,05$) y mayor en los hijos que en los hermanos de los casos ($p < 0,02$). La frecuencia de adenomas fue más alta en los familiares (23,2%) que en los controles (17,3%), aunque no constituía una diferencia significativa ($p = 0,08$), y en ambos grupos fue mayor en hombres. Tras realizar un modelo de regresión logística, ajustando por edad, sexo y centro, observaron que los familiares de los casos, tenían más riesgo que los controles de presentar adenomas de alto riesgo, es decir, adenomas mayores de 1 cm de diámetro y/o de tipo vellosos (OR: 2,6; IC 95%: 1,3-5,1). La probabilidad de presentar este tipo de adenomas era mayor cuando el caso índice tenía menos de 65 años (OR: 5,2; IC 95%: 1,2-21,6), era varón (OR:

3,7; IC 95%: 1,4-9,4) y presentaba un CCR en colon distal (OR: 5,0; IC 95%: 1,6-15,1), por lo que los autores recomiendan el cribado a los familiares de primer grado de estos sujetos.

El estudio de Wu et al⁴⁰ también tenía como objetivo evaluar el papel de la colonoscopia en esta población de alto riesgo. El nivel de cumplimiento conseguido fue muy elevado (85%), realizando la colonoscopia finalmente a 213 sujetos cuyo rango de edad oscilaba entre los 30 y los 69 años. En el 9,9% se detectaron adenomas y en el 2,3% carcinomas. El 50% de los adenomas tenían un diámetro entre 0,5 y 1 cm y el 35,7% menor de 0,5 cm. Un 42% de las lesiones no estaban al alcance de un sigmoidoscopio. El porcentaje de colonoscopias positivas fue significativamente más alto en los hombres (13,5 frente a 4,5% en las mujeres; $p < 0,05$) y en los mayores de 40 años (17,2 frente a 5,5% en los menores de 40 años; $p < 0,05$). Un participante sufrió una perforación de colon durante la polipectomía.

Los dos estudios más recientes encontrados se publicaron en los años 2000 y 2002, ambos descriptivos retrospectivos realizados en el Reino Unido. En el primero de ellos, Beaudin DJ et al⁴¹ describen los resultados de las colonoscopias efectuadas, a lo largo de 10 años, a FPG asintomáticos de casos diagnosticados de CCR, excluyendo a aquellos sujetos cuya historia familiar no pudo obtenerse. A lo largo del estudio, las pruebas se realizaron con dos endoscopios diferentes, sin explicar si sus resultados son comparables en cuanto a la validez diagnóstica de los endoscopios. La muestra final era de 118 pacientes y encontraron un carcinoma y 22 adenomas en 15 pacientes (0,8 y 12,7% respectivamente). Los resultados que aportan los autores son meramente descriptivos y no permiten establecer ninguna inferencia. La edad media en el momento de la prueba era ocho años mayor en el grupo con colonoscopia positiva (53 frente a 61 años; rangos: 34-76 y 42-77). En contra de lo que cabría esperar, los individuos con colonoscopia normal tenían un porcentaje más alto de FPG menores de 50 años, concretamente un 35,3% frente al 12,5% de los positivos.

De forma similar, Syrigos et al⁴² describen los resultados de las colonoscopias realizadas a lo largo de cinco años a 249 FPG de casos, con una edad media de 44 años (DE: 11,7). El 20,5% de los pacientes tenían pólipos en el colon, de los cuales el 53% eran adenomatosos. El 91% de los adenomas se situaban lejos del alcance de un sigmoidoscopio y el 71% tenían un diámetro inferior a 5 mm. Aunque no se detectó ningún carcinoma, la mitad de los pólipos adenomatosos presentaban un alto potencial de malignidad, debido al grado de displasia. El número de lesiones en los pacientes con un solo FPG (13,5%) no difería significativamente del 10,3% que presentaban los individuos con dos FPG ($p > 0,05$), aunque los autores atribuyen este resultado al pequeño tamaño muestral. Un 16% de las lesiones se diagnosticaron en personas de 30 a 49 años, por lo que los autores plantean la necesidad de realizar la colonoscopia, en FPG de casos de CCR, a una edad más temprana que la sugerida para población de riesgo medio.

En el Anexo III se presentan las tablas de evidencia que recogen las características metodológicas (Tabla I) y los resultados detallados de los estudios (Tabla III). Asimismo, la Tabla II presenta, de forma comparativa, aquellos resultados comparables entre estudios.

Discusión

De los diez trabajos incluidos en el informe, ocho son estudios descriptivos y los otros dos, a pesar de tratarse de diseños con mayor nivel de evidencia para establecer inferencias (cohorte retrospectiva y casos y controles), tienen numerosas limitaciones metodológicas. No se ha encontrado ningún estudio prospectivo (ensayo clínico o cohorte), diseños que aportarían el mayor

grado de evidencia para poder establecer recomendaciones acerca de qué estrategia es más eficaz en el cribado de CCR, en función de la reducción de la incidencia y/o mortalidad observadas. Ni siquiera se han detectado estudios de validación diagnóstica o de cribado, de los que se puedan extraer la validez y la precisión de las pruebas (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Solamente dos de los estudios descriptivos utilizan un grupo control (sometidos al mismo cribado pero sin antecedentes familiares), circunstancia que permite, de una forma más precisa, conocer si el rendimiento del screening de CCR es mayor en los sujetos con historia familiar que en población general. Sin embargo, se trata de estudios en los que no es clara la comparabilidad de los grupos, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

La naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios puede afectar a los resultados, debido a las dificultades en la selección de pacientes realmente asintomáticos y en la validación de la historia familiar. De hecho, no se realiza validación de la historia familiar en ningún trabajo, existiendo la posibilidad, en todos ellos, de haber incluido a personas con CCR hereditario (poliposis adenomatosa familiar o CCR hereditario no polipósico), lo cual podría sobreestimar la eficacia de la colonoscopia. Tampoco se puede asegurar que los pacientes estudiados fueran asintomáticos en el momento en que se les practicó la prueba.

A excepción del estudio de casos y controles de Niv et al³³, todos los trabajos emplean la colonoscopia como prueba inicial en aquellos con resultado positivo en el cribado y analizan histológicamente las lesiones detectadas. Los resultados negativos no pueden ser contrastados con un estándar de referencia, puesto que la colonoscopia es el estándar diagnóstico en lesiones del colon. Por lo tanto, no hay ningún tipo de evidencia acerca de la eficacia de otras pruebas menos invasivas en esta población.

El número de sujetos analizados no es suficiente y en ninguno de los trabajos se realiza un cálculo de tamaño muestral que permita estimar frecuencias con precisión. El rango de edad estudiado es mucho mayor que el considerado en los trabajos en población general, comenzado en la segunda o tercera décadas de la vida.

El nivel de cumplimiento del programa de cribado sólo se describe en tres estudios, obteniéndose cifras similares y bastante elevadas (85 y 94,8%), especialmente si se comparan con las aportadas por las revisiones sistemáticas que abordaban el cribado en población general. Este hecho puede ser debido a que los familiares de pacientes con CCR están más susceptibles frente a la enfermedad y su nivel de participación puede ser mayor como consecuencia de su preocupación.

Cuatro estudios informan acerca de la existencia o no de complicaciones durante la exploración; en dos no aconteció ninguna y en cada uno de los otros dos se registró un paciente con perforación, encontrando una frecuencia de complicaciones con colonoscopia en torno al 0,5%.

La frecuencia de detección de CCR es variable. Los estudios de Guillem³⁵, Luchtefeld³² y Guillem³⁸ no encuentran ningún caso de CCR, aunque sí detectan pólipos en el 25, 10,6 y 14,4% de los sujetos respectivamente. El resto de los trabajos encuentran porcentajes variables, entre el 0,8% de Beaudin⁴¹ y el 10,8% de Syrigos⁴², aunque la mayoría sitúan sus cifras en torno a 2-3%. La frecuencia de lesiones adenomatosas es mayor y también más variable, con valores entre el 10 y 63,3% de los casos. Esta heterogeneidad en las cifras puede deberse a las diferencias metodológicas entre los distintos trabajos y a la selección de los sujetos llevada a cabo en cada uno de ellos.

En siete trabajos se analiza la relación entre la edad del paciente y la frecuencia de detección de lesiones en el colon, encontrando en dos, Baker³⁷ y Wu⁴⁰, que la frecuencia de colonoscopias

positivas se incrementa significativamente con la edad. El resto de los trabajos, a excepción del de Ink et al³⁶, aunque muestran esa tendencia, se limitan a escribir los porcentajes de forma descriptiva, sin contrastar la hipótesis estadísticamente.

Respecto a la relación entre las lesiones y el número de familiares de primer grado afectados por la enfermedad, de cinco estudios que analizan este factor, dos observan una frecuencia significativamente más alta de colonoscopias alteradas en los sujetos con más de un familiar de primer grado, en otros dos los porcentajes son diferentes pero no se contrasta estadísticamente y en el último los porcentajes son muy similares para ambos grupos, no encontrando diferencias significativas. Asimismo, cuatro trabajos analizan la relación entre la edad del caso índice en el momento del diagnóstico y la frecuencia de detección de lesiones en sus familiares asintomáticos sometidos a colonoscopia, obteniéndose resultados contradictorios. Sólo uno observa que la edad del caso índice es menor en aquellos sujetos con colonoscopia positiva que en los que la tienen normal, pero se desconoce la significación de esta diferencia. El resto encuentran la relación inversa, aunque sólo uno lo contrasta, encontrando una diferencia no significativa.

En ocho estudios se aporta información acerca del porcentaje de lesiones localizadas en colon ascendente, transverso o en las proximidades del ángulo esplénico, es decir, más allá del alcance de un sigmoidoscopio. En todos ellos se trata de un porcentaje no despreciable, oscilando entre el 30 y el 50%, circunstancia que estos trabajos aducen como una clara justificación de la elección de la colonoscopia como prueba de cribado. En cuanto al tamaño de las lesiones, en los siete estudios que aportan esta información, la mayoría de las lesiones tienen un diámetro inferior a 1 cm, superando en seis el 85% y llegando en alguno al 100%.

En resumen, siete de los diez trabajos incluidos en este informe concluyen que la colonoscopia (y SOH en el estudio de Niv³³) está indicada en la evaluación de sujetos que tienen familiares de primer grado con CCR, argumentando que la frecuencia de adenomas en esta población es mayor y que la colonoscopia permite, además de visualizarlas, reseca las lesiones, superando la capacidad de detección de la SF y del EBDC (lesiones más allá del ángulo esplénico y aquellas de pequeño diámetro). En cuanto a la edad de comienzo del cribado, coinciden en la necesidad de iniciarlo a edades más tempranas; sugieren como más apropiado el límite de 40 años, puesto que no se detecta CCR en sujetos menores de 40 años y, aunque el pico máximo de detección se sitúa en edades más avanzadas, existe un porcentaje importante de adenomas en sujetos de menores de 50 años. La periodicidad del screening sigue sin respuesta.

En contraposición a estos estudios, tres trabajos encuentran una rentabilidad pobre del cribado con colonoscopia, atribuida al escaso número de sujetos estudiados, y resaltan la necesidad de desarrollar estudios de costes que permitan determinar cuál es la estrategia más coste-efectiva.

El CCR es una de las principales causas de mortalidad y su incidencia se incrementa a partir de los 40 años, por lo que la edad es uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad. Aproximadamente el 20-30% de los CCR acontecen en familiares de primer grado de un enfermo y muchos estudios han demostrado el elevado riesgo que presentan estos familiares. Todo ello, hace razonable desarrollar un programa de cribado y vigilancia del CCR en esta población pero, como se trata de una práctica con importantes repercusiones sociales y económicas, es imprescindible que el nivel de evidencia sea suficiente para justificar un programa de cribado de CCR, de forma que se permita a los pacientes decidir, con la suficiente información, si quieren o no someterse al cribado de CCR y con qué prueba.

En los últimos años se ha recomendado el screening de CCR a aquellas personas con antecedentes familiares de la enfermedad. Debido a que la colonoscopia, prueba mayoritariamente utilizada en este grupo de riesgo, es una prueba molesta y no exenta de complicaciones, es recomendable valorar cuidadosamente los riesgos, los beneficios y el rendimiento potencial de la misma en esta población.

Este informe revisa todo el conocimiento publicado al respecto, pero la mayoría de los estudios son descriptivos y no utilizan controles, cuando la justificación para llevar a cabo un programa de cribado en esta población de alto riesgo debería obtenerse de estudios prospectivos, controlados, aleatorizados y con un periodo de seguimiento apropiado. La información estadística que aportan es bastante limitada y no abordan cuestiones fundamentales como la reducción de la mortalidad. Por lo tanto, aunque existe evidencia de que el cribado en población general reduce la mortalidad por CCR, con la información disponible actualmente no se puede confirmar esta hipótesis para los familiares de casos esporádicos de cáncer colorrectal.

Exista o no historia familiar de CCR o adenomas, el aumento de la edad y pertenecer al género masculino son dos predictores importantes del desarrollo de adenomas en el colon. Por ello, la forma más coste-efectiva de implementar el uso de colonoscopia debería tener en cuenta los factores demográficos que predicen la probabilidad de que un paciente tenga un adenoma. El riesgo incrementado en esta población se debe probablemente a la existencia de mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de los adenomas esporádicos frente a los adenomas familiares.

Es necesario implementar estudios piloto prospectivos y en poblaciones más grandes, asociados a estrategias para incrementar la participación en el programa, así como efectuar evaluaciones económicas que permitan conocer qué estrategia reduce la mortalidad por CCR al menor coste.

Eficiencia del cribado de CCR

En este apartado se resumen los resultados de los estudios más recientes acerca de la eficiencia del cribado de CCR en población de riesgo medio.

En el año 2002, la US Preventive Services Task Force⁵⁶ publicó una revisión sistemática acerca de los resultados de coste-efectividad de diferentes métodos de cribado de CCR en población de riesgo medio a partir de 50 años. Para realizar esta revisión efectuaron una búsqueda de los artículos publicados entre 1993 y 2001, en MEDLINE y en NHS EED, revisaron las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos y consultaron a expertos en la materia. Finalmente seleccionaron siete estudios, seleccionando únicamente aquellos que hiciesen referencia al ámbito estadounidense.

En los estudios revisados, excepto en uno que se utilizaron años de vida ajustados por calidad (AVACs), la medida de efectividad eran días o años de vida ganados (AVGs) y solo se consideraban los costes directos, pero no los indirectos, desde la perspectiva del financiador del sistema sanitario. Las estrategias consideradas fueron: SOH anual, SF cada cinco años, combinación de las dos anteriores, EBDC cada cinco años y COL cada diez años (a los 55 y 65 años o sólo una vez en la vida).

En relación con conocer el coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado de CCR frente a la alternativa de no hacer nada, todos los estudios observaron que el cribado de CCR, por cualquiera de los métodos utilizados, reducía la mortalidad por esta enfermedad en adultos de riesgo medio y ≥ 50 años. El ratio coste-efectividad incremental para las diferentes estrate-

gias oscilaba entre 10.000 y 25.000\$. Sin embargo, los autores consideran que estos resultados pueden ser demasiado optimistas y que, en los análisis de sensibilidad alternativos en que se consideran los peores escenarios de CCR, en cuanto a la historia natural de la neoplasia y la efectividad del tratamiento, se obtienen ratios de coste-efectividad incremental en torno a 100.000\$ por año de vida ganado (AVG).

En relación a decidir cuál es la mejor estrategia de cribado a partir de los datos sobre coste-efectividad, la revisión mostró que no era posible elegir una estrategia en base a los resultados de coste-efectividad. La definición de “estrategia más coste-efectiva” depende de donde se sitúe el límite del coste adicional que se está dispuesto a pagar por año de vida ganado. Si se asume un umbral de 20.000\$, los resultados son heterogéneos; al menos un estudio demostró que la COL cada 10 años, la SF cada cinco o el test de SOH anual son la estrategia más coste-efectiva, pero a medida que aumenta el umbral de lo que se está dispuesto a pagar, la COL cada 10 años y la combinación de SF cada cinco años con SOH anual resultan más favorables.

En esta evaluación del coste-efectividad entre diversas estrategias se deben tener en cuenta diversos factores que pueden modificar los resultados, bien porque modifiquen la efectividad de las estrategias, el coste de las mismas o ambos:

- Las estrategias que se basan en la proporción de CCR procedentes de adenomas y por lo tanto en la prevención del CCR mediante la extirpación de pólipos, como la COL, obtienen mejores resultados cuando se asume que todos los tumores proceden de adenomas detectables.
- Cuando el periodo asumido de desarrollo de la neoplasia es largo, las estrategias que implican test más precisos a intervalos mayores (por ejemplo COL cada 10 años), pueden ser comparables a pruebas menos precisas realizadas con más frecuencia, como la SF anual.
- Asumir que la adherencia es igual para todas las estrategias favorece a los métodos más precisos pero más molestos, como la COL, especialmente cuando la adherencia es baja.
- Considerar los efectos adversos del cribado, fundamentalmente asociados a las complicaciones de la COL, modifica los resultados; no tener en cuenta estos efectos sobreestima el coste-efectividad de la COL frente a aquellas estrategias que implican menos exploraciones endoscópicas.
- Ningún estudio consideró los costes derivados del tiempo de trabajo que emplea el paciente en las exploraciones o en los tratamientos. El efecto de estos costes en el coste-efectividad no está claro; COL puede tener más costes por prueba pero se realiza menos veces.

En relación con evaluar el coste-efectividad incremental de las estrategias de cribado cuando se varía la edad a la cual se inicia el programa o la edad a la cual finalizan, los estudios revisados presentaban muy poca evidencia al respecto, pero por ejemplo se menciona que adelantar la edad a la cual se inicia el cribado con COL tiene peores resultados de coste-efectividad que la opción usualmente contemplada, 50 años.

Respecto a la edad de finalización del cribado, el estudio de Rich y Black analizando tablas de vida, sugería que, iniciando el cribado a los 50 años, a los 75 años se obtenía una reducción potencial de la mortalidad del 68%, cifra que alcanzaba el 83% si se mantenía el cribado hasta los 80 años.

Los autores concluyen que todas las estrategias analizadas son coste-efectivas respecto a no hacer nada, con valores de coste por año de vida ganado entre 10.000-25.000 \$, pero no hay evidencia

suficiente para decidir cuál es mejor. Tampoco encuentran suficiente evidencia acerca de la edad más apropiada de comienzo y fin del cribado. Estos resultados son validos para población de riesgo medio, suponiendo que en población de alto riesgo se obtendrían resultados más coste-efectivos.

En el año 2003 la AHRQ publicó un informe en el que comparaban los resultados de coste-efectividad, midiendo la efectividad en AVGs, de diferentes test de sangre oculta en heces⁵⁷ (guayaco, Hemocult II y Hemocult SENSA, frente a inmunológicos), utilizando un modelo validado para simular la secuencia natural adenoma-carcinoma y el impacto del cribado en la incidencia de CCR y en su mortalidad (MISCAN-COLON). Con este modelo de simulación obtuvieron costes por AVG de las diferentes alternativas de cribado frente a la alternativa de no hacer nada. Se evaluaba un programa de cribado con una duración de 30 años, realizándose una prueba anual a las personas entre 65 y 79 años, con diversos intervalos de seguimiento con colonoscopia en función del resultado del test de SOH (quinquenal para el negativo, por ejemplo) y asumiendo un cumplimiento del 100%. En el modelo se realizaba el seguimiento a los individuos ficticios hasta su muerte, respecto a los efectos sobre la salud y los costes que se generaban. También se ofrecieron resultados de los análisis cuando se comparaban las distintas pruebas entre si.

Para determinar los valores de especificidad y sensibilidad de los diferentes tests se realizó una búsqueda bibliográfica, asumiendo los valores que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8. Valores de especificidad y sensibilidad en pruebas de cribado.

Test	Sensibilidad CCR	Sensibilidad adenomas ≥ 1 cm	Sensibilidad adenomas < 1 cm	Especificidad
Hemocult II	40%	10%	5%	98%
Hemocult SENSA	70%	17%	9%	92,5%

Sin embargo, no encontraron suficiente evidencia para establecer del mismo modo los niveles de sensibilidad y especificidad para los test inmunológicos; para éstos asumieron las mismas cifras de sensibilidad que el Hemocult SENSA pero mayor especificidad (98% para el caso más favorable y 95% para el más desfavorable). Efectuaron un análisis de sensibilidad con diferentes valores de validez de los test, así como diversos patrones de seguimiento y cifras de cumplimiento. Se utilizó un coste unitario de la prueba en el caso de los test Hemocult II y Hemocult SENSA de 4,5\$, que es el valor que el programa Medicare estadounidense establece como pago por un test de cribado de CCR.

El resultado de coste-efectividad para el Hemocult II respecto a la alternativa de no hacer nada fue de 1.071\$ por AVG. Frente a la misma alternativa, los test inmunológicos, incluso suponiendo un coste de 28\$ por prueba, no superaron un ratio de coste-efectividad de 4.500\$ por AVG. Asumiendo 28\$ de coste por test inmunológico y una especificidad del 98%, el coste-efectividad del test inmunológico comparándolo con el Hemocult es de 11.000\$ por AVG adicional; cuando la especificidad del test inmunológico se reduce al 95% el ratio incremental coste-efectividad (ICER; acrónimo inglés) asciende a 21.000\$. Este ratio incremental coste-efectividad representa la razón entre la diferencia de costes y la diferencia en efectividad entre las dos alternativas.

El umbral de pago para SOH inmunológico (especificidad del 98%) oscilaba entre 10 y 14\$, es decir, si el test inmunológico mantiene la especificidad del Hemocult II (98%) y una mayor sensibilidad para la detección de CCR (70 frente al 40% del Hemocult II), con un coste por

unidad de aproximadamente 11\$, se obtiene un resultado de coste-efectividad del test inmunológico respecto a la alternativa de no hacer nada comparable al obtenido por el Hemocult II (4,5\$ de coste por unidad). Sin embargo, para una especificidad del 95% el umbral para la mayoría de los parámetros considerados era muy bajo. Los resultados del test inmunológico eran más favorables tomando como referencia el Hemocult SENSA, especialmente para una especificidad del 98%.

En el análisis de sensibilidad se simularon intervalos de seguimiento más cortos, observando un ligero aumento de los AVGs pero un incremento marcado de los costes. Con respecto al cumplimiento, se modificó el supuesto del 100%, asumiendo un nivel de cumplimiento para el cribado anual con Hemocult II del 60% y del 90% para el test inmunológico, dado que no requiere restricción dietética. El umbral de pago para el cumplimiento del test inmunológico (para una especificidad del 98%) sería de 15\$ frente a los 11\$ en caso de que ambos tipos de pruebas tuvieran cifras similares de cumplimiento.

Los autores concluyen que ambos tipos de test de SOH constituyen una intervención coste-efectiva en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR. Sin embargo, la evidencia acerca de los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas frente al test de SOH con guayaco es escasa. También indican algunas de las limitaciones del trabajo; la asunción de un cumplimiento demasiado elevado (100%), establecer la edad de comienzo en 65 años y no analizar los test de SOH bienales.

Recientemente, Lejeune et al⁵⁸ publicaron un análisis coste-efectividad donde evaluaban para el sistema sanitario francés un programa de cribado poblacional con el test Hemocult II (sin restricción dietética y sin rehidratar) respecto a la alternativa de no realizar cribado. La población objetivo eran sujetos de 50 a 75 años, siendo el cribado bianual. Se simuló mediante un modelo de Markov la trayectoria de dos cohortes hipotéticas de 100.000 sujetos, una sometida a cribado y otra no, a lo largo de 20 años o hasta los 85 años o hasta la muerte. Los datos clínicos y económicos se obtuvieron del ensayo clínico Burgundi, estudios poblacionales y otros registros. El ensayo Burgundi obtuvo una reducción de la mortalidad significativa, con Hemocult II (sin restricción dietética y sin rehidratar), en el grupo cribado frente al control y durante 11 años de seguimiento (RR: 0,84; IC 95%: 0,71-0,99) y la participación en programa alcanzó el 52,8-58,3%.

Sólo se consideraron los costes directos relacionados con todo el proceso de cribado, de las COL necesarias tras un resultado positivo y de los tratamientos y seguimientos de los casos de CCR con COL cada tres años. Los costes de la cohorte no sometida a cribado se calcularon sumando los costes de diagnóstico, tratamiento y seguimiento (COL cada cinco años) de los diagnósticos incidentales de CCR. El coste neto se obtenía de la diferencia entre el coste de la cohorte cribada menos el de los controles. En el análisis se descontaron tanto los costes como los años de vida ganados a una tasa del 3% anual.

En el caso base, el programa de cribado tiene un coste incremental de 3.357 por año de vida ganado respecto a la alternativa de no cribado, siendo la reducción de la mortalidad estimada del 17,7%. Se realizan diversos análisis de sensibilidad que evalúan varios factores, algunos de los cuales se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 9. Análisis de sensibilidad

	Reducción Mortalidad	Coste incremental por AVG (€)
Caso Base	17,7%	3.357
Aumento 10% aceptabilidad cribado	22,3%	-20,1%
Disminución 20% aceptabilidad cribado	9,3%	+86,0%
Aumento 10% sensibilidad test	18,9%	-4,6%
Disminución 9% especificidad test	24,9%	+19,3%

Tal como se muestra en la tabla es esencial que la prueba de cribado sea lo más específica posible para evitar resultados falsos positivos y reducir el número de COL a las imprescindibles. Respecto a otros análisis de sensibilidad, el coste del tratamiento del CCR no influía en el ICER, sin embargo, disminuciones en el coste de la COL y SOH sí reducían el ICER. En cuanto a la edad de inicio del cribado, el grupo de 55-74 años obtuvo el mejor ratio coste-efectividad.

Los autores concluyen que el coste incremental obtenido de 3.357 € por año de vida ganado resulta favorable con respecto a los ratio coste-efectividad de otros cribados de cáncer y recomiendan el cribado de CCR con SOH bienal en población de 50-74 años.

También en el ámbito sanitario francés en el año 2004, Berchi et al⁵⁹ publicaron un análisis coste efectividad donde se evaluaba un programa de cribado bianual con un test de SOH inmunológico (Magstream) respecto al mismo programa con el test Hemocult, ambos realizados en atención primaria y desde la perspectiva del Sistema de Seguridad Social. Se modelizaron los efectos (años de vida) y costes de dos hipotéticas cohortes de 165.000 sujetos de 50-74 años en un horizonte temporal de 20 años mediante un modelo de Markov. En el modelo se asumió un porcentaje de participación del 43,7% mientras los datos de efectividad procedían de diversos estudios, pero se desconoce si se realizó una revisión sistemática. El modelo incluía los costes directos del cribado, del tratamiento de los CCR y del seguimiento (el coste del seguimiento se basaba en COL cada tres años) aplicando una tasa de descuento del 5% anual (los beneficios no se descontaron).

El cribado con Magstream obtuvo, tras la modelización a 20 años de seguimiento, un total de 167.201 AVGs, frente a 167.003 con Hemocult. Las cifras correspondientes a los 10 años de seguimiento fueron 97.960 y 97.901 respectivamente. El coste estimado por persona cribada fue de 238 con Magstream y de 179 con Hemocult. El coste incremental por AVG de Magstream frente a Hemocult fue de 2.980 a los 20 años y de 4.141 a los diez años. El análisis de sensibilidad muestra que un aumento de la participación, de 43,7 a 60%, producía un aumento del ICER hasta 11.000 por AVG. Esto se debe a que el aumento de costes por el aumento de participación, sobre todo por aumento del número de coloscopias, no se ve compensado por el aumento de efectividad (reducción de la mortalidad). También el coste de la COL se correlacionaba positivamente con el ICER y el coste del tratamiento del CCR lo hacía de forma negativa.

Los autores concluyen que el test Magstream es una alternativa coste-efectiva frente a Hemocult para el cribado de CCR. La principal limitación metodológica del trabajo es que se desconocen la validez y el nivel de evidencia de los datos de efectividad.

Existe un estudio español, Tárraga y cols⁶⁰, en el cual se evalúa el cribado de CCR mediante el test de SOH respecto a la alternativa de no hacer nada, en personas asintomáticas entre 50 y 75 años durante un periodo de 10 años (prueba de confirmación: COL). Utiliza datos de un

programa de cribado desarrollado en Albacete, en el ámbito de atención primaria. Se presentan resultados de diferentes análisis de coste-beneficio, coste-efectividad y el coste-utilidad, sin embargo, el estudio presenta limitaciones metodológicas que reducen considerablemente la validez de los resultados. Únicamente citar que según este estudio, el programa de cribado analizado genera ahorro de recursos para el sistema sanitario.

En resumen, todos los estudios concluyen que el cribado de CCR, independientemente del tipo de prueba, resulta coste-efectivo con respecto a la alternativa de no hacer nada. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para decidir cuál de las estrategias es mejor, debido a la heterogeneidad de los estudios y a las limitaciones propias de cada uno. Tampoco es suficiente la evidencia a favor de una edad de comienzo u otra o de un intervalo de seguimiento determinado. Por otra parte, aunque algunos estudios se han llevado a cabo en Europa y en contextos sanitarios similares al español, el único estudio realizado en España tiene limitaciones que no permiten considerarlo.

Análisis de la evidencia sobre pruebas genéticas y CCR

Se obtuvieron un total de 244 artículos aunque, finalmente, ninguno cumplía los criterios de inclusión, es decir, no eran trabajos acerca de la aplicación y evaluación de la eficacia de las pruebas genéticas en el cribado de CCR, ni en población general ni en familiares de primer grado de casos diagnosticados. Tampoco se ha localizado ninguna revisión sistemática que aborde el tema.

La literatura existente acerca de los marcadores genéticos se centra en la identificación de mutaciones en los pacientes con CCR y en la concordancia existente entre el ADN fecal y el tumoral. La investigación es mayor en el CCR hereditario y, especialmente, en el estudio de la inestabilidad microsatélite asociada al CCHNP. Por lo tanto, no hay evidencia que sustente la utilización de pruebas genéticas en programas de cribado.

En las Tablas 10 y 11 se resumen los resultados de estudios realizados acerca de marcadores genéticos de CCR en los últimos años. Se trata de estudios heterogéneos^{22,61,62}, realizados en población de riesgo medio y alto, en ocasiones en sujetos con sintomatología o enfermedad inflamatoria intestinal e incluso ya operados de CCR.

Tabla 10. Marcadores genéticos analizados individualmente en pacientes con CCR.

Estudio	Año	Marcador	Sensibilidad del test (%)	
			CCR	Adenomas
K-ras (codón 12 ó 13):				
Wan <i>et al.</i>	2004	K- <i>ras</i> 12	57 (13 de 23)	-
Nishikawa <i>et al.</i> ⁶³	2002	K- <i>ras</i> 12	42 (13 de 31)	-
Puig <i>et al.</i> ⁶⁴	2000	K- <i>ras</i> 12	55 (6 de 11)	-
Kohata <i>et al.</i> ⁶⁵	1996	K- <i>ras</i>	25 (10 de 40)	30 (3 de 10)
Nollau <i>et al.</i> ⁶⁶	1996	K- <i>ras</i> 12, 13	28 (14 de 50)	-
Ratto <i>et al.</i> ⁶⁷	1996	K- <i>ras</i> 12, 13	91 (10 de 11)	-
Villa <i>et al.</i> ⁶⁸	1996	K- <i>ras</i> 12, 13	29 (30 de 103)	-
Smith-Ravin <i>et al.</i> ⁶⁹	1995	K- <i>ras</i> 12	50 (4 de 8)	-
Hasegawa <i>et al.</i> ⁷⁰	1995	K- <i>ras</i> 12, 13	18 (10 de 55)	-
Sidransky <i>et al.</i> ⁷¹	1992	K- <i>ras</i> 12, 13	33 (8 de 24)	-

Estudio	Año	Marcador	Sensibilidad del test (%)	
			CCR	Adenomas
APC:				
Traverso <i>et al</i> ⁷²	2002	APC	61 (7 de 28)	50 (9 de 18)
Deuter <i>et al</i> ⁷³	1998	APC	5 de 5 (100)	-
Tp53:				
Eguchi <i>et al</i> ⁷⁴	1996	p53	28 (7 de 25)	-
IMS:				
Traverso <i>et al</i> ⁷²	2002	IMS, BAT 26	37 (17 de 46)	0 (0 de 19)
ADN largo:				
Boynton <i>et al</i> ⁷⁵	2003	ADN largo	57 (14 de 25)	-
Hipermetilación:				
Müller <i>et al</i> ⁷⁶	2004	SFRP2_Meth	77 (10 de 13)	-
Leung <i>et al.</i>	2004	ATM; APC; MGMT; hMLH1	20 (4 de 20)	-
		HLTF	25 (5 de 20)	-
		Combinación	70 (14 de 20)	-

Tabla 11. Marcadores genéticos multidiana en pacientes con CCR.

Estudio	Año	Marcador	Sensibilidad del test (%)	
			CCR	Adenomas
Leung <i>et al.</i>	2004	APC; ATM; HLTF; MGMT; hMLH1; GSTP1	70 (14 de 20)	-
Imperiale <i>et al</i> ⁷⁷	2004	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS, BAT 26; ADN largo	52 (16 de 31)	33 (13 de 40)
Calistri <i>et al</i> ⁷⁸	2003	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS; ADN largo	62 (33 de 53)	-
Syngal <i>et al</i> ^{79,80}	2002 2003	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS; ADN largo	62 (40 de 65)	27 (6 de 22)
Brand <i>et al</i> ⁸¹	2002	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS; ADN largo	69 (11 de 16)	-
Koshiji <i>et al</i> ⁸²	2002	LOH; IMS	97 (29 de 30)	-
Rengucci <i>et al</i> ⁸³	2001	K- <i>ras</i> ; p53; IMS, BAT 26	67 (31 de 46)	-
Dong SM <i>et al</i> ⁸⁴	2001	K- <i>ras</i> ; p53; IMS, BAT 26	71 (36 de 51)	-
Ahlquist <i>et al</i> ⁸⁵	2000	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS; ADN largo	91 (20 de 22)	82 (9 de 11)
Tagore <i>et al</i> ⁸⁶	2003	K- <i>ras</i> ; APC; p53; IMS, BAT 26; ADN largo	63 (33 de 52)	57 (16 de 28)

El grado de concordancia entre las mutaciones en K-ras detectadas en el material fecal y en el propio tumor es alto, es decir, si el tumor expresa el marcador genético, éste se puede recuperar del material fecal (80% en promedio, oscilando entre el 53 y el 100%). Sin embargo, debido a que no se ha identificado ninguna mutación que sea común a todos los tumores de colon, la detección de marcadores genéticos aislados limita mucho la sensibilidad del cribado (menor del 40% de forma global). Como una posible excepción se encuentra el análisis de la IMS del gen APC, que permite aumentar la sensibilidad, puesto que, aunque se trata de un solo gen, se analizan múltiples puntos susceptibles de mutación. Empleando este método, el estudio de Traverso et al⁷², observó una sensibilidad del 61% para CCR y una especificidad de 100%.

Puesto que el CCR es genéticamente heterogéneo y no se ha identificado ningún marcador que se exprese en todos los tumores, es necesario analizar varios genes de forma simultánea si se quiere incrementar el porcentaje de detección. Cuando se emplea la detección multipanel, la sensibilidad aumenta hasta un 71-91%. En cuanto a la especificidad, el estudio de Ahlquist⁸⁵ observó un incremento de la misma, de 93 a 100%, al eliminar el gen K-ras del test múltiple, sin comprometer en ningún caso la sensibilidad de la prueba. Las cifras de especificidad encontradas en la literatura se sitúan próximas al 100% para p53, APC y BAT 26.

Los colonocitos liberados por el epitelio sano son apoptóticos, y la actividad de las endonucleasas rompe su ADN en pequeños fragmentos. En contraposición, los colonocitos liberados por los tumores no parecen ser apoptóticos y preservan mejor la integridad de su ADN. Basándose en estas observaciones, la sensibilidad de un test genético basado en la detección del ADN fecal, podría tener una sensibilidad del 90-100% si se incluyera una batería de marcadores suficientemente amplia.

La detección de las lesiones precursoras de CCR, adenomas, es fundamental para reducir la incidencia de la enfermedad. Los test genéticos basados en el análisis de múltiples marcadores permiten también detectar estas lesiones. En el estudio de Ahlquist⁸⁵ el test genético multipanel demostró ser significativamente mejor que el test de SOH; el primero detectó un 73% de adenomas, frente a un 100% de resultados negativos con el segundo ($p < 0,05$). En otros estudios se han observado cifras menores, debido quizá a la inclusión de marcadores no apropiados para la detección de adenomas (BAT 26, IMS ó p53).

Imperiale et al⁷⁷, compararon de forma ciega los resultados del cribado con ADN fecal, frente a los obtenidos con Hemmocult II no rehidratado, en población asintomática de riesgo medio de 50 años o más. Escogieron el test de SOH por ser la única prueba que ha demostrado, con un nivel de evidencia suficiente, su eficacia en la reducción de la mortalidad por CCR. La prueba de referencia fue la colonoscopia en todos los participantes. Encontraron un 0,7% de CCR y cuatro pacientes sufrieron una perforación (0,09%) como consecuencia de la colonoscopia. Realizaron un análisis de ADN fecal multidiana, incluyendo alteraciones en APC, p53, K-ras, IMS (BAT-26) y ADN largo. El test genético detectó un número significativamente mayor de CCR que el Hemmocult II ($p = 0,006$), con una sensibilidad de 52 y 13% respectivamente (para tumores con estadios TNM I ó II). En los tumores clasificados como TNM 0, I, II ó III la sensibilidad fue de 40,8% para el ADN fecal y de 14,1% para el Hemmocult II ($p < 0,001$). La frecuencia de detección de adenomas con alto grado de displasia fue de 32,5% para el test genético y de 15% para el Hemmocult II. La sensibilidad de ambas pruebas para adenomas de otro tipo fue menor del 20%. En ningún caso se encontraron diferencias significativas en función del tamaño de la lesión. La especificidad de ambas pruebas fue de 92,4 y 95,2% respectivamente.

El análisis del ADN fecal, como estrategia de cribado, tiene la capacidad potencial de mejorar las características fundamentales de cualquier programa de screening: sensibilidad, aceptabilidad y accesibilidad. A diferencia de los métodos de cribado tradicionales diferentes a SOH, el screening genético es de fácil distribución, puesto que se basa en el transporte del material fecal y en su procesamiento y no en el transporte del paciente y en procedimientos invasivos e intensos de diagnóstico. El cumplimiento es potencialmente mayor, puesto que se trata de técnicas no invasivas, carentes de complicaciones y que no necesitan ningún tipo de preparación en el paciente.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Eficacia

La única prueba que ha demostrado, a partir de ensayos clínicos, su eficacia en el cribado de CCR es el test de sangre oculta en heces, consiguiendo reducir la mortalidad en población de riesgo medio.

En familiares de primer grado de pacientes con CCR no hereditario, no existe suficiente evidencia acerca de la eficacia de ninguna prueba de cribado, puesto que no se ha realizado ningún ensayo clínico y la mayoría de los estudios publicados, descriptivos fundamentalmente, son de poca calidad y presentan sesgos. Por otra parte, todos estos trabajos se centran en la colonoscopia, prueba que, en población de riesgo medio, no ha sido suficientemente evaluada como prueba de cribado, utilizándose básicamente como prueba diagnóstica.

Teniendo en cuenta lo anterior y que los familiares de primer grado de enfermos de CCR presentan un riesgo superior al de la población general de padecer CCR, hasta dos veces superior, es de esperar que en ellos la eficacia del test de SOH sea, al menos, igual que la encontrada en población de riesgo medio.

Eficiencia

Los estudios evaluados concluyen que el cribado de CCR, independientemente del tipo de prueba, resulta coste-efectivo con respecto a la alternativa de no hacer nada. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para decidir cuál de las estrategias es mejor, debido a la heterogeneidad de los estudios y a las limitaciones propias de cada uno. Tampoco es suficiente la evidencia a favor de una edad de comienzo u otra o de un intervalo de seguimiento determinado. Por otra parte, aunque algunos estudios se han llevado a cabo en Europa y en contextos sanitarios similares al español, el único estudio realizado en España tiene limitaciones que no permiten generalizar sus resultados.

Factibilidad (aceptabilidad y cumplimiento del programa)

La eficacia y eficiencia de los programas de cribado de CCR varía por la influencia de varios factores. En la revisión realizada, la participación en los programas de cribado de CCR se ha identificado como uno de los factores con mayor efecto sobre el rendimiento de los programas evaluados. El cumplimiento de los programas con test de SOH es muy variable, oscilando entre un 30 y 60% en los ensayos publicados. Los programas de cribado desarrollados en España muestran cifras aún más variables, entre un 13 y un 73% en el mejor de los casos.

La aceptabilidad constituye asimismo un factor limitante en muchas ocasiones, debido en parte a la agresividad de las pruebas empleadas en el cribado. El test de SOH, sin embargo, es la prueba menos agresiva de todas las existentes, lo cual implica una aceptabilidad potencialmente mayor.

La población objeto de este informe se percibe susceptible a la enfermedad, es decir, poseen uno de los factores que han demostrado una mayor probabilidad de participación en el cribado, lo

cual habla a favor de un rendimiento mayor en este grupo. A pesar de todo, es de vital importancia seleccionar e implementar estrategias que incrementen la participación, tanto de los pacientes como del personal sanitario implicado.

Pruebas genéticas aplicadas al cribado de CCR

El análisis del ADN fecal es una tecnología emergente que aún está en una fase temprana de investigación. Antes de plantear su utilización como prueba de cribado, es necesario demostrar, mediante ensayos clínicos y en poblaciones representativas, que se trata de una prueba eficaz para la detección de CCR y adenomas, así como comparar su rendimiento frente a las pruebas existentes y evaluar su coste-efectividad. Asimismo, deberá establecerse la periodicidad del screening. Deberán establecerse algoritmos para el manejo clínico de aquellas personas con ADN fecal positivo y colonoscopia negativa, debido a que los marcadores genéticos pueden expresarse por tumores situados más allá del colon. Finalmente, implantar un sistema de cribado de CCR con estas pruebas implica reducir la variabilidad existente entre los laboratorios con respecto a la aplicación de la técnica y coordinar la distribución de los kit genéticos, los sistemas de información y la educación al personal sanitario y a los pacientes.

La moderada sensibilidad obtenida con el análisis del ADN fecal para la detección de CCR, puede limitar su eficacia como prueba de única aplicación.

Recomendaciones

Un programa de cribado de CCR⁸⁷ en familiares asintomáticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas está justificado en nuestro contexto, dado que:

- El CCR es un problema de salud importante y específicamente en los familiares de primer grado de casos diagnosticados.
- Existe un tratamiento para el CCR y se cuenta con los recursos necesarios para su diagnóstico y tratamiento.
- La enfermedad tiene un estado latente durante el que se puede detectar.
- Se conoce la historia natural de la enfermedad.
- Existen pruebas adecuadas para el cribado y para el diagnóstico.
- Aunque la aceptación poblacional es una de sus principales limitaciones, la participación y aceptación de la población de alto riesgo objeto de este informe es mayor que la de la población general.
- Existe un consenso acerca de quiénes tratar como pacientes.
- El coste total del programa de cribado, incluyendo diagnóstico y tratamiento de los casos detectados, está siendo asumido internacionalmente, sin embargo es necesario realizar una evaluación económica en nuestro contexto sanitario.

Por otra parte, un programa de cribado de CCR es compatible con los protocolos de asistencia sanitaria existentes y coincide con las recomendaciones de multitud de organismos nacionales e internacionales.

Anexo I. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Cribado de CCR no hereditario en familiares de primer grado

Medline (1966-2005), Cancerlit (1975-2002)

1	mass screening/ or genetic screening/ or multiphasic screening/
2	colorectal neoplasms/ or colonic neoplasms/ or rectal neoplasms/
3	colonoscopy/ or sigmoidoscopy/
4	Occult Blood/
5	Barium Sulfate/du [Diagnostic Use]
6	Enema/
7	Genetic Predisposition to Disease/
8	Family/
9	1 and 2
10	3 or 4 or 5 or 6
11	(famil\$ or heridit\$ or relative\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
12	7 or 8
13	11 or 12
14	9 and 10 and 13

CINAHL (1982-2005)

1	Cancer Screening/
2	colonic polyps/ or colorectal neoplasms/ or sigmoid neoplasms/ or rectal neoplasms/
3	colonoscopy/ or sigmoidoscopy/
4	Occult Blood/
5	Barium Sulfate/du [Diagnostic Use]
6	ENEMA/
7	Family History/
8	(famil\$ or heredit\$ or relative\$).mp. [mp=title, cinahl subject headings, abstract, instrumentation]
9	1 and 2
10	3 or 4 or 5 or 6
11	7 or 8
12	9 and 10 and 11

EMBASE Drugs & Pharmacology (1991-2005)

1	mass screening/ or cancer screening/
2	colon adenoma/ or colorectal tumor/ or exp colon cancer/ or exp rectum tumor/
3	colonoscopy/ or rectoscopy/ or sigmoidoscopy/
4	occult blood/
5	Barium Sulfate/
6	barium enema/
7	genetic predisposition/
8	cancer family/ or familial cancer/
9	family history/
10	(famil\$ or heredit\$ or relative\$).mp. [mp=title, abstract, subject headings, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
11	1 and 2
12	5 or 6
13	3 or 4 or 12
14	7 or 8 or 9 or 10
15	11 and 13 and 14

Pascal Biomed (2001-2005); All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, and CCTR; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 03, 2005

1	(screening or mass screening).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
2	(colorectal neoplasm\$ or colorectal cancer or colon\$ neoplasm\$ or colon\$ cancer or rect\$ neoplasm\$ or rect\$ cancer).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
3	(famil\$ or relative\$ or heredit\$ or family history).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
4	1 and 2 and 3

Pruebas genéticas y CCR

Medline (1966-2005), Cancerlit (1975-2002)

1	*colorectal neoplasms/ or *colonic neoplasms/ or *sigmoid neoplasms/ or *rectal neoplasms/
2	mass screening/ or genetic screening/ or multiphasic screening/
3	*Genetic Markers/
4	*Genetic Predisposition to Disease/
5	genetics/ or genetic screening/
6	(famil\$ or heredit\$ or sibling\$ or relative\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]
7	Family/
8	colorectal neoplasms/ or adenomatous polyposis coli/ or colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis/
9	1 not 8
10	3 or 4 or 5
11	6 or 7
12	9 and 2 and 10
13	9 and 10
14	9 and 2 and 10 and 11
15	9 and 10 and 11
16	12 or 13 or 14 or 15

CINAHL (1982-2005)

1	colorectal neoplasms/ or colonic neoplasms/ or sigmoid neoplasms/ or rectal neoplasms/
2	adenomatous polyposis coli/ or gardner syndrome/
3	cancer screening/ or genetic screening/
4	Genetic Markers/
5	Genetics/
6	Family/fg [Familial and Genetic]
7	(famil\$ or heredit\$ or relative\$ or sibling\$).mp. [mp=title, subject heading word, abstract, instrumentation]
8	1 not 2
9	4 or 5
10	6 or 7
11	8 and 9 and 10
12	8 and 9

EMBASE Drugs & Pharmacology (1991-2005)

1	Adenomatous Polyp/
2	Familial Colon Polyposis/
3	colon polyposis/ or familial colon polyposis/ or turcot syndrome/
4	Gardner Syndrome/
5	colon adenoma/ or colorectal adenoma/ or colorectal tumor/ or colon cancer/ or colon polyp/ or rectum adenoma/ or rectum polyp/ or colorectal cancer/ or colorectal carcinoma/ or rectum carcinoma/
6	1 or 2 or 3 or 4
7	5 not 6
8	cancer screening/
9	dna screening/
10	genetic screening/
11	*mass screening/ or exp cancer screening/ or exp genetic screening/
12	*screening/ or exp screening test/
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	cancer genetics/
15	human genetics/
16	gene mutation/ or genetic polymorphism/
17	14 or 15 or 16
18	Cancer Family/
19	exp family/ or family health/ or sibling/
20	exp relative/
21	18 or 19 or 20
22	7 and 13 and 17 and 21
23	7 and 17 and 21
24	7 and 13 and 17
25	22 or 23 or 24
26	limit 25 to (human and yr=1991-2005)

Pascal Biomed (2001-2005); All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, and CCTR; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 03, 2005

1	(colorectal neoplasm\$ or colorectal cancer or colon\$ neoplasm\$ or colon\$ cancer or rect\$ neoplasm\$ or rect\$ cancer).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
2	(mass screening or screening or genetic screening).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
3	(genetic marker\$ or genetic predisposition or genetic\$).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
4	(famil\$ or relative\$ or heredit\$ or family history or sibling\$).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
5	(adenomatous polyposis or gardner or lynch or hereditary nonpolyposis colorectal cancer or familial adenomatous polyposis or HNPCC or FAP).mp. [mp=abstract, descriptors - english, descriptors - french, descriptors - spanish, heading words, identifiers - english, identifiers - french, identifiers - spanish, title, translated title]
6	1 not 5
7	6 and 2 and 3
8	6 and 2 and 3 and 4
9	7 or 8

Anexo II: Nivel de calidad de la evidencia científica

Escala de SIGN*

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECAs de alta calidad, o ECAs con un riesgo muy bajo de sesgos
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECAs bien desarrollados, o ECAs con un riesgo bajo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECAs, o ECAs con un riesgo alto de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y con una probabilidad elevada de que la asociación encontrada sea causal
2+	Estudios de casos y controles o de cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y con una probabilidad moderada de que la asociación encontrada sea causal
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgos o azar, y con un riesgo significativo de que la asociación encontrada no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, series de casos, descriptivos
4	Opinión de expertos

Grados de evidencia de la recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA de nivel 1++ y directamente aplicable a la población diana; o Una revisión sistemática de ECA o un cuerpo de evidencia consistente fundamentalmente en estudios de nivel 1++, directamente aplicable a la población diana y que demuestre globalmente la consistencia de los resultados
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestre globalmente la consistencia de los resultados; o Evidencia procedente de estudios de nivel 1++ o 1+
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestre globalmente la consistencia de los resultados; o Evidencia procedente de estudios de nivel 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4; o Evidencia procedente de estudios de nivel 2+

*SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) grading system en Levels of evidence and grades of recommendation. SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50. Mayo de 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

Anexo III: Tablas de evidencia científica

Tabla 1. Características metodológicas y resultados basales de los estudios incluidos

	Gryska PV et al ³⁴	Guillem JG et al ³⁵	Ink O et et al ³⁶	Baker JW et al ³⁷	Luchtefeld MA et al ³²
País; año de publicación	Estados Unidos; 1986	Estados Unidos; 1988	Francia; 1989	Estados Unidos; 1990	Estados Unidos; 1991
Periodo de estudio	1978-1985	1986-1987	1984-1988	1986-1988	-
Diseño	Descriptivo retrospectivo	Descriptivo retrospectivo	Descriptivo controlado	Descriptivo retrospectivo	Cohorte retrospectiva
IIC 95% de las estimaciones	No	No	En algunos casos	No	No
Criterios de inclusión	Pacientes asintomáticos sometidos a colonoscopia por ser FPG* de casos.	Pacientes asintomáticos sometidos a colonoscopia total por ser FPG* de un caso diagnosticado.	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos > 40 años con el antecedente de un FPG con CCR o adenomas. • Controles: sujetos iguales a los casos, pero sin FPG* ni FSG** y apareados por edad (± 2 años), sexo y centro de diagnóstico. 	Pacientes asintomáticos sometidos a colonoscopia por el antecedente de un FPG* con CCR.	Pacientes asintomáticos con uno o dos FPG* con CCR y sometidos a sigmoidoscopia rígida con resultado negativo. Control: pacientes sometidos a colonoscopia por presentar rectorragia no aguda y cuyo origen aparente fueran hemorroides, fístula o fisura anal + sigmoidoscopia rígida negativa + ausencia de FPG* con CCR.

	Gryska PV et al ³⁴	Guillem JG et al ³⁵	Ink O et et al ³⁶	Baker JW et al ³⁷	Luchtefeld MA et al ³²		
Criterios de exclusión	CCR hereditario; EEI; colonoscopia previa; resección de pólipos; CCR.	Historia de CCR hereditario; CCR; pólipos en colon.	Historia personal de adenomas, CCR o EII; antecedentes familiares de CCR hereditario; sintomatología en los 6 meses previos; endoscopia en los últimos 5 años.	Historia personal de CCR o pólipos; test de SOH positivo; CCR hereditario; EII; sintomatología propia de alteraciones intestinales.	Enema de bario o colonoscopia en los últimos 5 años; CCR hereditario; más de dos FPG* con CCR.		
Técnica evaluada	COL corta	COL	COL corta y completa	COL	COL		
Prueba de referencia	COL completa	No (histología en los positivos)	No (histología en los positivos)	No (histología en los positivos)	No (histología en los positivos)		
Validación de la historia familiar	No	No	No	No	No		
Cumplimiento (%)	-	-	-	-	89		
Nivel de evidencia (ANEXO II)	3	3	3	3	2-		
			Estudio	Controles	Estudio	Controles	
Muestra	49	48	104	104	201	160	137
Edad media (DE o rango)	54,5 (23-81)	- (32-90)	61 (14)	61 (13)c	54,8 (29-78)	- (23-94)	-
Hombres/ Mujeres (%)	-	60,4 / 39,6	42 /58	-	-	45 /50	-

Tabla 2. Resultados globales comparativos de los estudios incluidos

	Número de sujetos cribados	Sujetos con CCR n (%)	Sujetos con pólipos n (%)	
Gryska PV et al ³⁴	49	2 (4,0)	31 (63,3)	
Guillem JG et al ³⁵	48	0	12 (25,0)	
Ink O et al ³⁶	Estudio: 104 Controles: 104	Estudio:3 (2,9) Controles: 1 (0,9) ^c	Estudio: 10 (10,0) Controles: 9 (9,0) ^c	
Baker JW et al ³⁷	201	4 (2,0)	50 (24,8)	
Luchtefeld MA et al ³²	Estudio: 160 Controles: 137	Estudio: 0 Controles: 0	Estudio: 17 (10,6) Controles: 8 (5,8) ^c	
Guillem JG et al ³⁸	Estudio: 181 Controles: 83	Estudio: 0 Controles: 0	Estudio: 26 (14,4) Controles: 7 (8,4) ^c	
Wu C-S et al ⁴⁰	213	5 (2,3)	21 (9,9)	
Beaudin DJ ⁴¹	118	1 (0,8)	15 (12,7)	
Syrigos KN ⁴²	249	27 (10,8)	29 (11,6)	
Niv Y et al ³³	Casos: 40 Controles: 160	No procede	No procede	

a: no (contrastado estadísticamente)

b: $p < 0,05$

c: no significativo

	Lesiones no visibles con SF ¹ (%)	↑ de lesiones con ↑ de edad	↑ de lesiones con ↑ nº FPG	↑ de lesiones con ↓ edad diagnóstica de caso índice	Complicaciones (%)
	40,8	-	-	-	-
	33,3	Sí ^a	-	-	-
	-	No	No	No	-
	29,0	Sí ^b	Sí ^b	-	0,5 (1 perforación)
	-	Sí ^a	Sí ^a	No ^a (de las lesiones)	0
	Estudio: 48,5 Controles: 25,0 ^c	Sí ^c	Sí ^b	Sí ^c	0
	42,0	Sí ^b	-	-	0,4 (1 perforación)
	-	-	-	No ^c (de las lesiones)	-
	36,8	Sí ^a	Sí ^c	-	-
	Casos: 43,0 Controles: 40,0	-	-	-	-

Tabla 3. Otros resultados más específicos de los estudios incluidos

Resultados				Comentarios
Gryska PV et al³⁴				
RESULTADOS n (%):				Basándose en los resultados de la COL completa predicen la precisión de la SF del 77,6%, es decir, la SF ofrece un 22,4% de falsos negativos
Pacientes con CCR	2 (4,0)	Pac. con pólipos distales:	20 (40,8)	
Pac. con pólipos >1 cm	13 (41,9)	Y proximales	10 (50,0)	
Pacientes con pólipos:	31 (63,3)	Pac. con pólipos proximales	11 (22,4)	
Con una lesión	16 (51,6)	Predicción de precisión para SF (%)	77,6	
Con más de una lesión	15 (48,4)			
Guillem JG et al³⁵				
Pacientes con CCR n (%)	0 (0,0)	Localización de los pólipos:		Encuentran también mayor frecuencia de lesiones en los hombres mayores de 50 años. Todas las lesiones eran menores de 1 cm de diámetro.
Pacientes con pólipos n (%)	12 (25,0)	Colon ascendente	4	
Hombres	9 (75,0)	Colon descendente	2	
Mujeres	3 (25,0)	Sigma y recto	6	
< 50 años (N = 13)	1 (7,7)			
51-60 años (N = 20)	5 (25,0)			
> 61 años (N = 15)	6 (40,0)			
Ink O et al³⁶				
Tipo de FPG* (%):		Lesiones detectadas (%):		No encuentran diferencias significativas entre grupos ni entre ambos tipos de COL. Se desconoce la comparabilidad de los grupos y qué porcentaje de lesiones fueron detectadas por una prueba u otra (COL corta vs COL completa).
Padre o madre	67 (64,4)	Hombres	17	
Hermano/a	31 (29,8)	Mujeres	7,5	
Niño/a	2 (1,9)	COL corta (cribado/control)	13/11	
Diagnóstico de FPG:		COL completa (cribado/control)	8/14	
< 40 años (%)	5	Edad media (DE):		
Edad media (DE)	65 (11)	Sujetos con lesiones	61 (13)	
		Sujetos sin lesiones	56 (11)	
Baker JW et al³⁷				
Resultados COL n (%):		Pacientes < 50 años n (%):	74 (100)	Explorando únicamente a los <40 años sólo se hubiera perdido un paciente con adenoma. En el 28% los pólipos eran < 0,5 cm.
COL normal	116 (57,7)	COL normal	50 (67,6)	
Lesiones detectadas	85 (42,3)	Lesiones detectadas	24 (32,4)	
CCR ó adenomas	54 (27,0)	Con lesiones neoplásicas n (%):		
Tipo de lesión (N=85) n (%):		Con 1 FPG*	40 (23,5)	
Neoplásicas (CCR o adenomas)	31 (36,5)	Con 2 FPG*	8 (2,0)	
CCR	4 (4,7)	Con 3 FPG*	4 (100,0)	
No neoplásicas	35 (41,2)	Con 4 FPG*	2 (100,0)	
Ambas	19 (22,4)			
Proximal	25 (29,4)			
Distal	36 (42,4)			
Ambas	24 (28,2)			

Resultados	Grupo cribado	Grupo control	P	Comentarios
Luchtefeld MA et al³²				
Sujetos con pólipos n (%):				Se desconoce la comparabilidad de los grupos y los controles presentan sintomatología. La definición de sano se hace a partir de SR, lo cual puede sobreestimar el rendimiento de la COL.
< 40 años	1 (4,3)	0 (0,0)	NS	
40-49 años	4 (7,8)	2 (4,5)	NS	
50-59 años	4 (11,4)	2 (6,9)	NS	
≥ 60 años	8 (15,7)	4 (10,1)	NS	
Sujetos con lesiones n (%)	17 (10,6)	8 (5,8)		
Tipo de lesión:				
Nº de adenomas	22	-	-	
Nº de CCR	0	-	-	
< 5 mm	8	-	-	
5-9 mm	8	-	-	
10-14 mm	3	-	-	
> 15 mm	3	-	-	
Cumplimiento n (%)	143 (89)	-	-	
Adenomas detectados n(%):		Sujetos con pólipos n(%):		
Con 1 FPG*	14 (10,8)	FPG* < 40 años	0 (0,0)	
Con dos FPG*	3 (10,0)	FPG* 40-49 años	0 (0,0)	
		FPG* 50-59 años	4 (12,9)	
		FPG* ≥ 60 años	11 (12,3)	
Guillem JG et al³⁸				
Cumplimiento (%)	94,8	92,2	-	La edad es menor en el grupo de estudio, lo que puede infraestimar el rendimiento de la COL .
Detección de adenomas (%):	14,4	8,4	NS	
Hombres	20,8	15,4	-	
Mujeres	9,6	2,7	-	
Adenomas (%):				Ser varón el riesgo.
Colon proximal	48,5	25,0	NS	
Atipia	18,2	12,5	-	
Regresión logística (RR e IC 95%):				No se detecta ningún CCR pero sí mayor grado de atipia en el grupo de estudio que en los controles.
Sexo masculino			2,86 (1,26 – 6,51)	
Edad (intervalos de 10 años)			2,32 (0,45 – 2,41)	
FPG*			3,49 (1,33 -9,12)	
Frecuencia de adenomas (%):				
Sin FPG*			8,4	
Con un FPG*			13,1	
Con ≥ 2 FPG*			25,0	
Si el FPG* es hermano/a			24	
Si el FPG* es padre/ madre			9	

Resultados				
Wu C-S et al⁴⁰				
Cumplimiento (%)	85,0	Tamaño de los adenomas n (%):		La frecuencia de lesiones es mayor en los hombres ^b . Un 1,4% de los sujetos tenían hasta tres FPG, pudiendo tratarse de sujetos con CCR hereditario.
Resultados n (%):		< 0,5 cm	10 (35,7)	
Negativo	185 (86,9)	0,5-1,0 cm	14 (50,0)	
Positivo	28 (13,1)	1,0-2,0 cm	4 (14,3)	
Adenoma	21 (9,9)	Resultado positivo n (%):		
Carcinoma	5 (5,3)	> 40 años	21 (17,2)	
Edad media (rango):		< 40 años	5 (5,5)	
Negativo	42,0 (30-69)			
Positivo	48,4 (30-68)			
Beaudin DJ⁴¹				
	Con neoplasia	Sin neoplasia	p	Las COL se efectúan con dos endoscopios diferentes; - se desconoce si su validez diagnóstica es equivalente. - El 28% de los FPG eran menores de 50 años en el momento del diagnóstico.
Número de sujetos n (%)	16 (14)	102 (86)	-	
Edad media (rango)	61 (42-77)	53 (34-76)	-	
Número de FPG* n (%):				
Uno	14 (87)	80 (78)	-	
Dos	1 (6)	17 (17)	-	
Tres	1 (6)	5 (5)	-	
FPG* <50 años (diagnóstico) n (%)	2 (14)	36 (35)	-	
Syrigos KN⁴²				
Resultados n (%)		Histología de los pólipos:		En contra de lo esperado encuentran un 22% de adenomas < 5 mm con un grado severo de displasia. Los autores plantean posibles diferencias en la biología molecular entre los adenomas esporádicos y los asociados a poliposis familiar.
• Colonoscopia negativa	198 (79,5)	Neoplásicos	38 (55,2)	
		Metaplásicos	44 (51,1)	
• Pólipos en colonoscopia:	51 (20,5)	• Pacientes con p. adenomatosos:	27 (11)	
Colon derecho	12 (23,5)	Edad media (DE)	48,6 (-)	
Colon derecho-izquierdo	7 (13,7)	< 50 años de edad	12 (44,4)	
• Pólipos múltiples	21 (41)	> 50 años de edad	16 (59,2)	
• Tamaño de los pólipos:		Con un FPG	22 (81,4)	
Pequeños: 2-5 mm	75 (87,2)	Con más de un FPG	5 (13,5)	
Medianos: 5-10 mm	6 (6,9)	• Pacientes con p. metaplásicos:	29 (11,6)	
Grandes: > 1 cm	5 (5,8)	Edad media (DE)	48,3 (¿)	
		También pólipos adenomatosos	7 (24)	

Resultados				
	Niv Y et al ³³			
	Casos	Controles	p	
Cribado 5 años antes n (%):				Los grupos no son comparables, puesto que muestran diferencias según distribución por sexos.
SOH	3 (7,5)	80 (50,0)	< 0,0001	
SF	2 (5,0)	2 (1,2)	0,36	
EB	3 (7,5)	18 (11,3)	0,68	
Colonoscopia	1 (2,5)	68 (42,5)	< 0,0001	
Cribado 10 años antes n (%):				Los controles muestran una frecuencia significativamente más alta de cribado con COL o SOH que los casos (en los 5 o 10 años previos al estudio).
SOH	3 (7,5)	80 (50,0)	< 0,0001	
SF	2 (5,0)	2 (1,2)	0,36	
EB	3 (7,5)	26 (16,3)	0,25	
Colonoscopia	1 (2,5)	78 (48,7)	< 0,0001	
Cualquier cribado	5 (12,5)	118 (73,7)	< 0,0001	

* Familiar de primer grado (hermanos, hijos, padres) ** Familiar de segundo grado

NS: no significativo

Abreviaturas

CCHNP:	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico
CCR:	Cáncer colorrectal
COL:	Colonoscopia
EBDC:	Enema baritado de doble contraste
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
FPG:	Familiar de primer grado
IMS:	Inestabilidad microsátelite
OR:	Odds ratio
PAF:	Poliposis adenomatosa familiar
RR:	Riesgo relativo
SF:	Sigmoidoscopia flexible
SOH:	Sangre oculta en heces

Bibliografía

- (1) Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2003. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes: INF2003/02.
- (2) Pignone MP, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for colorectal cancer in adults. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No. 02-S003. July, 2002.
- (3) Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(25): 1669-1674.
- (4) Winawer SJ, Zauber AG, Verdes 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(2): 82-87.
- (5) Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128(11): 900-905.
- (6) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-3003.
- (7) Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 1(2):96-102, 2003.
- (8) Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM.. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- (9) Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borrás JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España. *Gac Sanit* 2001; 15(5): 380-388.
- (10) López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Centro Nacional de Epidemiología. En: <http://www.isciii.es/publico/>
- (11) Instituto Nacional de Estadística: <http://www.ine.es/inebase/index.html>
- (12) Servicio de Epidemiología. Instituto de Salud Pública. Mortalidad por enfermedades no transmisibles en la Comunidad de Madrid. En: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 1. Volumen 10. Enero de 2004.
- (13) Conjunto Mínimo Básico de Datos. Informática, comunicaciones e innovación tecnológica. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. 2003.
- (14) McLeod R., with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening Strategies for Colorectal Cancer: Systematic Review & Recommendations. CTFPHC Technical Report#01-2. February, 2001. London, ON: Canadian Task Force.

- (15) Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD001216.
- (16) 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 Jul 20;343(3):169-74.
- (17) Márquez S, Briones E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2005. Informe 2/2005.
- (18) Rueda JR, Briones E. Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España. Comisión Europea JRC-IPTS. Report EUR 20516 EN. 2002.
- (19) Garcea G, Sharma RA, Dennison A, Steward WP, Gescher A, Berry DP. Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1041-52.
- (20) Osborn NK, Ahlquist D. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128: 192-206.
- (21) Haydon AMM, Jass JR. Emerging pathways in colorectal cancer development. *Lancet Oncol* 2002; 3: 83-88.
- (22) Mak T, Laloo F, Evans DGR, Hill J. Molecular screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 790-800.
- (23) 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: 1219-1227.
- (24) Vogelstein B. Genetic testings for cancer: the surgeon's critical role. *Familial colon cancer. J Am Coll Surg* 1999; 188(1): 74-9.
- (25) Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Programas Científicos: Asesoramiento genético en cáncer familiar. <http://www.cnio.es>
- (26) Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened?: a critical review of the literature. *Diseases of the Colon and Rectum*, 1994; 37(12): 1328-1338.
- (27) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997; 112(2): 594-642.
- (28) Herrinton LJ, Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Case-control study of digital-rectal screening in relation to mortality from cancer of the distal rectum. *Am J Epidemiol*, 1995; 142: 961-964.
- (29) Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carryng Out or Commissioning Reviews: York, England: University of York, NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2000.

- (30) Critical appraisal: Notes and checklists. Annex C of Guideline Development Handbook: SIGN 50. Mayo de 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
- (31) Grading system en Levels of evidence and grades of recommendation. SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50. Mayo de 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
- (32) Luchtefeld MA, Syverson D, Solfelt M, MacKeigan JM, Krystosek R, Waller J et al. Is colonoscopic screening appropriate in asymptomatic patients with family history of colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 763-768.
- (33) Niv Y, Dickman R, Figer A, Abuksis G, Fraser G. Case-control study of screening colonoscopy in relatives of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 486-489.
- (34) Gryska P, Cohen AM. Screening asymptomatic patients at high risk for colon cancer with full colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1987; 30 (1): 18-20.
- (35) Guillem JG, Neugut AI, Forde KA, Wayne JD, Treat MR. Colonic neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (3): 271-273.
- (36) Ink O, Anciaux ML, Buffet C, Eugene C, Pelletier G, Quevauvilliers J, Etienne JP. Colonic endoscopic screening and familial antecedent of sporadic rectocolonic cancer. Controlled prospective study. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989; 13 (12): 1060-4.
- (37) Baker JW, Gathright JB Jr, Timmcke AE, Hicks TC, Ferrari BT, Ray JE. Colonoscopic screening of asymptomatic patients with a family history of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 1990; 33 (11): 926-30.
- (38) Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 523-529.
- (39) Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998; 115(1): 7-12.
- (40) Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. The role of colonoscopy in screening persons with family history of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 (3): 319-23.
- (41) Beaudin DJ. Results of screening first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a community practice perspective. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (6): 489-492.
- (42) Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (5): 439-443.
- (43) Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4 (14).

- (44) Herrerías JM, Caunedo A, Herrerías JM. Detección de sangre oculta en heces y cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 331-335.
- (45) 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 (3): 209-213.
- (46) Maldonado J, González F, Bellas B, Núñez V, Alfonso JJ, Pérez J. Detección precoz del cáncer colorrectal mediante sigmoidoscopia en una población voluntaria y asintomática. *Cir Esp* 1999; 66: 534-538.
- (47) Cortés F, Artal F, Garcés A, Izcarra J, Lacasa E, Zubiri F. Cáncer colorrectal: detección mediante la prueba del guayaco en un centro de atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 325-328.
- (48) García A, Carballo F, de la Morena F. Aplicabilidad de programas de screening para cáncer colorrectal basados en el test de hemorragias ocultas en heces. *Rev ACAD* 1993; IX (40-41).
- (49) Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- (50) New Zealand Guidelines Group. Surveillance and Management of Groups at Increased Risk of Colorectal Cancer. New Zealand, 2004. <http://www.nzgg.org.nz>
- (51) Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53 (1): 27-43.
- (52) Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Wolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003; 124 (2): 544-60.
- (53) Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001; 165 (2): 206-8.
- (54) Zoorob R, Anderson R, Cefalu C, Sidani M. Cancer screening guidelines. *Am Fam Physician*. 2001; 63 (6): 1101-12.
- (55) Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (4): 868-77.
- (56) Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96-104.
- (57) Ballegooijen M, Habbema JDF, Boer R, Zauber AG, Brown ML. Report to the Agency for Healthcare Research and Quality. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population. General Accounting Office, Medicare - Beneficiary Use of Clinical Preventive Services, Report No. GAO-22-422; April 2002. U.S. Food and Drug Administration (FDA) submission data; 2000. NCQA, Washington, DC. HEDIS® 2004.

- (58) Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Béjean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Intl J Tech Asses Health Care* 2004; 20(4): 434-439.
- (59) Berchi C, Bouvier V, Réaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004; 13: 227-238.
- (60) Tárrega PJ, Marín E, Celada A, García A, García MJ, García D et al. Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92 (5): 342-348.
- (61) Ahlquist DA. Stool-based DNA tests for colorectal cancer: clinical potential and early results. *Rev Gastroenterol Dis* 2002; 2 (Suppl. 1): S20-S26.
- (62) Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128 (1): 192-206.
- (63) Nishikawa T, Maemura K, Hirata I, Matsuse R, Morikawa H, Toshina K et al. A simple method of detecting K-ras point mutations in stool samples for colorectal cancer screening using one-step polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. *Clin Chim Acta* 2002; 318: 107-112.
- (64) Puig P, Urgell E, Capella G, Sancho FJ, Pujol J, Boadas J et al. A highly sensitive method for K-ras mutation detection is useful in diagnosis of gastrointestinal cancer. *Int J Cancer* 2000; 85: 73-77.
- (65) Kohata Y. Detection of K-ras point mutations in the stool of patients with colorectal tumors. *Jpn J Gastroenterol* 1996; 93: 391-397.
- (66) Nollau P, Moser C, Weinland G, Wagener C. Detection of K-ras mutations in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR. *Int J Cancer* 1996; 66: 332-336.
- (67) Ratto C, Flamini G, Sofò L, Nucera P, Ippoliti M, Curigliano G et al. Detection of oncogene mutation from neoplastic colonic cells exfoliated in feces. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1238-1244.
- (68) Villa E, Dugani A, Rebecchi AM, Vignoli A, Grottola A, Buttafoco P et al. Identification of subjects at risk for colorectal carcinoma through a test based on K-ras determination in the stool. *Gastroenterology* 1996; 110: 1346-1353.
- (69) Smith-Ravin J, England J, Talbot IC, Bodmer W. Detection of c-Ki-ras mutations in faecal samples from sporadic colorectal cancer patients. *Gut* 1995; 36: 81-86.
- (70) Hasegawa Y, Takeda S, Ichii S, Koizumi K, Maruyama M, Fujii A et al. Detection of K-ras mutations in DNAs isolated from feces of patients with colorectal tumors by mutant-allele-specific amplification (MASA). *Oncogene* 1995; 10: 1441-1445.
- (71) Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102-105.
- (72) 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: 403-404.

- (73) Deuter R, Muller O. Detection of APC mutations in stool DNA of patients with colorectal cancer by HD-PCR. *Hum Mutat* 1998; 11: 84-89.
- (74) Eguchi S, Kohara N, Komuta K, Kanematsu T. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996; 77(Suppl): 1707-1710.
- (75) Boynton KA, Summerhayes IC, Ahlquist DA, Shuber AP. DNA integrity as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003; 49: 1058-1065.
- (76) Müller H, Oberwalder M, Fiegi H, Morandell M, Goebel G, Zitt M, Mühlthaler M, Öfner D, Margreiter R, Widschwendter M. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening?. *Lancet* 2004; 363: 1283-1285.
- (77) Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 377-383.
- (78) Syngal S, Chung D, Willet C, Schoetz D. Stool DNA analysis for the detection and follow-up of colorectal cancer (CRC) and advanced adenomas (AA): sensitivity in a prospective series. *Gastroenterology* 2002; 97: 332.
- (79) Syngal S, Chung D, Willet C, Schoetz D, Schroy P, Stoffel E, Jagadeesh D, Morel K, Ross M. The loss of stool DNA mutation abnormalities in colorectal neoplasia after treatment. *Gastroenterology* 2003; 124: 5.
- (80) Brand R, Shuber A, Laken S, Young C. Reliability of stool DNA mutation specific assay for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 479.
- (81) Koshiji M, Yonekura Y, Saito T, Yoshioka K. Microsatellite analysis of fecal DNA for colorectal cancer detection. *J Surg Oncol* 2002; 80: 34-40.
- (82) Rengucci C, Maiolo P, Saragoni L, Zoli W, Amadori D, Calistri D. Multiple detection of genetic alterations in tumors and stool. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 590-593.
- (83) 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: 858-865.
- (84) 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: 1219-1227.
- (85) Tagore K, Lawson M, Yucaitis J, Gage R, Orr T, Shuber A, Ross M. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3:47-53.
- (86) Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME; Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2704-14.
- (87) Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation 1968. Report n°. Public Health Paper 34.