



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO SOBRE LA EVOLUCIÓN  
DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN EL  
ÁREA I DE LA REGIÓN DE MURCIA

**D<sup>a</sup> Paula Tomás Pujante**

**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO SOBRE LA  
EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER  
COLORRECTAL EN EL ÁREA I DE LA REGIÓN DE MURCIA

Autor: D<sup>a</sup> Paula Tomás Pujante

Director/es: D. Juan Egea Valenzuela





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Paula Tomás Pujante

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

ESTUDIO DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN EL ÁREA I DE LA REGIÓN DE MURCIA

y dirigida por,

D./Dña. Juan Egca Valenzuela

D./Dña.

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 5 de Mayo de 2023

Fdo.:

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



# **AGRADECIMIENTOS**





A mi director de tesis, el Dr. Juan Egea por su paciencia, sus correcciones gramaticales y tiempo dedicado. Sin tu ayuda no hubiera salido adelante este trabajo. Al Dr José Antonio Pons, por su colaboración siempre que lo he necesitado. Al Dr. Fernando Alberca por su apoyo todos estos años y facilitarme siempre el trabajo. Al Dr. Carlos Tourné por los datos prestados y las numerosas aclaraciones sobre el programa de cribado.

A mis compañeros de Digestivo del HCUVA que hacen para mí el mejor lugar de trabajo. En especial quiero agradecer al Dr. Francisco Javier Álvarez por todo lo que me ha enseñado y sigue haciendo con tanta generosidad y a Carmen Martínez por inundar todo de alegría, planificarme el trabajo, haciéndolo todo sencillo. Sois amigos.

A mi familia por apoyarme siempre, en especial a mis padres, los que me han inculcado siempre el esfuerzo y la constancia.

A mis amigos los cuales están siempre presentes, con los que he compartido tanto y seguirán haciéndolo.

Y a quienes me han acompañado estos últimos meses, escuchándome, teniendo paciencia conmigo y alegrándome los días. Gracias.



# RESUMEN



## **RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente en todo el mundo y la segunda causa de muerte entre los pacientes con cáncer. La participación en el programa de cribado del CCR es un factor clave para reducir la mortalidad.

**MÉTODOS:** Estudio retrospectivo basado en las personas invitadas al programa de cribado de CCR en el Área I de la Región de Murcia, con edades comprendidas entre 50 y 70 años, de 4 rondas completas (2010-2017). Se han analizado diferentes aspectos de nuestro programa de cribado: los factores que influyen en la participación y positividad del test de sangre oculta en heces inmunoquímico; la tasa de adenomas y CCR diagnosticados; la diferencia en la tasa de positividad y detección de lesiones según diferentes estrategias en función del número de muestras fecales utilizadas; y otros aspectos relativos a la calidad del programa como los cánceres de intervalo y las complicaciones tras colonoscopia. Para el análisis se han utilizado estadísticos descriptivos.

**RESULTADOS:** Se registraron un total de 136365 invitaciones válidas. Se obtuvieron tasas de participación aceptables (48,4% +/- 0,5). Se observó una mayor participación en las mujeres y en las personas con invitación sucesiva ( $p < 0,01$ ) y mayores tasas de positividad de la prueba de sangre oculta en heces en los hombres ( $p < 0,01$ ) y en los mayores de 60 años ( $p < 0,05$ ). Sólo en una de las rondas analizadas ( $p < 0,05$ ) se observaron diferencias en cuanto a una mayor participación entre las personas procedentes de zonas con ingresos elevados. En todas las rondas la tasa de detección de adenomas y CCR fue mayor en varones que en mujeres ( $p < 0,05$ ).

La derivación a colonoscopia cuando una de las dos muestras fecales resultaba positiva en comparación con estrategias que solo utilizaban una única muestra mostró mayores tasas de detección de adenomas de alto riesgo, pero no de CCR. Se diagnosticaron 147 casos de CCR, de los cuales el 69% se diagnosticaron en estadios iniciales I y II.

Las tasas de cáncer de intervalo (7.5 %) y de complicaciones graves (1.9‰) fueron inferiores a la mayoría de lo encontrado en la literatura.

**CONCLUSIONES:** Podemos asegurar con los resultados obtenidos una buena calidad de nuestro programa de cribado de CCR. Se han obtenido resultados satisfactorios en cuanto a participación, detección de adenomas, cánceres de intervalo y complicaciones de acuerdo con los estándares de calidad.

La recogida de 2 muestras fecales derivando a colonoscopia cuando una de ellas resultaba positiva sería ideal en regiones donde la colonoscopia no está limitada

**Palabras clave:** Neoplasia colorectal; cribado; sangre oculta en heces inmunoquímico



# **ABSTRACT**





## **ABSTRACT:**

**INTRODUCTION:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common neoplasm worldwide and the second leading cause of death among patients with cancer. Participation in the CRC screening programme is a key factor to reduce mortality.

**METHODS:** Retrospective study based on people invited to the CRC screening programme in the Area I of the Region of Murcia, aged between 50 and 70, from 4 complete rounds. We have analysed different aspects of our screening programme: the factors influencing participation and positivity of the immunochemical faecal occult blood test; the rate of adenomas and CRC diagnosed; the difference in the rate of positivity and detection of lesions according to different strategies depending on the number of faecal samples used; and other aspects related with the quality of the programme such as interval cancers and complications after colonoscopy. Descriptive statistics have been used for the analysis.

**RESULTS:** A total of 136365 valid invitations were registered. Acceptable participation rates were obtained (48.4% +/- 0.5). Greater participation was observed in women and subsequent invited individuals ( $p < 0.01$ ) and higher rates of positivity of the faecal occult blood test were found in men ( $p < 0.01$ ) and in those over 60 ( $p < 0.05$ ). Differences were found in terms of higher participation among individuals from high-income areas in only one of the rounds analysed ( $p < 0.05$ ). In all rounds the detection rate for adenomas and CRC was higher in males than females ( $p < 0.05$ ).

Referral for colonoscopy when one of the two faecal samples was positive compared to the other strategies using only a single sample showed higher detection rates of high-risk adenomas, but not CRC. 147 cases of CRC were diagnosed, 69 % of which were diagnosed in early stages I and II.

The interval cancer (7.5%) and serious complication rates (1.9%) were lower than most of those found in the literature.

**CONCLUSIONS:** We can assure with the results obtained a good quality of our CRC screening programme. Satisfactory results have been obtained in terms of participation, detection of adenomas, interval cancers and complications in accordance with quality standards.

The collection of 2 faecal samples with referral for colonoscopy when one of them is positive would be ideal in regions where colonoscopy is not limited.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms; Screening; Faecal occult blood immunochemical test



# **ABREVIATURAS Y SIGLAS**



AAS	Ácido acetilsalicílico
AAR	Adenomas de alto riesgo
ARI	Adenomas de riesgo intermedio
ABR	Adenomas de bajo riesgo
AD	Autosómica dominante
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEG	Asociación española de Gastroenterología
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
CCR	Cáncer colorrectal
CEC	Cápsula endoscópica de colon
CI	Cáncer de intervalo
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
CMBD-AH	Conjunto mínimo básico de datos de altas hospitalarias
CTC	Colonografía por tomografía computerizada
CU	Colitis ulcerosa
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EC	Enfermedad de Crohn
ESGE	Sociedad Europea de Endoscopia gastrointestinal
Hb	Hemoglobina
IC	Intervalo de confianza
IMS	Inestabilidad de microsatélites
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odd ratio
PAF	Poliposis adenomatosa familiar
PAFa	Poliposis adenomatosa familiar atenuada
RDM	Renta disponible media
SEED	Sociedad Española de Endoscopia Digestiva
SF	Sigmoidoscopia flexible

SG	Supervivencia global
SOHi	Sangre oculta en heces inmunoquímica
SOHg	Sangre oculta en heces método guayaco
SPS	Síndrome poliposis serrada
TAC	Tomografía axial computerizada
TDA	Tasa de detección de adenomas
THS	Terapia hormonal sustitutiva
Tis	Tumor insitu
TNM	Tumor, nódulo, metástasis.
UE	Unión Europea
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

# ÍNDICE DE CONTENIDOS





<b>1. <u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	37
1.1 <u>CÁNCER COLORRECTAL</u> .....	39
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	39
1.1.2 FACTORES DE RIESGO .....	40
1.1.2.1 Factores de riesgo modificables .....	40
1.1.2.2 Factores de riesgo no modificables .....	42
1.1.2.3 Factores de riesgo inusuales.....	43
1.1.3 FACTORES PROTECTORES .....	43
1.1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	45
1.1.5 ETIOPATOGENIA .....	47
1.1.6 HISTOLOGÍA .....	48
1.1.6.1 Pólipos .....	48
1.1.6.2 Carcinoma .....	51
1.1.7 SÍNDROMES HEREDITARIOS .....	53
1.1.7.1 Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis .....	53
1.1.7.2 Cáncer colorrectal hereditario asociado a poliposis .....	54
1.1.8 CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR .....	56
1.1.9. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL .....	56
1.1.10 TRATAMIENTO .....	60
1.1.10.1 Tratamiento quirúrgico .....	60
1.1.10.2 Tratamiento endoscópico .....	61
1.1.10.3 Tratamiento quimiorradioterápico del cáncer colorrectal no metastásico .....	61
1.1.10.4 Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico .....	62
1.1.11 PRONÓSTICO .....	63
1.2 <u>CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL</u> .....	64
1.2.1 ¿QUÉ ES EL CRIBADO? .....	64
1.2.2 PRUEBAS DE CRIBADO .....	64

1.2.2.1 Pruebas no invasivas.....	65
1.2.2.1.1 Pruebas fecales .....	65
1.2.2.1.2 Pruebas sanguíneas .....	67
1.2.2.1.3 Pruebas radiológicas .....	68
1.2.2.1.4 Pruebas endoscópicas .....	69
1.2.2.2 Pruebas invasivas.....	69
1.2.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA EN EL PROGRAMA DE CRIBADO .	71
1.2.4 PRUEBA INMUNOQUIMICA FECAL: NÚMERO ÓPTIMO DE MUESTRAS A REALIZAR .....	72
1.2.5 CRITERIOS DE CALIDAD EN CRIBADO CÁNCER COLORRECTAL.....	73
1.2.5.1 ¿Qué es calidad?.....	73
1.2.5.2 Indicadores de calidad y resultados auditables .....	73
1.2.5.3 Cáncer de intervalo como evaluación de calidad.....	77
1.2.6 EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN EUROPA .....	79
1.2.6.1 Cribado del cáncer colorrectal en la Región de Murcia .....	81
<b>2. <u>JUSTIFICACIÓN</u></b> .....	83
<b>3. <u>OBJETIVOS</u></b> .....	87
3.1 <u>OBJETIVOS GENERALES</u> .....	89
3.2 <u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u> .....	89
<b>4. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	91
4.1 <u>DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES</u> .....	93
4.2 <u>MÉTODO DE DETECCIÓN</u> .....	94
4.2.1 SANGRE OCULTA EN HECES MÉTODO INMUNOQUÍMICO .....	94
4.2.2 COLONOSCOPIOS UTILIZADOS .....	94
4.3 <u>CONSIDERACIONES GENERALES</u> .....	95
4.3.1 PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES.....	95
4.3.1.1 Invitación y tipo de invitación.....	95
4.3.1.2 Nivel de ingresos por zona de salud .....	96

4.3.2 DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CANCER COLORRECTAL INVASIVO .....	96
4.3.2.1 Adenomas de bajo, intermedio y alto riesgo .....	96
4.3.2.2 Valor predictivo positivo.....	96
4.3.3 DETECCIÓN DE LESIONES EN FUNCIÓN DE LA ESTRATEGIAS DE CRIBADO .....	97
4.3.4 CÁNCERES DE INTERVALO .....	98
4.3.5 COMPLICACIONES TRAS COLONOSCOPIA .....	98
4.4 <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> .....	99
4.4.1 ANÁLISIS DE LA PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST.....	99
4.4.2 ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL Y ESTRATEGIAS DE CRIBADO .....	100
4.4.3 ANÁLISIS DEL CÁNCER DE INTERVALO .....	100
4.4.4 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES TRAS COLONOSCOPIA .....	101
<b>5. <u>RESULTADOS</u></b> .....	103
5.1 <u>PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST</u> .....	105
5.1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	105
5.1.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	107
5.1.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	108
5.1.4 FACTORES ECONÓMICOS .....	110
5.2 <u>DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL</u> .....	112
5.3 <u>RESULTADOS SEGÚN LA ESTRATEGIA DE CRIBADO UTILIZADA</u> .....	117
5.3.1 TASA DE POSITIVIDAD .....	117
5.3.2 TASA DE DETECCIÓN .....	117
5.3.3 VALOR PREDICTIVO POSITIVO .....	118
5.4 <u>CÁNCERES DE INTERVALO</u> .....	125
5.5 <u>COMPLICACIONES TRAS COLONOSCOPIA</u> .....	128
<b>6. <u>DISCUSIÓN</u></b> .....	131
<b>7. <u>CONCLUSIONES</u></b> .....	141
<b>8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	145



# ÍNDICE DE TABLAS



<b>Tabla 1:</b> Test inadecuados, participación y tasa de positividad por ronda.....	106
<b>Tabla 2:</b> Colonoscopias indicadas, realizadas y completas por ronda. Tasa de aceptación de colonoscopia y de primera colonoscopia completa.....	107
<b>Tabla 3:</b> Análisis multivariante de los factores relacionados con la participación .....	109
<b>Tabla 4:</b> Análisis multivariante de los factores relacionados con la positividad del test de sangre oculta en heces .....	110
<b>Tabla 5:</b> Tasa de participación y positividad y regresión logística del nivel de ingresos.....	111
<b>Tabla 6:</b> Tasa de detección de ABR, AAR, ARI y CCR por ronda y por grupo de edad y sexo.....	113
<b>Tabla 7:</b> Tasa de detección de adenomas y CCR por ronda y tipo de participación ...	114
<b>Tabla 8:</b> VPP de SOHi por ronda y tipo de lesión en función de sexo y grupo de edad.....	115
<b>Tabla 9:</b> Resultados de Falsos positivos: no adenoma ni cáncer por ronda de cribado.....	116
<b>Tabla 10:</b> ABR, AAR, CCR según estrategia de cribado utilizada por sexo, edad y ronda de cribado.....	119
<b>Tabla 11:</b> Odds ratio de tasa de detección de AAR y CCR según sexo, edad y ronda de cribado.....	120
<b>Tabla 11':</b> Odds ratio de tasa de detección de AAR y CCR según sexo, edad y ronda de cribado (continuación) .....	121
<b>Tabla 12:</b> Comparación de la TD de AAR y CCR por sexo y edad según la estrategia de cribado.....	122
<b>Tabla 12':</b> Comparación de la TD de AAR y CCR por sexo y edad según la estrategia de cribado (continuación) .....	123
<b>Tabla 13:</b> VPP para adenomas y cáncer con diferentes estrategias .....	124
<b>Tabla 14:</b> Cáncer de intervalo vs cáncer colorrectal detectado en el programa de cribado según sexo, localización y grado de diferenciación.....	127
<b>Tabla 15:</b> Tasa de complicaciones graves, inmediatas y tardías según sexo y edad ...	129
<b>Tabla 16:</b> Tipo de complicación según tiempo de ocurrencia .....	129
<b>Tabla 17:</b> Todo tipo de complicaciones (leves y graves) según características de los pacientes.....	129





# ÍNDICE DE FIGURAS



<b>Figura 1:</b> Número de nuevos casos en el mundo. Ambos sexos. Todas las edades. Fuente: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN. Editada por la autora .....	39
<b>Figura 2:</b> Pólipo hiperplásico y serrado sésil. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca .....	49
<b>Figura 3:</b> Adenoma tubular, tubulovelloso y veloso de izquierda a derecha. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca .....	50
<b>Figura 4:</b> Clasificación TNM del CCR. Fuente: Clinical presentation, diagnosis, and staging of UpToDate 2022 .....	59
<b>Figura 5:</b> Sensibilidad estimada según las diferentes estrategias de cribado de CCR. Fuente: Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate, 2022 .....	67
<b>Figura 6:</b> Imagen de CTC. Imagen de la izquierda neoplasia de recto-sigma. Imagen de la derecha engrosamiento de ángulo esplénico compatible con cáncer de colon. Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca .....	69
<b>Figura 7:</b> Imágenes de CCR detectados por colonoscopia. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca .....	70
<b>Figura 8:</b> Tasa de participación, positividad, invitaciones iniciales y sucesivas por ronda de cribado .....	105
<b>Figura 9:</b> Porcentaje de CCR diagnosticados por estadio .....	112
<b>Figura 10:</b> Diagrama del proceso del programa de cribado de CCR .....	126



# **1) INTRODUCCIÓN**

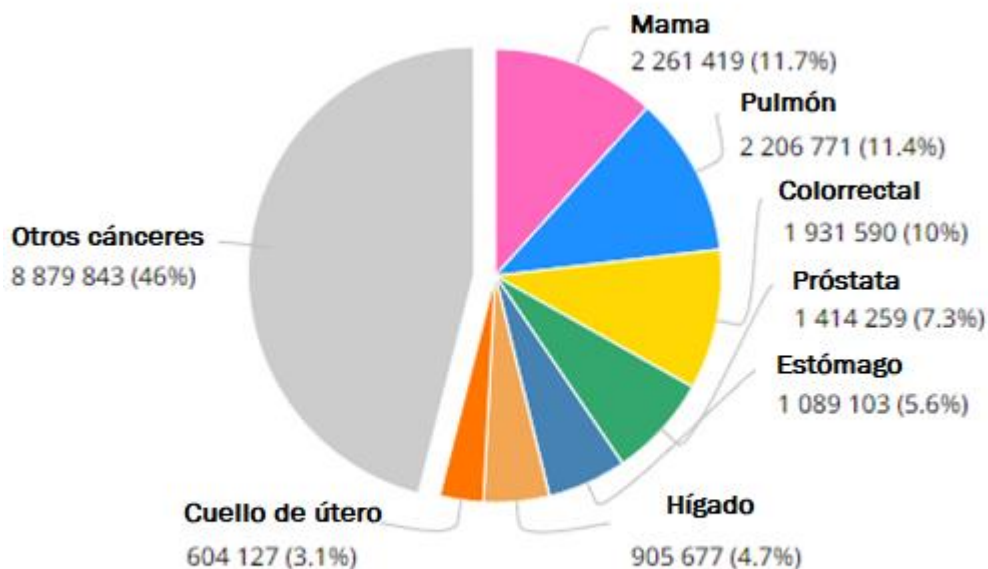


# **1. 1) CÁNCER COLORRECTAL**

## **1.1.1) EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer colorrectal (CCR) tiene una alta incidencia en los países desarrollados y una elevada tasa de mortalidad, lo que convierte a esta patología en un importante problema sanitario (1–3).

De forma global el CCR en Europa es el tercer tumor en términos de incidencia con más de 1.9 millones de nuevos casos (10%), después del cáncer de mama (11,7%) y el de pulmón (11,4%), y el segundo en mortalidad (935.000 muertes; 9.4% del total de muertes por cáncer) tras el cáncer de pulmón (18,0%) (1) (Figura 1).



**Figura 1:** Número de nuevos casos en el mundo. Ambos sexos. Todas las edades.

Fuente: *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN*. Editada por la autora

En España el CCR es el tumor más frecuentemente diagnosticado con 43.581 nuevos casos el año 2021 y la segunda causa de muerte por tumores con 15.288 fallecimientos registrados en el mismo año (3). En la Región de Murcia, al igual que en España, el CCR supone el tumor con mayor número de casos diagnosticados de forma global al alcanzar los 1.400 en 2021, aunque con una de las tasas de mortalidad más bajas de España (4).

Las tasas de incidencia del CCR varían hasta 10 veces en las distintas regiones del mundo, siendo Australia, Nueva Zelanda, Europa y América del Norte las que presentan las más

altas y África y Asia centro meridional las más bajas (5,6). Estas diferencias geográficas parecen ser atribuibles a las diferencias en la exposición dietética y ambiental, al bajo nivel socioeconómico y a las menores tasas de cribado que se imponen sobre un fondo de susceptibilidad genéticamente determinado (5,6). Con los continuos avances en los países en desarrollo se prevé que la incidencia del CCR en todo el mundo aumente hasta los 2-5 millones de nuevos casos en 2035. La tendencia a la estabilización y disminución tiende a observarse sólo en los países altamente desarrollados (1).

La incidencia para el CCR es mayor en los hombres que en las mujeres, al igual que los adenomas colorrectales que también son más frecuentes en los hombres (6). El diagnóstico de nuevos casos de CCR es mayor después de los 50 años, aunque en los últimos años se ha detectado un aumento en grupos de edad más jóvenes, especialmente en Europa y en Estados Unidos (7).

En cuanto a la localización de las lesiones, la incidencia del CCR izquierdo ha sido más elevada que la de los localizados en el lado derecho. Sin embargo, la incidencia del CCR derecho se ha ido incrementando en los últimos años (6). Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado, en parte, con las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento y con el aumento del cribado con la extirpación de pólipos adenomatosos en el colon distal. Los aspectos relacionados con la calidad de la colonoscopia como preparaciones deficientes del colon derecho, colonoscopias incompletas o configuraciones anatómicas que comprometen la visibilidad pueden interferir en el diagnóstico. La biología también puede diferir entre los CCR del colon derecho y del izquierdo. Los adenomas serrados son más comunes en el lado derecho y suelen ser más planos y difíciles de visualizar y característicamente llevan asociados mutaciones (BRAF V600E) dando lugar a CCR inestables por microsatélites (8).

### **1.1.2) FACTORES DE RIESGO**

Los factores ambientales y genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar CCR. Aunque la susceptibilidad hereditaria es la que mayor riesgo confiere, la mayoría de los CCR son esporádicos y no familiares. Los factores de riesgo establecidos para el CCR se dividen en modificables o no modificables, habiéndose documentado otros factores de riesgo poco frecuentes que también se relacionan con el desarrollo del CCR.

#### **1.1.2.1 Factores de riesgo modificables:**

**-Tabaco:** Es un importante factor de riesgo para el desarrollo de CCR y pólipos colónicos tanto adenomatosos como serrados. El humo del cigarrillo contiene una mezcla de compuestos que pueden llegar fácilmente a la mucosa colorrectal a través del sistema circulatorio o de la ingestión directa e inducir aberraciones genéticas y epigenéticas (9). El riesgo de padecer CCR aumenta con el número de paquetes-años (10).



-Alcohol: El consumo moderado ( $\leq 50$  g/día) y elevado ( $> 50$  g/día) de alcohol aumenta el riesgo de adenomas y CCR. En los consumidores importantes de alcohol el riesgo para presentar adenomas, incluidos los pólipos serrados, es mayor en comparación con los no bebedores (11). Se ha sugerido que el mecanismo por el que resulta tóxico es debido al acetaldehído, un metabolito del etanol que resulta cancerígeno al afectar a la síntesis y reparación del ADN y destruir el folato intracelular necesario para la correcta síntesis y metilación del ADN (12).

-Falta de actividad física/sedentarismo: El CCR, especialmente el de colon, es uno de los pocos cánceres en los que la falta de actividad física se reconoce como un factor de riesgo. No existe una respuesta definitiva sobre la intensidad y la dosis óptimas de actividad física para la prevención de éste. La Sociedad Americana del Cáncer recomienda a los adultos realizar al menos 150 minutos de actividad de intensidad moderada, 75 min de actividad vigorosa o una combinación equivalente de ambas a lo largo de la semana (13). La actividad física podría reducir el riesgo de CCR gracias a sus efectos beneficiosos sobre la motilidad intestinal, el sistema inmunitario, la inflamación y las hormonas implicadas en el metabolismo (14).

-Obesidad y síndrome metabólico: La obesidad se asocia con un riesgo moderadamente aumentado de CCR. Esto se explica por mayores niveles de inflamación crónica debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias por el tejido adiposo. Los pacientes con un elevado perímetro de cintura y un mayor índice cintura-cadera tienen un riesgo aumentado de CCR. La obesidad también se relaciona con el síndrome metabólico el cual se define por un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico caracterizados por obesidad, hipertensión, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia y estados protrombóticos y proinflamatorios. El síndrome metabólico se asocia con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad del CCR en ambos sexos (8).

-Dieta: La carne roja se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR y de adenomas colorrectales. La revisión del World Cancer Research Fund International-Continuous Update Project (WCRF-CUP) concluye que la asociación entre carne roja y riesgo de CCR es significativa (15). La carne roja se asoció con el riesgo de cáncer de colon, pero no con el de recto. El hecho de cocinar a altas temperaturas se ha visto asociado como contribución al riesgo, tal vez por la producción de hidrocarburos poliaromáticos, compuestos nitrosos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización (16). La ingesta de carne procesada también se asoció con un mayor riesgo de CCR.

-Microbioma intestinal: El microbioma (que incluye bacterias, virus, hongos y otros) regula la salud y sus alteraciones pueden contribuir a la enfermedad. Cada vez hay más datos que indican que los cambios en el microbioma intestinal pueden contribuir a que ciertos factores de riesgo ambientales inicien y promuevan el CCR. Los estudios han identificado diferencias en la composición del microbioma intestinal entre los casos de

CCR y los individuos sanos. Además, hay pruebas de que los cambios en el microbioma intestinal se producen durante las primeras etapas de la carcinogénesis colorrectal y pueden utilizarse para identificar a los individuos con riesgo de adenoma colorrectal, la lesión precursora del CCR. Se han asociado varias bacterias con el riesgo de CCR, siendo las más significativas *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* y *Escherichia coli* (17).

#### 1.1.2.2 Factores de riesgo no modificables:

-Edad: El riesgo de CCR aumenta con la edad. La mayoría de los CCR se diagnostican en mayores de 50 años. La edad media al momento del diagnóstico para el cáncer de colon en los hombres es de 68 años y para las mujeres de 72 años. Para el cáncer de recto la edad media al diagnóstico es de 63 años en ambos sexos (18). Sin embargo, se está observando un aumento de la incidencia de CCR en menores de 50 años y especialmente en menores de 40. Las razones que subyacen a este aumento de la incidencia se desconocen (19).

-Factores genéticos: como en el caso de los síndromes hereditarios se explicarán en un apartado específico (1.1.7 Síndromes hereditarios).

-Etnia: La incidencia y mortalidad del CCR es mayor en los afroamericanos. La edad de presentación es más temprana y parece haber una distribución más proximal tanto de los CCR como de los adenomas. No está claro si estas diferencias raciales son biológicas o se deben a las menores tasas de acceso al cribado de esta población (20).

-Sexo: Según el Observatorio Mundial del Cáncer (1), la tasa de incidencia de CCR estandarizada por edad en los hombres es un 45% mayor en comparación con las mujeres (23.6 vs 16.3 por 100.000 personas-año). Además, los hombres tienen un riesgo acumulado de desarrollar CCR un 50% más que las mujeres (2.75 frente a 1.83). En cuanto a los distintos grupos de edad, las tasas de incidencia de CCR por debajo de los 50 años son muy bajas y no existe una clara disparidad de sexos. En todos los grupos de edad por encima de los 50 años, las mujeres tienen tasas de incidencia más bajas que los hombres de la misma edad. Las tasas de mortalidad por CCR también son más elevadas en los hombres que en las mujeres. Existen diferencias de sexo en cuanto al tipo de tumor que se diagnostica, dándose los tumores de colon derecho predominantemente en las mujeres (21).

-Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) de colon tienen un riesgo incrementado de CCR atribuible al efecto carcinogénico de la inflamación mucosa crónica y a otros factores de riesgo individual. Este riesgo aumenta en relación con la duración y extensión de la EII, siendo la probabilidad acumulada a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico del 2.8% y 18% respectivamente. La prevalencia es mayor en pacientes con pancolitis y menor en las

colitis que afectan al hemicolon izquierdo. En pacientes con proctitis el riesgo es mínimo o inexistente. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria concomitante y la presencia de historia familiar de esta neoplasia presentan un riesgo incrementado de CCR (22,23).

#### 1.2.2.3 Factores de riesgo inusuales:

-Acromegalia: Tanto los adenomas colónicos como el CCR se producen con mayor frecuencia en la acromegalia especialmente en aquellos con la enfermedad no controlada (24).

-Fibrosis quística: Los pacientes con fibrosis quística tienen un riesgo elevado de padecer CCR y este riesgo aumenta tras el trasplante pulmonar (25).

-Trasplante renal: El trasplante renal, en asociación con la inmunosupresión a largo plazo, se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR (26).

-Radiación abdominopélvica: Los pacientes que recibieron radiación abdominopélvica en la infancia tienen un riesgo significativamente mayor de padecer neoplasias gastrointestinales posteriores, la mayoría de ellas CCR. En este grupo se recomienda una vigilancia específica con colonoscopia (27). Los antecedentes de radioterapia para el cáncer de próstata se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de recto, sin embargo no se recomienda actualmente una mayor vigilancia en este grupo.

-Ureterosigmoidostomía: Aumenta el riesgo de CCR con una incidencia del 2-15%. A los pacientes que se les ha practicado esta cirugía deben someterse a una colonoscopia anual a partir de los 3-10 años del postoperatorio (28).

### **1.1.3) FACTORES PROTECTORES**

Se han informado de un gran número de factores que se asocian con un menor riesgo de CCR. Se detallan los siguientes:

- Fibra y cereales integrales: La revisión del WCRF-CUP (15) muestra que la ingesta de fibra se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de colon, pero no del cáncer de recto. El mecanismo por el cual la fibra es un factor protector frente al CCR es a consecuencia de aumentar el volumen de las heces, diluir los carcinógenos fecales y disminuir el tiempo de tránsito, reduciendo así el contacto entre los carcinógenos y el revestimiento de la mucosa colorrectal. Además, la fermentación bacteriana de la fibra da lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta que pueden tener efectos protectores (29).

-Productos lácteos: Se han asociado con la protección frente al CCR debido a su alto contenido en calcio (30); sin embargo, algunos productos lácteos, tales como el queso y la nata, tienen un alto contenido de grasa, lo que puede contrarrestar su efecto protector. La actualización de la revisión del WCRF-CUP (15) muestra que una mayor ingesta de productos lácteos se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de colon pero no de recto.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Estos fármacos, incluido el ácido acetilsalicílico (AAS), inhiben la carcinogénesis colorrectal. El AAS fue eficaz en la prevención de la reaparición de adenomas tras 3-4 años de la polipectomía. La dosis y la duración óptimas del uso de AAS para la prevención del CCR siguen sin ser concluyentes. Se recomienda el uso de AAS a dosis bajas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y del CCR en la población adulta entre 50 y 59 años con un riesgo de enfermedad cardiovascular superior al 10%, esperanza de vida superior a 10 años y que acepte tomar AAS a dosis bajas durante un período de al menos 10 años. En cambio, no se recomienda el uso preventivo de AAS en la población menor de 50 años ni en la mayor de 70 años (31).

-Suplementos de calcio y vitamina D: El consumo de suplementos de calcio ha demostrado un efecto protector frente al desarrollo de adenomas colorrectales y en concreto para los adenomas de alto riesgo. La vitamina D y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión del CCR. Se ha descrito el CCR como el tipo de cáncer con un mayor riesgo asociado a un déficit de vitamina D. Se debe garantizar la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en la dieta, aunque no se recomienda su ingesta en forma de suplementos (32).

-Folato y ácido fólico: No se ha demostrado que la ingesta de suplementos de ácido fólico tenga un efecto significativo sobre el riesgo de CCR. Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre la ingesta de folatos y reducción del riesgo de CCR. Se recomienda la ingesta adecuada de folato, pero no de suplementos para la prevención del CCR (33).

-Vitamina B6 (piridoxina): Los datos disponibles sugieren una modesta asociación entre una mayor ingesta de vitamina B6 y un menor riesgo de CCR. Aunque se recomienda su ingesta adecuada no se deben administrar en forma de suplementos para la prevención del CCR (34).

-Magnesio: Se encontró una asociación inversa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de CCR en las mujeres, tanto para el cáncer de colon como para el de recto (35).

-Metformina: En los pacientes diabéticos, el uso de metformina se asocia con un menor riesgo de CCR en comparación con los diabéticos que no la toman (36).

-Consumo de pescado: El consumo de ácidos grasos omega 3 (principalmente en forma de aceite de pescado) se ha asociado a una menor incidencia de neoplasia colorrectal

en algunos estudios observacionales, aunque los datos son contradictorios (37). En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (Vitamina D y Omega 3), la suplementación con ácidos grasos omega 3 marinos (1 g/día) no redujo significativamente el riesgo de precursores de CCR en la población general (38).

-Consumo de café: Se han encontrado pruebas contradictorias sobre la relación entre el consumo de café y el riesgo de CCR. Existen varios estudios que informan de una relación entre las altas tasas de consumo de café y un menor riesgo de CCR (39). Sin embargo, los datos de otros estudios no apoyan esta conclusión (40).

-Terapia hormonal sustitutiva (THS): La THS (tanto el estrógeno combinado más progestina como el estrógeno solo) se ha relacionado con un menor riesgo de CCR (41), aunque los datos son más consistentes para el uso del combinado con progesterona (42). La THS disminuye la incidencia del CCR pero no la mortalidad (43). La THS no se recomienda para la quimioprevención del cáncer de colon en las mujeres debido a los riesgos asociados a largo plazo de dicha terapia. También se ha demostrado un efecto protector de los anticonceptivos orales en las mujeres premenopáusicas, donde el uso de éstos se asoció con una incidencia significativamente menor de CCR (44).

-Estatinas: Se asocian con un efecto protector en varios tipos de cáncer, incluido el de colon, pero en general los datos son contradictorios, por lo que no hay una recomendación clara sobre éstas (45).

-Bifosfonatos: El uso de bifosfonatos a largo plazo se asoció a un menor riesgo de CCR en algunos estudios, pero no se confirmó en estudios posteriores (46,47).

-Inhibidores de la angiotensina II: La angiotensina II está implicada en la promoción y el desarrollo del cáncer, y existe una relación entre la inhibición de la angiotensina II y la reducción del crecimiento de las células de cáncer de colon. Esto se ha objetivado en varios estudios y es más evidente en quienes reciben tratamiento a largo plazo y con dosis diarias elevadas, pero ningún ensayo de intervención ha confirmado hasta ahora dicho efecto (48).

#### **1.1.4) PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Los pacientes con CCR pueden presentarse de tres maneras:

- Síntomas y/o signos sospechosos.
- Individuos asintomáticos diagnosticados por el programa de cribado rutinario.
- Debut con obstrucción intestinal, perforación o hemorragia digestiva.

La mayoría de los pacientes con CCR en fase inicial no presentan síntomas y son diagnosticados gracias al cribado. Aunque la creciente aceptación del cribado del CCR

ha hecho que se diagnostiquen más casos en una fase asintomática, la mayoría de los CCR (entre el 70% y el 90%) (49,50) se diagnostican tras la aparición de síntomas. Los síntomas del CCR suelen deberse al crecimiento del tumor en el lumen o en las estructuras adyacentes y, en consecuencia, la presentación de síntomas suele reflejar un CCR relativamente avanzado.

Los síntomas o signos típicos asociados con el CCR incluyen hematoquecia o melenas, dolor abdominal, anemia ferropénica no explicada y/o un cambio en el hábito intestinal. Otros síntomas menos comunes son la distensión abdominal y/o las náuseas y los vómitos, que pueden ser indicadores de obstrucción (51).

Estos síntomas pueden diferir según la localización y el tamaño del tumor. Los pacientes con lesiones en el lado izquierdo suelen presentar sangre roja brillante en las heces, mientras que las lesiones más proximales provocan una hemorragia oculta que da lugar a una anemia por déficit de hierro. El cambio en el hábito intestinal se verá afectado por la localización del tumor. Los pacientes pueden referir cambios en el calibre, la frecuencia y la consistencia de sus heces, siendo estos más notables en las lesiones del colon izquierdo, las cuales tienen más probabilidades de causar un estrechamiento de la luz del colon e impedir el paso de las heces sólidas. En el colon proximal, al ser la luz colónica más amplia y las heces más líquidas, las alteraciones de las heces suelen coincidir con lesiones muy grandes, exofíticas o avanzadas, o con cánceres que obstruyen la válvula ileocecal (52,53).

En un estudio retrospectivo amplio los síntomas de presentación en los pacientes que finalmente fueron diagnosticados de CCR fueron (54):

- Cambio en el hábito intestinal: el síntoma más común (74%).
- Hemorragia digestiva y cambio en el hábito intestinal: combinación de síntomas más común (51% de todos los cánceres).
- Masa rectal (24.5%) o masa abdominal (12.5%).
- Anemia ferropénica (9.6%).
- Dolor abdominal como único síntoma: síntoma más infrecuente (3.8%).

Aproximadamente entre el 20-25% de los CCR presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico; por lo tanto, también es fundamental evaluar a estos pacientes en busca de signos y síntomas asociados a la enfermedad metastásica como pérdida de peso involuntaria, caquexia, debilidad y anorexia (52).

### **1.1.5) ETIOPATOGENIA**

El CCR se desarrolla a través de un proceso de múltiples pasos que implica una serie de cambios histológicos, morfológicos y genéticos que se acumulan a lo largo del tiempo, lo que conduce a la transformación de la mucosa colónica normal en cáncer invasivo. Se inicia a partir de cambios focales en pólipos benignos y precancerosos. Las células en división de estos pólipos pueden acumular suficientes cambios genéticos adquiriendo la capacidad de invadir la pared intestinal, y eventualmente pueden alterarse más y diseminarse a los ganglios linfáticos locales y finalmente a órganos distantes (55).

Se cree que la mayoría de los CCR surgen de adenomas (pólipos adenomatosos) que se vuelven displásicos (secuencia adenoma-carcinoma).

Sin embargo, pruebas más recientes apoyan cada vez más la existencia de una vía alternativa para la carcinogénesis colorrectal a través de los pólipos serrados, estimándose que presentan un tiempo más acelerado de evolución hacia la malignidad (41).

Se han descrito tres vías moleculares de carcinogénesis: la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de los microsatélites y la serrada. Las vías de carcinogénesis no son mutuamente excluyentes, y aunque existen solapamientos entre ellas siempre habrá una vía dominante.

-Vía de la inestabilidad cromosómica: Conocida como vía supresora, es el mecanismo que más comúnmente ocurre en el CCR esporádico (65-70%). Se trata de un modelo secuencial de mutaciones que pueden dar lugar a la activación de vías que promueven el crecimiento (proto-oncogenes) o a la disminución de la actividad de los genes supresores de tumores. Estos tumores pueden ser heredados (como en el caso de la poliposis adenomatosa familiar) o esporádicos, y se caracterizan por graves anomalías cromosómicas que incluyen deleciones, inserciones y pérdidas de heterocigosidad.

-Vía de la inestabilidad de microsatélites (IMS): Conocida como la vía mutadora, está presente en el 15% de los CCR esporádicos y en el síndrome de Lynch. Es causada por una alteración del sistema de reparación de errores durante la replicación del ADN, controlado por los genes MMR (*mismatch repair*), principalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Los tumores desarrollados por esta vía presentan cientos de mutaciones en secuencias altamente repetitivas denominadas microsatélites (41).

-Vía serrada o fenotipo metilador: Es el segundo mecanismo genético más común relacionado con el CCR esporádico (15%) y se caracteriza por la metilación de regiones ricas en citosina y guanina, denominadas islas CpG. Estas zonas se encuentran desmetiladas si los genes están expresados. La metilación de las islas CpG provoca un silenciamiento epigenético del gen en cuestión. La inactivación

transcripcional de genes supresores de tumores es un importante mecanismo de carcinogénesis. Los tumores que surgen por esta vía son mayoritariamente por mutaciones del gen BRAF y por la metilación del promotor de MLH1, produciendo los casos de CCR esporádicos con IMS. (56).

### **1.1.6) HISTOLOGÍA**

Más del 95% de los adenocarcinomas del colon surgen de pólipos. Estos pólipos son crecimientos localizados o agregados de células anormales dentro de la mucosa intestinal que sobresalen a la luz colónica.

#### **1.1.6.1. Pólipos:**

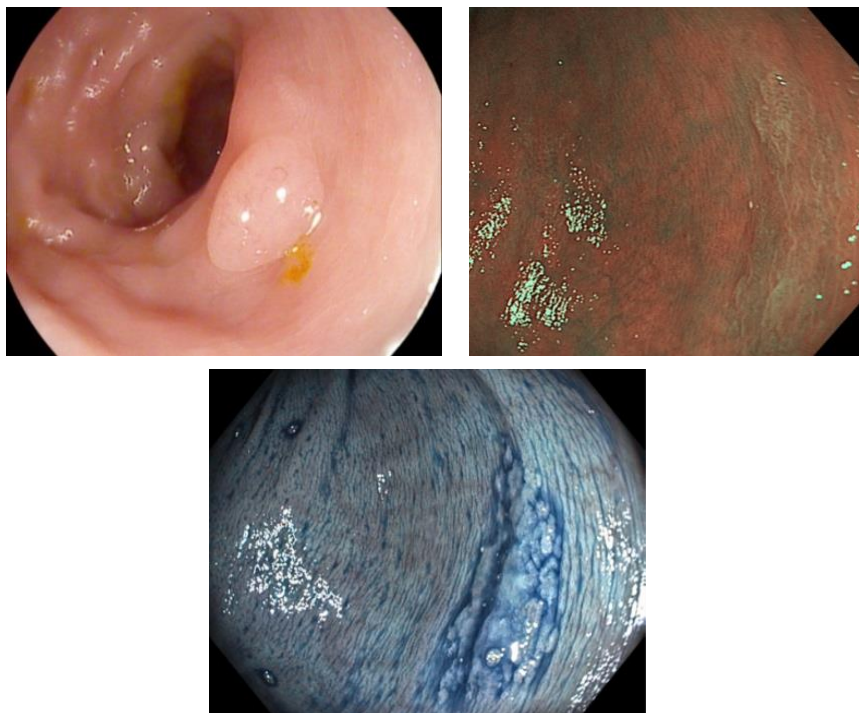
Los pólipos pueden originarse en la submucosa como los lipomas, carcinoides o agregados linfoides. Sin embargo, lo más frecuente es que surjan de la mucosa, clasificándose en adenomatosos (tubulares, vellosos y tubulovellosos), serrados (sésiles o tradicionales) o no neoplásicos (inflamatorios y hamartomatosos).

- **Pólipos inflamatorios:** Son proyecciones intraluminales no neoplásicas de la mucosa, formadas por componente estromal, epitelial y células inflamatorias. En este grupo se incluyen los pseudopólipos inflamatorios y los pólipos inflamatorios tipo prolapso.
  - **Pseudopólipos inflamatorios:** Son el resultado de la ulceración y regeneración de la mucosa que se produce en respuesta a una inflamación localizada o difusa como en la CU o EC. Aunque estas lesiones no sufren transformación neoplásica pueden estar asociados a displasia circundante en pacientes con EII.
  - **Pólipos inflamatorios tipo prolapso:** Son el resultado de la tracción, la distorsión y la torsión de la mucosa causadas por un traumatismo inducido por el peristaltismo. Esto da lugar a una isquemia localizada y a una fibrosis de la lámina propia. Un ejemplo de este tipo de lesión son los pólipos asociados a la enfermedad diverticular.
- **Pólipos hamartomatosos:** Están compuestos por tejido epitelial y estromal. Son pediculados, de color rojo cereza y pueden ser solitarios como el Pólipo Juvenil, pero eventualmente podrían formar parte de síndromes de poliposis hamartomatosas como los pólipos de Peutz-Jeghers. Son benignos pero en el contexto de las poliposis tienen riesgo de malignización (57).
- **Pólipos serrados:** Deben este nombre por su patrón histológico de “dientes de sierra” de la superficie del pólipo y el epitelio de las criptas. Son un grupo heterogéneo de pólipos con potencial maligno variable. Incluyen los pólipos



hiperplásicos, los adenomas serrados tradicionales y los pólipos serrados sésiles (Figura 2).

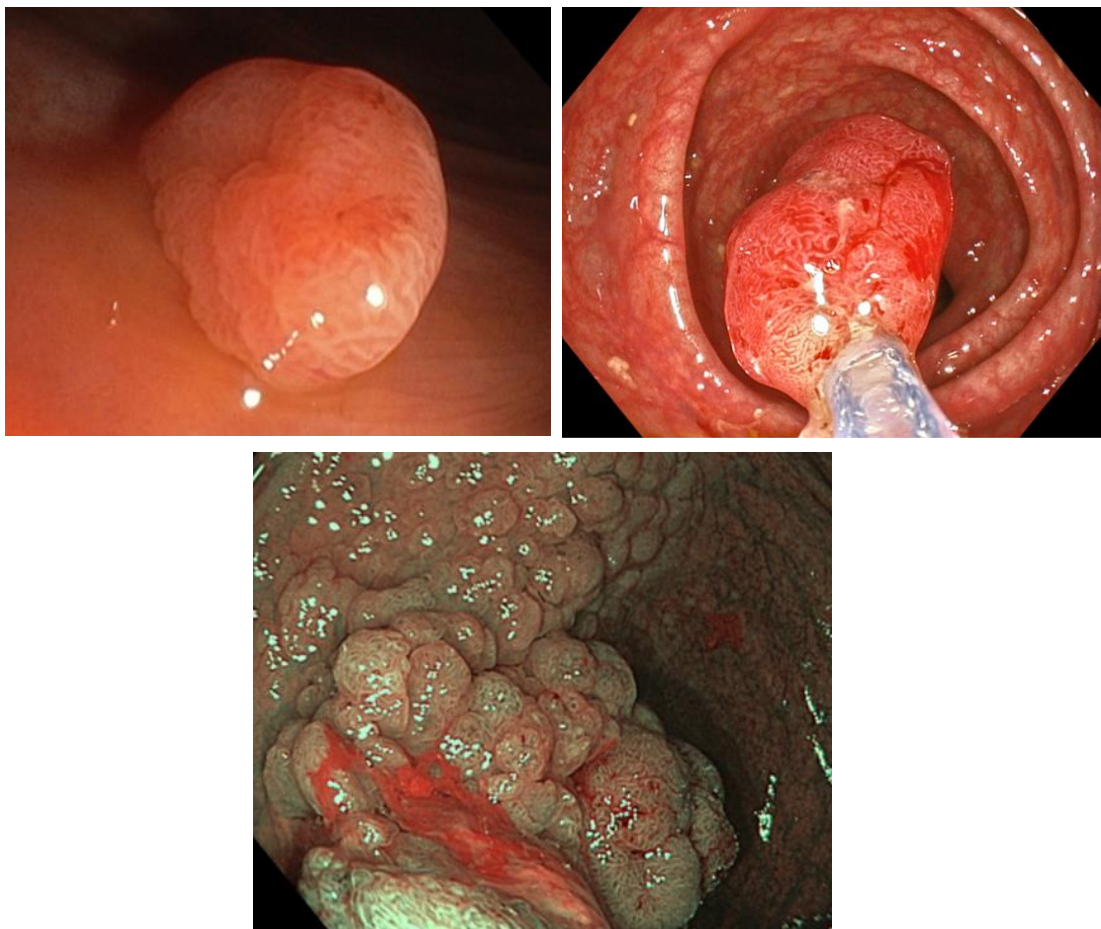
- *Pólipos Hiperplásicos (PH)*: Son el subtipo de lesión serrada más común. predominan en el colon distal y usualmente son menores de 5mm. Estas lesiones no parecen aumentar el riesgo de CCR (58).
- *Pólipo serrado sésil (PSS)*: Son los más relevantes entre las lesiones serradas, no sólo por su potencial maligno sino también por su difícil detección. Normalmente están ubicados en el colon derecho. Se asocian con el sexo femenino y un mayor número de pólipos en el examen endoscópico. Presentan frecuentemente displasia (59).
- *Adenoma serrado tradicional (AST)*: Son las lesiones de tipo serrado menos frecuentes. Presentan riesgo de transformación maligna y se ubican normalmente en el colon distal (60).



**Figura 2:** Pólipo hiperplásico y serrado sésil. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

- *Pólipos Adenomatosos*: Pueden clasificarse según su configuración estructural en tubulares, vellosos y tubulovellosos (61) (Figura 3):

- *Adenoma tubular*: Este es el subtipo histológico más común, constituyendo más del 80% de los adenomas colónicos. Tiene el aspecto histológico de glándulas tubulares ramificadas. Para ser clasificado en este grupo el adenoma debe tener un componente tubular de al menos el 75%. Generalmente albergan menos atipias que los adenomas vellosos aunque el grado de atipia es variable.
- *Adenoma velloso*: Representan entre el 5-15% de los adenomas. Tienen proyecciones largas en forma de dedo en la microscopía. En comparación con los adenomas tubulares, es más probable que tengan atipia severa o displasia. Para ser incluido en este grupo el adenoma debe tener un componente velloso de al menos el 75%.
- *Adenoma túbulo-velloso*: Aproximadamente el 5-15% de los adenomas. Los adenomas con un 25 a 75% de características vellosas se consideran tubulovellosos.



**Figura 3:** Adenoma tubular, tubulovellosos y velloso de izquierda a derecha. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Por definición en todos los adenomas existe algún grado de displasia. Histológicamente el diagnóstico de displasia se basa en la identificación de atipia arquitectural y atipia citológica, es decir, en las células epiteliales que tapizan las criptas. Según el grado de displasia se clasifican:

- Displasia de bajo grado: Cambios de leves a moderados.
- Displasia de alto grado (severa): Incluido en displasia de alto grado se diferencia el carcinoma intraepitelial y el insitu. El carcinoma intraepitelial representa un paso intermedio en la progresión de una displasia de alto grado a un cáncer. El término se aplica a las lesiones que se limitan a la capa epitelial de las criptas y carecen de invasión a través de la membrana basal hacia la lámina propia. Como no hay vasos linfáticos en la lámina propia, las lesiones con displasia de alto grado no se asocian a metástasis. En el carcinoma in situ (Tis), o adenocarcinoma intramucoso, las células cancerosas invaden la lámina propia y pueden afectar a muscular de la mucosa pero no la penetran (62).

El riesgo de malignización de los adenomas depende del tamaño, el grado de displasia y el tipo de arquitectura. Los adenomas con displasia de alto grado tienen un riesgo de malignización un 27% mayor a los de bajo grado. De igual manera la arquitectura vellosa confiere mayor riesgo que la tubular. Por ello se considera adenoma avanzado a aquel que presenta histología vellosa, displasia de alto grado o un tamaño mayor o igual a 10mm (63).

#### 1.1.6.2. Carcinoma:

La mayoría de los CCR (>90%) son adenocarcinomas, una neoplasia maligna que se desarrolla a partir de células epiteliales glandulares del colon y el recto. El adenocarcinoma invasivo se extiende a través de la muscularis mucosa hacia la submucosa y más allá.

El grado histológico de diferenciación tiene en cuenta el grado de existencia de glándulas bien formadas. La formación de glándulas siempre está presente en mayor o menor grado en los tumores bien y moderadamente diferenciados. Por el contrario, los adenocarcinomas poco diferenciados o indiferenciados no forman estructuras glandulares bien definidas, y consisten predominantemente en láminas o cordones sólidos de células infiltrantes, a menudo con marcada atipia celular, pleomorfismo y una alta tasa mitótica.

El College of American Pathologists (CAP) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) especifican el uso de un sistema de clasificación de cuatro niveles para el CCR en función del grado de diferenciación (64,65):

- Grado 1: Bien diferenciado (>95% de formación de glándulas).
- Grado 2: Moderadamente diferenciado (50-95% de formación de glándulas).
- Grado 3: Poco diferenciado (<50 %de formación de glándulas).
- Grado 4: Indiferenciado (sin formación de glándulas o mucina; sin diferenciación escamosa neuroendocrina).

En la más reciente edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Digestivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda el uso de un sistema de dos niveles, que agrupa los bien y moderadamente diferenciados en grado bajo, y los mal diferenciados en grado alto. Esto simplifica la clasificación preservando el poder pronóstico del grado tumoral (66).

La OMS define diferentes subtipos de CCR en función de su aspecto histopatológico:

- Adenocarcinoma usual: Es el tipo de tumor más común, siendo la mayoría moderadamente diferenciados, con formaciones glandulares y carecen de características histológicas específicas (67).
- Carcinoma mucinoso: Representa aproximadamente del 11% al 17% de todos los CCR. Es un subtipo de adenocarcinoma que segrega mucina extracelular. Cuando la producción de moco se produce en más del 50% de la masa tumoral se designa como carcinoma mucinoso. La mucina extracelular no confinada dentro de las glándulas tumorales puede facilitar la disección y penetración del tumor a través de la pared colónica. Tienen una predilección por el lado derecho del colon, están asociados a la IMS y pueden tener una mala respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante y adyuvante, sobre todo los tumores rectales (68,69). El pronóstico de los tumores mucinosos es algo controvertido, se consideró inicialmente un marcador pronóstico negativo; sin embargo, cuando se corrigió por el estadio del tumor no se observaron diferencias en las tasas de supervivencia entre los tumores glandulares y mucinosos.
- Carcinoma de células en anillo de sello: Representan entre el 1 y el 2% de todos los CCR. Se caracterizan por la proliferación de células en anillo de sello con depósitos de mucina intracelular que desplaza el núcleo hacia la periferia ( $\geq 50\%$  del tumor está formado por células de este tipo). Se diagnostican generalmente en pacientes jóvenes, y se ha observado una asociación con el colon derecho y el estado IMS en hasta el 40% de los casos (70). Es una variante agresiva con propensión a una extensa diseminación intramural y carcinomatosis peritoneal (71).

- Carcinomas adenoescamosos: Son poco frecuentes representando entre el 0.05% y el 0.2% de todos los CCR. Se caracterizan por tener áreas de diferenciación escamosa. Suelen localizarse en el colon distal y se asocian a una mayor mortalidad en comparación con el adenocarcinoma (72).
- Carcinoma medular: Son poco diferenciados y se caracterizan por no ser formadores de glándulas. Son más prevalentes en el colon derecho y están fuertemente asociados a IMS (hasta en el 60% de los casos, incluidos los que surgen en el marco del síndrome de Lynch) (73) y a mutaciones BRAF (en aproximadamente el 85% de los casos). La diferenciación medular se considera un marcador de pronóstico favorable en el CCR y suele asociarse a la falta de positividad ganglionar o de invasión extramural. La infiltración linfocítica en los carcinomas medulares promueve una respuesta inflamatoria antitumoral que evita la diseminación del tumor y la aparición de micrometástasis (67).

### **1.1.7) SÍNDROMES HEREDITARIOS**

La mayor parte de los CCR corresponden a formas esporádicas (70%), aconteciendo habitualmente en población de riesgo medio (varones y mujeres mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares para esta neoplasia) (74).

Pero en una pequeña proporción (3-5%) se desarrolla en el contexto de formas hereditarias cuya causa genética está bien establecida (principalmente poliposis colorrectales y síndrome de Lynch), lo que permite efectuar un diagnóstico presintomático en los familiares de riesgo.

Una proporción aún menor (< 1%) está constituida por tumores que se desarrollan en pacientes con EII de larga evolución.

Otro 25-30% de los pacientes con CCR pueden tener antecedentes familiares de CCR aunque sin llegar a cumplirlos criterios diagnósticos de las formas hereditarias, denominándose este grupo CCR familiar (74,75).

#### **1.1.7.1 CCR no asociado a poliposis:**

- Síndrome de Lynch:

También conocido como CCR hereditario no polipósico constituye la causa más frecuente de CCR hereditario, representando el 1-3% de todos los CCR. Presenta una herencia autosómica dominante (AD) y se produce por una disfunción en los sistemas de reparación del ADN.

Está causado por la presencia de una mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM (75). Las mutaciones en MLH1 y MSH2 representan el 70% de los casos; MSH6 causan hasta el 14% y las mutaciones en PMS2 contribuyen a <15% de los casos.

Se caracteriza por la aparición temprana (habitualmente antes de los 50 años de edad) del CCR, con predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar lesiones colorrectales sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de origen extracolónico (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado, sistema nervioso central y cutáneo).

Desde un punto de vista anatomopatológico, el CCR se caracteriza por poseer una histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like (76).

#### 1.1.7.2 CCR asociado a poliposis:

- *Poliposis adenomatosa familiar y variantes:*

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada [PAFa]) representan menos del 1% de todos los CCR. La PAF es una enfermedad AD que se presenta clínicamente con cientos o miles de pólipos adenomatosos distribuidos por todo el colon y recto. Está causada por mutaciones en la línea germinal del gen de la *poliposis adenomatosa coli* (APC), que se encuentra en el cromosoma 5. El mismo gen está implicado en la PAFa pero los lugares de las mutaciones del gen APC son diferentes.

En la PAF clásica los pólipos suelen desarrollarse en los primeros años de la adolescencia y el riesgo de cáncer de colon a lo largo de la vida alcanza hasta el 100% si no se realiza una colectomía. Además, existe un riesgo potencial de cánceres extracolónicos, incluyendo el de duodeno, estómago, páncreas, tiroides, osteomas, hepatoblastomas y tumores desmoides (77).

La combinación de poliposis colorrectal con manifestaciones extraintestinales (tumores de partes blandas, osteomas, dientes supernumerarios, pólipos gástricos de las glándulas fúndicas, angiofibromas nasofaríngeos juveniles e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina) se conoce como síndrome de Gardner (78). El síndrome de Turcot es la variante de la PAF asociada a tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas (79).

La PAFa es una forma más leve de la enfermedad que confiere un mayor riesgo de desarrollo de CCR aunque menor que en la forma clásica. Los pacientes con PAFa generalmente presentan un menor número de pólipos, entre 10 y 100 adenomas a

lo largo de su vida. La PAFa tiende a presentarse más tarde (después de los 25 años) y puede presentar predominantemente poliposis en el colon proximal o en todo el colon (80,81).

- Poliposis asociada al gen MUTYH:

Forma de poliposis adenomatosa con patrón recesivo debida a mutaciones bialélicas en el gen MUTYH. Se comporta como la PAFa en la mayoría de los casos. Son las responsables del 30 % de las formas de poliposis adenomatosa atenuadas, en las que el análisis genético de APC resulta negativo. En el 7.5-12.5% de los casos pueden comportarse como una poliposis clásica APC negativa, y hasta un 30 % de los casos desarrollan CCR en ausencia de un fenotipo de poliposis colorrectal (82,83).

- Poliposis hamartomatosa:

- Síndrome de Peutz-Jeghers: Síndrome AD debido a mutaciones en la línea germinal en el gen STK11 caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, hiperpigmentación mucocutánea y un mayor riesgo de cáncer gastrointestinal y no gastrointestinal (colon, páncreas, estómago, mama, ovario y testículos) (84).
- Poliposis juvenil: Enfermedad hereditaria AD con penetrancia variable como resultado de mutaciones en los genes SMAD4 o BMPR1A. Se caracteriza por múltiples pólipos hamartomatosos en todo el tracto gastrointestinal y un mayor riesgo de padecer CCR, gástrico y duodenal. La clínica se suele presentar en la segunda década de la vida, siendo la forma de presentación más frecuente la rectorragia. Otros síntomas son el dolor abdominal debido a la obstrucción por intususcepción, la diarrea debida a la enteropatía con pérdida de proteínas y el prolapso rectal de los pólipos (85).
- Síndrome de Cowden: enfermedad con herencia AD asociadas a la mutación del gen PTEN. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos de tipo hamartoma, lesiones cutáneas y riesgo incrementado de varios tumores, siendo los más frecuentes los de mama, tiroides, endometrio, riñón, melanoma y el CCR (86).

- Poliposis serrada (SPS):

Se trata del síndrome polipósico más frecuente en la actualidad. La mutación en el gen RNF43 es el que más se relaciona con el SPS, pero sigue siendo muy infrecuente.

Se presenta con múltiples pólipos serrados o de gran tamaño, lo que se asocia a un alto riesgo de CCR (87).

### **1.1.8) CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR**

En el CCR familiar existe agregación familiar sin un patrón de herencia definido como en los síndromes hereditarios descritos anteriormente. Representan el 25-30% de todos los CCR.

Los antecedentes familiares de CCR pueden aumentar el riesgo de desarrollar éste. El CCR familiar es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales, siendo para la mayoría de las personas los factores del estilo de vida los que más influyen (88). Para una pequeña proporción de individuos la predisposición genética es el factor de riesgo dominante, y en ello influye el número de familiares afectos, el grado de parentesco y la edad al diagnóstico, lo cual marca la pauta de seguimiento en estos casos.

Se ha informado de dos subgrupos que tienen un riesgo de CCR lo suficientemente alto como para ser incluidos dentro del término "riesgo familiar de CCR": los individuos que tienen  $\geq 1$  familiar de primer grado con CCR diagnosticado a una edad  $< 50$  años; y los que tienen  $\geq 2$  familiares de primer grado con CCR. El cribado basado en la colonoscopia a partir de los 40 años se propone como la recomendación más aceptada para estos individuos (89). Según los hallazgos de la colonoscopia basal se puede proponer un intervalo de vigilancia de 5 años tras una colonoscopia normal. Cuando se detectan lesiones avanzadas se recomienda seguir las pautas de vigilancia tras la polipectomía para la población de riesgo medio. La colonoscopia es el método preferido para el cribado de individuos con riesgo familiar de CCR.

### **1.1.9) ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL**

La pared del colon y recto está formada por capas de tejido especializado, que son del interior al exterior:

- **Mucosa** (revestimiento interno): Incluye una capa subyacente de tejido conjuntivo laxo denominada lámina propia y una capa muscular delgada (*muscularis mucosae*).
- **Submucosa**: Capa de tejido conjuntivo laxo, con vasos sanguíneos, linfáticos y ramificaciones nerviosas.
- **Muscularis propia**: Capa muscular gruesa, constituida por dos capas de músculo, una interior y otra exterior. Son las responsables del peristaltismo.



- Subserosa y Serosa: Capas delgadas y externas de tejido conectivo, que cubren la mayor parte del colon, pero no el recto.

Tras el diagnóstico de CCR la estadificación es esencial para determinar la extensión local y a distancia de la enfermedad, lo que a su vez proporciona un marco para determinar el pronóstico y el tratamiento. El sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) (8ª edición, 2017), es el sistema de estadificación preferido para el CCR (62,90) (Figura 4).

- Estadificación del tumor (T): Se ha demostrado que el tamaño del CCR influye independiente y negativamente en la supervivencia (91,92). En múltiples estudios poblacionales un estadio T más alto se asocia con una peor supervivencia global (SG) a los 5 años (T3: 87.5% vs T4: 71.5%). Un estadio T más alto también se correlaciona con una peor supervivencia libre de enfermedad y recaída (93), y una mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia (94).
- Estadificación de ganglios linfáticos (N): La afectación de los ganglios linfáticos regionales se considera el segundo factor predictivo más importante del resultado en el CCR después de la diseminación metastásica a distancia (92,95). Se asocia al estadio T y al grado histológico del tumor primario. La SG a cinco años en pacientes con ganglios positivos oscila entre el 30-60%, en comparación con el 70-90% en pacientes con ganglios negativos (96). Las tasas de recurrencia en los pacientes con CCR con ganglios positivos se sitúan en torno al 30-35% y la mayoría de las recurrencias se producen en los tres primeros años tras la resección quirúrgica (97). Un mayor número de ganglios linfáticos afectados se asocia a peor pronóstico, por ello la clasificación TNM del AJCC-UICC estratifica la afectación ganglionar según el número de ganglios linfáticos afectados (62). La afectación ganglionar es una indicación de terapia adyuvante para reducir el riesgo de metástasis a distancia, disminuyendo ésta la mortalidad en un 10-20% y el riesgo de recurrencia en un 40% (97,98).
- Estadificación de metástasis a distancia (M): La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (estadio IV) sigue siendo el factor más importante para predecir el pronóstico y el resultado. Entre el 35 y el 50% de los pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, lo que confiere una SG a 5 años inferior al 10% (62). La quimioterapia se utiliza principalmente con intención paliativa y aumenta la mediana de supervivencia de 5 a 18 meses (99). El sitio más común de diseminación a distancia es el hígado debido al drenaje venoso portal del del tracto intestinal, seguido de los pulmones y huesos. Los tumores rectales distales inicialmente pueden metastatizar en los pulmones ya que las venas rectales inferiores drenan directamente en la vena

cava inferior en lugar del sistema venoso portal (100). En el sistema de clasificación actual se ha introducido el estadio M1c para reflejar la carcinomatosis peritoneal como un factor de mal pronóstico.

## CLASIFICACIÓN TNM DEL CCR 8ª edición AJCC-UICC

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres† to adjacent organ or structure
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor directly invades* or adheres† to adjacent organs or structures

\* Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

† Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring $\geq 0.2$ mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
N1a	One regional lymph node is positive
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subserosa</li> <li>▪ Mesentery</li> <li>▪ Nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues</li> </ul>
N2	Four or more regional nodes are positive
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis by imaging, etc; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

**Figura 4:** Clasificación TNM del CCR. Fuente Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate 2022

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

**Figura 4 (Continuación):** Clasificación TNM del CCR. Fuente Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate 2022.

## **1.1.10) TRATAMIENTO**

### **1.1.10.1 Tratamiento quirúrgico:**

Aproximadamente el 80% de los cánceres se localizan en la pared del colon y/o en los ganglios regionales, siendo la cirugía el tratamiento de elección. El objetivo de la cirugía para el cáncer invasivo es la extirpación del segmento cólico afecto por la neoplasia con un margen amplio de unos 4-5cm de intestino sano en cada uno de los extremos y los ganglios linfáticos regionales. Un tema aún controvertido es la extensión de la linfadenectomía porque no hay pruebas que demuestren el impacto beneficioso de una disección extensa frente a una más limitada en el resultado oncológico y podría aumentar la morbilidad (101).

La laparoscopia se ha convertido en la técnica estándar para el cáncer de colon en muchos países del mundo, con beneficios probados a corto plazo en diferentes estudios. La cirugía del cáncer de recto es más compleja debido a la accesibilidad y a la propia anatomía de la pelvis. La escisión mesorrectal total es el enfoque oncológico estándar para el cáncer de recto y la extensión de la resección depende además de la afectación del complejo del esfínter y otras estructuras circundantes. En el cáncer de recto el papel de la laparoscopia convencional sigue siendo objeto de debate (102).

El restablecimiento de la continuidad intestinal mediante una anastomosis primaria puede lograrse en la mayoría de los pacientes sometidos a una colectomía sin

complicaciones. Sin embargo, puede ser necesaria una colostomía o ileostomía de desviación proximal temporal en casos de peritonitis difusa o perforación libre si el paciente es médicamente inestable o, a veces, para un cáncer de colon izquierdo obstructivo aunque esto es controvertido.

#### 1.1.10.2 Tratamiento endoscópico:

El papel de la resección endoscópica en el tratamiento del CCR temprano ha ido definiéndose en los últimos años. Se considera cáncer invasivo pT1 cuando la lesión sobrepasa la *muscularis mucosae* y se extiende a la submucosa sin alcanzar la muscular propia (103). En estos casos el tratamiento endoscópico puede ser el definitivo siempre que se cumplan los siguientes criterios de buen pronóstico (104):

- Extirpación en bloque.
- Grado de diferenciación: Bueno/moderado.
- Ausencia de invasión linfática o vascular.
- Distancia al margen de resección  $\geq 1$  mm del carcinoma.
- Ausencia de budding (nidios tumorales).
- Grado de infiltración de la submucosa: En pólipos planos y sésiles, infiltración de la submucosa  $\leq 1$  mm. En pólipos pediculados, clasificación de Haggitt 1 ó 2, o con infiltración de la submucosa  $< 3$  mm.

Si se cumplen los criterios de buen pronóstico no es necesaria la intervención quirúrgica. Sin embargo, cuando no se cumple alguno de los criterios referidos el riesgo de enfermedad residual o afectación linfática se incrementa, recomendándose la cirugía.

#### 1.1.10.3 Tratamiento quimiorradioterápico del CCR no metastásico:

- Tratamiento neoadyuvante: Se asocia con varias ventajas, entre ellas, reducir la tasa de recidiva locorregional o a distancia, la reducción del tamaño del tumor primario para mejorar la probabilidad de márgenes quirúrgicos negativos y un mejor cumplimiento de la terapia sistémica. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a qué pacientes serían los adecuados para esta terapia. Los pacientes que pueden ser apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen aquellos con cáncer de colon localmente irreseccable, aquellos cuyos márgenes de resección se consideran potencialmente comprometidos, o aquellos que son médicamente inoperables. La radioterapia neoadyuvante con o sin quimioterapia en lugar de la cirugía inicial es un enfoque aceptado para el cáncer de recto localmente avanzado (105).

- Tratamiento adyuvante: En el cáncer de colon la administración intravenosa de 5 Fluoracilo (5FU) modulado con ácido folínico y asociado a oxaliplatino mejora tanto el intervalo libre de la enfermedad como la supervivencia, especialmente en tumores estadio III de la clasificación TNM y en aquellos estadios II de alto riesgo (106–108). El principal inconveniente de la adición de quimioterapia con oxaliplatino es el desarrollo de una neuropatía sensorial acumulativa. Durante años los 6 meses de quimioterapia adyuvante fueron el estándar de tratamiento. Sin embargo, en varios ensayos clínicos se demostró que limitar la quimioterapia adyuvante a 3 meses podría reducir la toxicidad sin perjudicar la eficacia del tratamiento, al menos en los cánceres de colon de bajo riesgo en estadio III (no T4 ni N2) (109).

Los cánceres rectales se tratan de forma similar, aunque el valor de la quimioterapia adyuvante en pacientes que han recibido quimiorradioterapia preoperatoria es controvertido. Las adiciones de otros agentes que funcionan bien en entornos metastásicos (p. ej., irinotecán y biológicos) no han funcionado en el entorno adyuvante del tratamiento del cáncer rectal (110).

#### 1.1.10.4 Tratamiento del CCR metastásico:

Aproximadamente entre el 20-25% de los cánceres de colon recién diagnosticados son metastásicos en el momento de su presentación. Otros pueden desarrollar enfermedad metastásica después de un tratamiento potencialmente curativo de la enfermedad localizada (111).

Los grandes avances en quimioterapia sistémica han ampliado las opciones terapéuticas para estos pacientes y han mejorado la mediana de supervivencia. Las combinaciones de 5FU/folínico/oxaliplatino (FOLFOX) o 5FU/folínico/irinotecan (FOLFIRI) se asocian a una mayor tasa de respuestas y una mayor supervivencia (112). Anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas clave de la carcinogénesis como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión. Dado que solo uno 10-20% de los pacientes que reciben estos tratamientos responden es crucial identificar los factores predictivos de respuesta.

Por otro lado la cirugía proporciona una opción potencialmente curativa para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica limitada, predominantemente en el hígado y el pulmón. La supervivencia a largo plazo puede lograrse con la metastasectomía hasta en un 50% de los casos y se justifica un enfoque quirúrgico agresivo tanto en el sitio primario como en el metastásico, junto con la quimioterapia sistémica. Sin embargo, incluso después de la resección completa de las metástasis, la mayoría de los pacientes que están vivos a los cinco años lo están con la enfermedad activa; sólo entre el 20 y el

30% aproximadamente permanecen libres de recidiva a largo plazo y pueden curarse (113).

Se ha aplicado una citorreducción quirúrgica agresiva con quimioterapia intraperitoneal a pacientes con carcinomatosis peritoneal aislada, pero los beneficios de este enfoque siguen siendo controvertidos (114).

Incluso los pacientes que no son candidatos a una resección curativa pueden beneficiarse de la paliación quirúrgica de los síntomas de obstrucción y sangrado del tumor primario.

### **1.1.11) PRONÓSTICO**

El pronóstico de los pacientes con CCR ha mejorado de forma lenta pero constante en las últimas décadas. La supervivencia relativa a los 5 años ha alcanzado casi el 65% en los países de ingresos altos como Australia, Canadá, Estados Unidos y varios países europeos, pero ha permanecido en menos del 50% en los países de renta baja. La supervivencia relativa disminuye con la edad y a edades tempranas es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres (115).

El estadio en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante. Así la supervivencia relativa a 5 años de los pacientes diagnosticados con CCR fue del 90.1% para los pacientes con estadio localizado, del 69.2% para los pacientes con diseminación regional y del 11.7% para los pacientes con diseminación tumoral a distancia.

Otros factores que influyen en el pronóstico es el grado histológico del CCR y está determinado por el grado de diferenciación del tumor. La mala diferenciación es un marcador histológico de graves mutaciones genéticas subyacentes, asociándose estos a un peor pronóstico (65).

## **1.2) CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL**

### **1.2.1) ¿QUÉ ES EL CRIBADO?**

El término cribado, tal y como lo conocemos hoy en día, se utilizó por primera vez en 1968 cuando Wilson y Jungner redactaron una declaración para la OMS en la que explicaban qué debía entenderse por este término y método. Al mismo tiempo publicaron diez principios de cribado que siguen guiando la práctica del mismo (116).

El cribado o screening del cáncer de colon es una estrategia de prevención secundaria que tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral reduciendo así la incidencia y mortalidad del CCR. Está destinado a individuos que tienen un riesgo medio de padecer CCR, definidos como hombres y mujeres  $\geq$  de 50 años sin factores de riesgo personales ni familiares para desarrollar la enfermedad (117).

La detección precoz del CCR se puede efectuar en el marco de programas definidos de cribado (cribado poblacional organizado) o bien mediante una actividad oportunista. El cribado poblacional es el organizado desde la administración sanitaria requiriendo una infraestructura tecnológica para la invitación individualizada y sistemática de toda la población de riesgo medio, realización de una prueba de cribado y garantizar el seguimiento y tratamiento posterior de los pacientes con adenomas o CCR. Su implementación tiene un efecto beneficioso en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR (118).

En el cribado oportunista la invitación no se ofrece de una manera organizada y depende de la concienciación de la población y de la iniciativa de los facultativos en atención primaria o especializada. Su beneficio en términos de morbimortalidad no está demostrado, no está garantizado el control de calidad y es menos equitativo y probablemente menos eficiente (119).

### **1.2.2) PRUEBAS DE CRIBADO**

Los métodos actuales de cribado del CCR se dividen en pruebas invasivas y no invasivas.

Las pruebas no invasivas incluyen pruebas fecales (sangre oculta en heces [SOH] y detección del ADN fecal) y sanguíneas (biomarcadores en la sangre periférica) y pruebas radiológicas (colonografía por tomografía computarizada [TC] y cápsula endoscópica de colon [CEC]).

Las pruebas invasivas incluyen la sigmoidoscopia flexible (SF) y la colonoscopia.

En nuestro medio se realiza SOH bienal y colonoscopia en caso de resultado positivo.



### 1.2.2.1 Pruebas no invasivas:

#### 1.2.2.1.1 Pruebas fecales:

- *Sangre oculta en heces (SOH):*

Existen dos métodos para la detección de hemoglobina (Hb) en las heces: químico (guayaco) e inmunológico.

- *Método guayaco (SOHg):* Fue la primera prueba fecal que se incluyó en el cribado del CCR y estudios anteriores han demostrado que una SOHg anual puede reducir la incidencia del CCR. También se ha demostrado que reduce la mortalidad específica del CCR en un 16% (120,121). Se basa en la actividad peroxidasa del grupo hemo que induce la oxidación del guayaco al añadirse peróxido de hidrógeno. Entre las desventajas se encuentran que requiere la toma de 6 muestras (2 muestras en 3 deposiciones consecutivas), restricción dietética durante 3 días, evitar el tratamiento con AINEs y los suplementos de vitamina C, todo lo cual disminuye la aceptación de la prueba por la población. Su resultado no es cuantificable y existe una marcada variación entre el personal de los laboratorios a la hora de evaluar los resultados (122).

La sensibilidad de la prueba para la detección de CCR o adenoma avanzado oscila entre el 31-79%, y la especificidad entre el 87-98%, con un VPP muy bajo (3-10%) (123). Entre sus ventajas se trata de una prueba barata, sencilla y ampliamente disponible (120,124).

- *Método inmunoquímico (SOHi):* En 2012 el Grupo de Trabajo de Expertos de la Organización Mundial de Endoscopia recomendó la SOHi como la prueba preferida para el cribado del CCR en lugar de la SOHg, siendo la más utilizada actualmente (125).

Identifica específicamente la hemoglobina humana en las heces mediante la detección de la formación de complejos monoclonales o policlonales de anticuerpos y hemoglobina con una sensibilidad y especificidad del 79% y 94% respectivamente (126). Requiere menos muestras que SOHg (una o dos muestras) y es mejor aceptada por los participantes al ser más fáciles de recoger y no requerir restricciones dietéticas (125,126). Permite determinar el punto de corte a partir del cual una prueba es considerada positiva pudiendo adaptarse el umbral a los recursos existentes, existiendo muchos estudios cuyo objetivo ha sido determinar cuál es el umbral óptimo (121,126–129).

La sensibilidad y especificidad de SOHi en la detección de CCR o adenomas avanzados depende del punto de corte elegido. Para un umbral de 150ng de Hb/ml la sensibilidad y especificidad para la detección de CCR fue del 81% y del 96%, respectivamente (128).

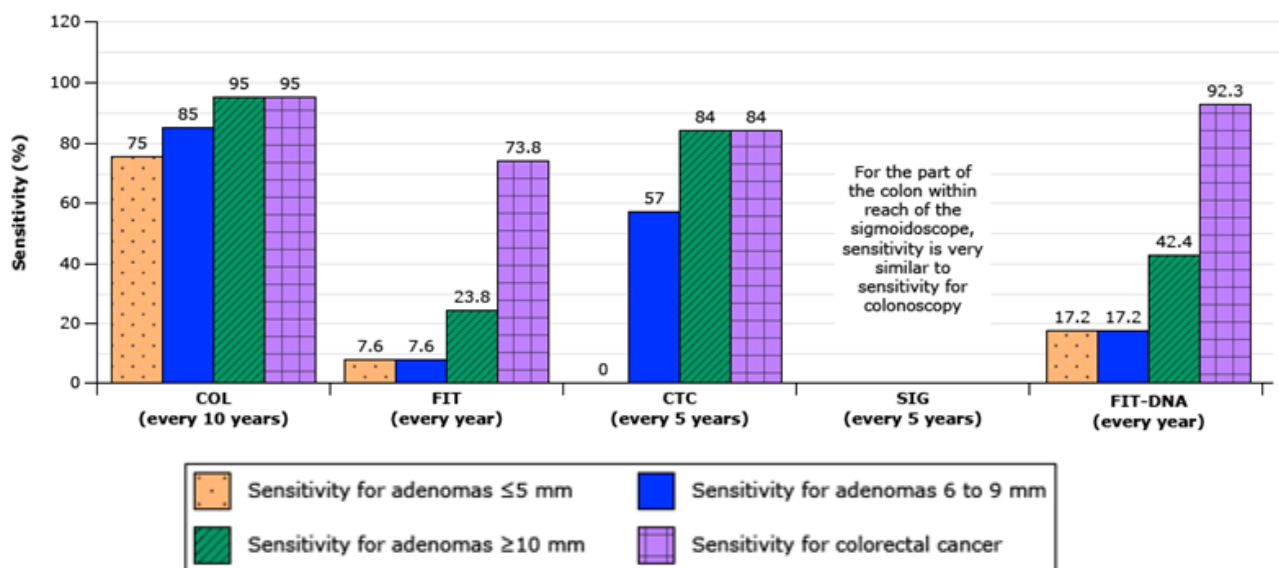
Un ensayo clínico comparó el rendimiento de una sola muestra de la prueba de SOHi frente a 3 muestras de SOHg demostrando que el test de SOHi detectó 2.6 veces más adenomas avanzados y 2.1 veces más CCR que el químico (130).

- ADN fecal:

El análisis del ADN fecal procedente de la exfoliación de células tumorales intestinales permite identificar alteraciones moleculares presentes en los adenomas, lesiones serradas avanzadas y CCR. Esta prueba no requiere restricciones dietéticas o medicamentosas ni preparación previa del colon (128).

Presenta mayor sensibilidad que SOHi en la detección de CCR (92-74 %) (131) y de adenomas avanzados (42.4% frente al 23.8%) (Figura 5). Sin embargo, la tasa de falsos positivos es superior respecto a la prueba de SOHi (14.1% Vs 5.1 %) lo que conlleva la realización de un número considerable de colonoscopias innecesarias (129). La especificidad del ADN fecal es menor en comparación con la SOHi (90% Vs 95 %) (129). Se desconoce el intervalo óptimo entre las pruebas de detección de ADN fecal, algunos estudios recomiendan una estrategia basada en la repetición de la determinación cada uno o tres años (131).

La ausencia de información sobre la incidencia y mortalidad en el CCR, su elevado coste, la mayor complejidad técnica y la peor relación de coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad como prueba de primera línea (132,133).



**Figura 5:** Sensibilidad estimada según las diferentes estrategias de cribado de CCR.  
Fuente: Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. UpToDate, 2022.

1.2.2.1.2 Pruebas sanguíneas:

- Biomarcadores en la sangre periférica:

La identificación de biomarcadores asociados al CCR que permitan detectar el desarrollo del tumor o idealmente anticipar su aparición sería el objetivo de esta prueba. Sin embargo, los marcadores sanguíneos disponibles detectan principalmente el CCR avanzado en lugar de las lesiones precancerosas. Su papel en la detección temprana no está claro y no están incluidos en las pautas de detección de las principales sociedades (134).

Los biomarcadores asociados al CCR son los siguientes:

- Septina 9 metilado libre (mSEPT9): La proteína que codifica este gen está implicado en procesos biológicos como la división celular, el transporte de vesículas y la remodelación de la membrana celular. Cuando se metila se inhibe la transcripción y la traducción del gen SEPT9, afectando a la expresión normal de la proteína SEPT9, lo que da lugar a la pérdida de las funciones celulares correspondientes, que a su vez conduce a anomalías. Por tanto, la SEPT9 está hipermetilada en el CCR pero no en el tejido colónico normal. La sensibilidad de esta prueba se considera inadecuada como estrategia de cribado primaria.

- MicroARN (miARN): Los miARN pueden ser liberados en la sangre periférica por las células cancerosas, por lo que se pueden detectar en suero y plasma. En los últimos años se ha estudiado la correlación entre los miARN y el cáncer, lo que se espera que sea un biomarcador potencial para el diagnóstico y el seguimiento de la progresión o el tratamiento del CCR en el futuro.
- Otras: Como la isoenzima Alcohol Deshidrogenasa I o citocinas como la Interleucina 8 pueden ser marcadores prometedores para el diagnóstico precoz del CCR (135).

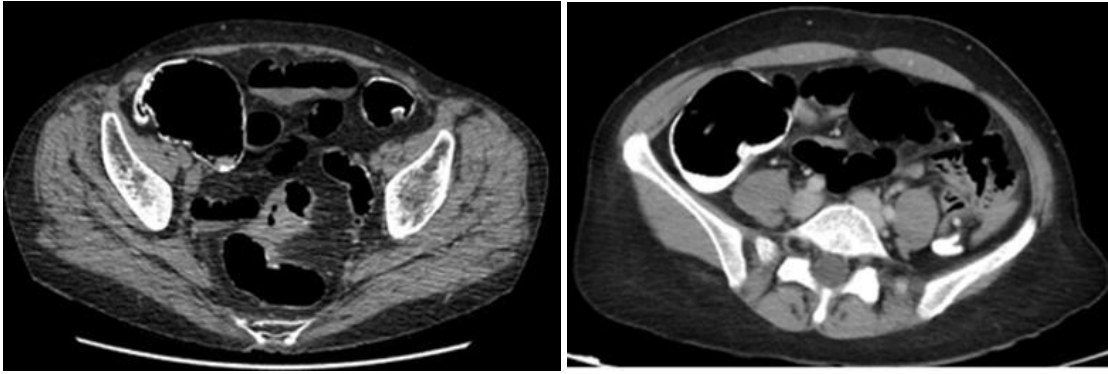
#### 1.2.2.1.3 Pruebas radiológicas:

- Colonografía por tomografía computerizada (CTC):

También llamada “colonoscopia virtual”, el CTC es un examen radiológico que utiliza la TC y un programa informático especial para crear una imagen tridimensional del colon con el fin de identificar lesiones (Figura 6). Aunque la sensibilidad del CTC para la detección del CCR y los adenomas avanzados en la práctica clínica diaria es algo incierta los estudios clínicos sugieren que las tasas son superiores al 90% para la detección del CCR, al 90% para la detección de pólipos  $\geq 10$  mm y al 78% para la detección de pólipos  $\geq 6$  mm (136,137). La tasa de cánceres de intervalo (CI) tras un CTC negativo (4.5%) fueron similares a las de la colonoscopia óptica (3%-9%) (138).

Se considera una prueba “semiinvasiva” pues para visualizar el colon es necesaria la distensión de éste con aire, siendo incómodo para los pacientes. Entre otras limitaciones de esta prueba se incluyen la preparación intestinal antes del procedimiento y que se requiere radiación ionizante. En el caso de pacientes de edad avanzada con comorbilidad importante el CTC podría ser la opción preferida (139).

Suele realizarse cada 5 años y puede producir una ganancia de años de vida similar a la de la colonoscopia cada 10 años, por lo que es una alternativa eficaz (140).



**Figura 6:** Imagen de CTC. Imagen de la izquierda, neoplasia de recto-sigma. Imagen de la derecha, engrosamiento de ángulo esplénico compatible con cáncer de colon.  
Fuente: Servicio de Radiodiagnóstico Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

#### 1.2.2.1.4 Pruebas endoscópicas

- Cápsula endoscópica de colon (CEC):

Procedimiento mínimamente invasivo con un rendimiento diagnóstico para el CCR comparable al de la colonoscopia y superior al del CTC. Es una alternativa para pacientes con colonoscopia incompleta pero no es considerada de primera línea en el cribado poblacional por diferentes motivos (141,142): requiere una preparación intestinal intensiva; elevada tasa de procedimientos incompletos; bajo rendimiento diagnóstico para pólipos serrados; gran consumo de tiempo en el registro de los datos y en lectura de la exploración; y elevado coste (143).

#### 1.2.2.2 Pruebas invasivas:

- Colonoscopia:

Entre las pruebas de cribado la colonoscopia tiene la mayor sensibilidad para la detección del CCR y pólipos adenomatosos, permitiendo la extirpación de lesiones en cualquier parte del colon durante un solo procedimiento (144) (Figura 7). La sensibilidad de la colonoscopia para detectar el CCR es superior al 95%, mientras que su sensibilidad para detectar adenomas avanzados ( $\geq 10$  mm de diámetro) oscila entre el 88% y el 98%.

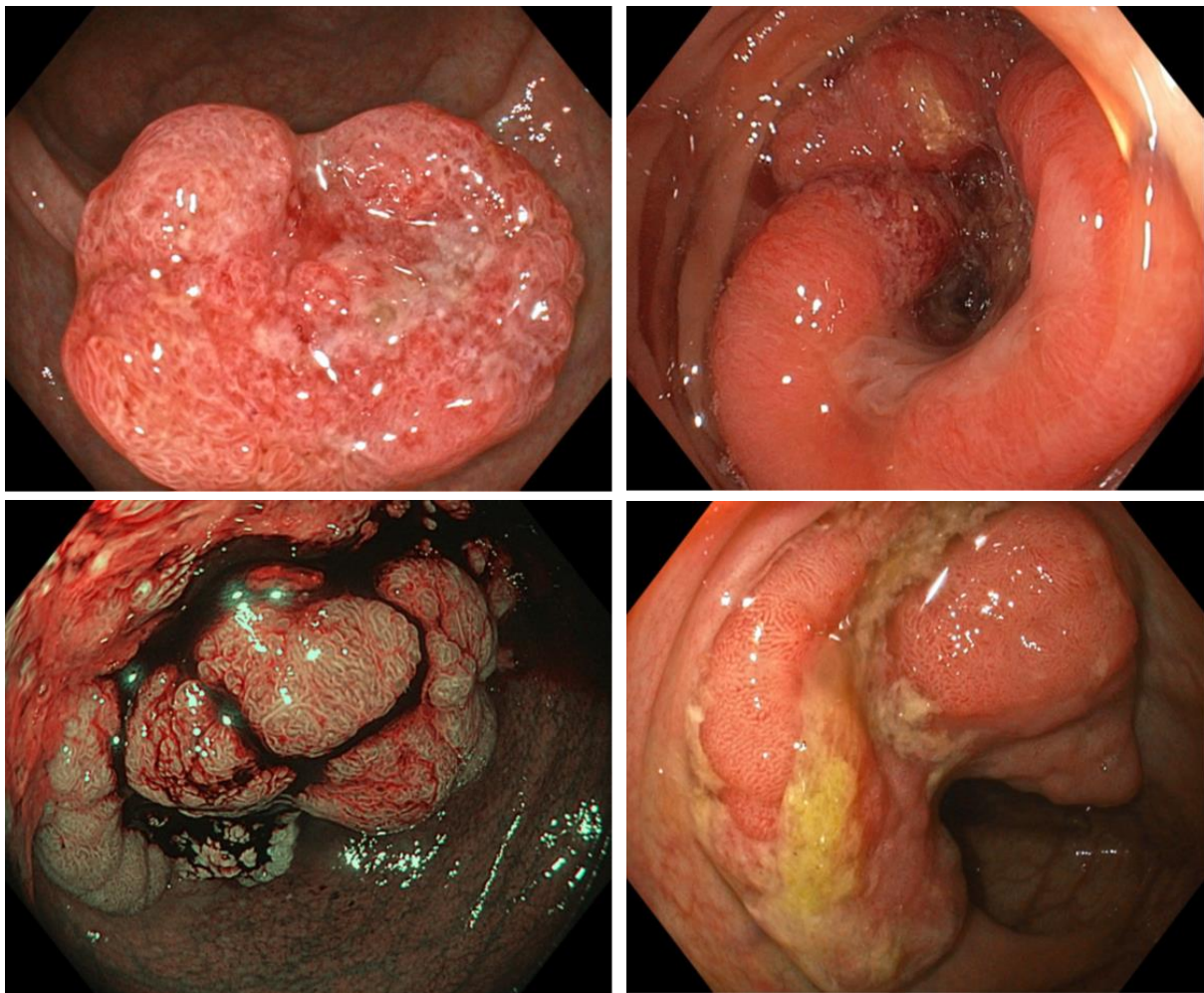
Se ha demostrado una reducción del 53-72% en la incidencia del CCR y una reducción del 31% en la mortalidad relacionada con el CCR con la colonoscopia (55).

Requiere ajuste de la dieta y la medicación, preparación intestinal y sedación. Los riesgos del procedimiento de colonoscopia incluyen la posibilidad de perforación, hemorragia e infección y las derivadas de la sedación y preparación intestinal (145).

- Sigmoidoscopia flexible:

Se asocia a una reducción de la incidencia y mortalidad por CCR. Examina desde el recto hasta la flexura esplénica permitiendo la visualización de lesiones, la biopsia y la extirpación de pólipos (146). Si la sigmoidoscopia es positiva se debe aconsejar una colonoscopia completa para una evaluación adicional. Entre sus desventajas se incluye que sólo examina la parte distal del colon, pudiendo pasar desapercibidas las lesiones del colon derecho.

La preparación intestinal es menos intensiva que la de la colonoscopia y no suele requerir sedación (147).



**Figura 7:** Imágenes de CCR detectados por colonoscopia. Fuente: Unidad de endoscopias Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

### **1.2.3) FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ADHERENCIA AL PROGRAMA DE CRIBADO DE CCR**

Los programas de cribado del CCR requieren altos niveles de participación para reducir la mortalidad. Aproximadamente sólo el 38-48% de los sujetos invitados participan sistemáticamente en todas las rondas de cribado múltiples (148,149) y en torno a un 76.6% de las personas con test inicial positivo participan en las colonoscopias de seguimiento (150). Estas cifras son subóptimas. Según la directriz de la Unión Europea, es deseable una adherencia a la colonoscopia de seguimiento superior al 90% en el cribado del CCR para lograr los beneficios deseados.

Factores como la modalidad de cribado utilizada (SOH, colonoscopia/sigmoidoscopia o CTC), el método de invitación, factores sociodemográficos y barreras organizativas pueden influir en la aceptación del programa. Identificar los factores que influyen en la adherencia al programa es necesario para obtener el máximo beneficio sanitario. El cribado con SOH tiene una mayor aceptación que el cribado con SF, colonoscopia o CTC. Aunque en nuestro medio el cribado es mediante SOH, en otros países no es así.

Por otra parte hay que tener en cuenta que los métodos menos invasivos basados en las heces requieren una revisión anual o bienal, mientras que los métodos endoscópicos tienen un intervalo de revisión recomendado de 5 a 10 años. Se necesitaron tasas de adherencia más altas para la SOH bienal en comparación con la colonoscopia cada 10 años para alcanzar una rentabilidad similar (151).

Algunos factores de riesgo bien definidos para el CCR también lo son para la no participación en el programa de cribado. Se ha visto que personas que tienen comportamientos poco saludables participan menos en actividades preventivas. Así, la obesidad, especialmente cuando presentan índice de masa corporal superior a 35, influye negativamente en la participación y en la adherencia al programa. El tabaquismo, la ingesta de alcohol y el sedentarismo también comprometen la participación (152).

Las mujeres presentan mayor participación que los hombres en los programas de cribado de CCR. Algunos autores sugieren que las mujeres tienen mayores tasas de participación por la experiencia previa con otros programas de cribado como el de mama. En cuanto a la edad, la tasa de adherencia del programa es mayor entre las personas de 65 a 74 años comparada con los más jóvenes.

Respecto a factores socioeconómicos las personas con empleo participan más que los desempleados, los individuos casados son más propensos a adherirse a las recomendaciones de cribado que los no casados y el tener un nivel educativo superior se asocia a mayor participación en ambos sexos. Pertenecer a un grupo racial o étnico minoritario se asocia a tasas de participación más bajas. En cuanto al estatus económico las personas con ingresos familiares más elevados presentan tasas de participación mayores que los que tienen los ingresos más bajos (153–155).

El miedo al cáncer y el pesimismo también se señalan en otros estudios como una barrera para el cribado. El porcentaje de participantes que declaran miedo a encontrar un cáncer como motivo para no someterse a la prueba de cribado asciende al 70% (156).

Los antecedentes familiares de CCR se relacionan sistemáticamente y de forma positiva con el uso de las pruebas de cribado. Los individuos con cáncer en su familia tienen el doble de probabilidades de cumplir con el programa que los que no tienen antecedentes (157).

La recomendación del médico a participar en el programa de cribado de CCR también se relaciona positivamente con la participación. Esto se ha demostrado en varios estudios donde la probabilidad de cumplir las directrices del cribado era 12 veces mayor cuando se hacía dicha recomendación.

Por lo tanto, las intervenciones dirigidas a estos aspectos deberían aumentar la adherencia. En un metaanálisis reciente concluyeron que los cambios organizativos, como el uso de una clínica dedicada únicamente a la prevención, seguidos de programas de educación a la población y los recordatorios a los pacientes aumentan la adherencia al cribado (158).

#### **1.2.4) PRUEBA INMUNOQUIMICA FECAL: NÚMERO ÓPTIMO DE MUESTRAS A REALIZAR**

La SOHi es actualmente la prueba de cribado de elección al ser superior a la SOHg para detectar tanto el CCR como los adenomas avanzados (159). Además, el uso de SOHi cuantitativa permite a los programas de cribado determinar el umbral de positividad (o punto de corte) de su prueba. Aumentar o disminuir el umbral afectará de forma proporcional al número de personas con resultado positivo y, por tanto, al número de individuos que deberán someterse posteriormente a una colonoscopia (160,161).

A la hora de elegir la prueba de cribado adecuada debe tenerse en cuenta la aceptabilidad en la población. A priori parece lógico pensar que la toma de múltiples muestras fecales pueda ser más incómoda para el participante y disminuir la aceptabilidad de la prueba. Sin embargo, se ha demostrado en varios estudios que el muestreo múltiple no disminuye las tasas de participación (162).

No hay mucha información en la literatura sobre el número óptimo de muestras de SOHi a realizar. Los CCR tienen un patrón de sangrado más permanente que los adenomas avanzados, que se cree que sangran de forma más intermitente. Por lo tanto 1 muestra fecal adicional (es decir, cribado SOHi de 2 muestras) detectará especialmente los adenomas avanzados. Esto quedó reflejado en un estudio publicado donde alrededor del 12.5% de CCR y el 42% de adenomas avanzados respectivamente no se habrían detectado con el cribado SOHi de una sola muestra (160).



Un incremento en el número de muestras de SOHi mejora la sensibilidad pero disminuye la especificidad de la prueba. Por tanto, dos muestras de heces recogidas en momentos diferentes aumentan la tasa de detección de hemorragias y pueden ayudar a detectar lesiones avanzadas con hemorragias intermitentes que pueden pasar desapercibidas con una sola SOHi (130); sin embargo, la mayoría de los programas utilizan una sola muestra (163) por razones de capacidad para realizar colonoscopias.

## **1.2.5) CRITERIOS DE CALIDAD EN EL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL**

### **1.2.5.1 ¿Qué es calidad?**

Se han propuesto numerosas definiciones de calidad asistencial. Dependiendo de la estructura disciplinar la calidad puede entenderse de formas distintas utilizando distintos términos, clasificaciones y modelos (164–168).

La OMS define la calidad asistencial de la siguiente forma (168): “Una atención sanitaria de alta calidad es la que identifica las necesidades de salud (educativas, preventivas, protectoras y de mantenimiento) de los individuos o de la población de una forma total y precisa, y destina los recursos necesarios (humanos y de otros tipos) a estas necesidades de manera oportuna y tan efectiva como el resultado actual del conocimiento lo permite”.

Definir la calidad en el cribado del CCR es menos sencillo de lo que parece y a menudo tendrá un significado diferente para las distintas partes interesadas. Para el endoscopista es primordial realizar la exploración de forma completa, detectar las lesiones que presente y researlas de forma segura. Para el participante, que la experiencia global sea positiva. Si se carece de una buena experiencia del participante se puede comprometer el seguimiento, lo que reducirá el impacto global del programa de cribado haciéndolo menos eficiente y rentable. Sin embargo, una experiencia positiva desde el punto de vista del participante aumenta la probabilidad de que la persona regrese para el seguimiento necesario y que un mayor número de personas se sometan a las pruebas de cribado (169,170).

Los programas de cribado de CCR deben proporcionar una estructura administrativa para la prestación de servicios y facilitan la garantía de calidad y la evaluación de la eficacia y los efectos secundarios del programa (171).

### **1.2.5.2 Indicadores de calidad y resultados auditables:**

La garantía de calidad de un programa de cribado de CCR requiere un proceso de creación de estándares medibles tanto para los beneficios como para los posibles daños, su seguimiento fiable y su revisión periódica. En el programa de cribado de CCR la

disminución de la incidencia y la mortalidad por cáncer son los resultados más importantes (172). Estos resultados sólo son evidentes a largo plazo por lo que se utilizan indicadores sustitutivos para medir el impacto del cribado en estos resultados.

Los indicadores de calidad o estándares de calidad son aquellas medidas para las cuales se puede establecer un nivel objetivo como la tasa de intubación cecal y la de detección de adenomas (170). Sin embargo, no siempre va a ser sencillo medir determinados resultados (como CCR perdidos) o aplicar un objetivo (como la comodidad durante el procedimiento). Por otro lado, podemos obtener un resultado con una medida numérica clara pero no saber lo que es aceptable y, por tanto, no poder asignar un objetivo (por ejemplo, el número de CI). El término resultado auditable se utiliza para describir una medida categórica, o una medida para la que no se puede establecer un nivel objetivo, como la tasa de los CI.

A continuación, se describen diferentes aspectos de calidad en un programa de cribado de CCR: previo al procedimiento, durante el procedimiento y al finalizar éste:

- Preprocedimiento:

Un programa de cribado de alta calidad incluye una adecuada selección e invitación de la población diana, que ésta esté bien informada sobre la prueba de cribado que se ofrece, incluidos sus beneficios y los riesgos asociados.

La información sobre dicho programa debe aumentar la concienciación sobre el problema de salud asociado al CCR y la posibilidad de reducir la carga del mismo mediante el cribado. Esta mayor concienciación conducirá a un aumento de la asistencia, a una mayor aceptación y, por tanto, a un aumento de la relación coste-eficacia.

Se debe garantizar que el acceso a la colonoscopia de cribado sea equitativo y universal. De tal forma que a todas las personas a quienes se indique una colonoscopia disfruten de las mismas oportunidades para su realización. Se debe facilitar y agilizar los trámites burocráticos necesarios para solicitar la colonoscopia y detectar demoras superiores a las permitidas en los estándares de calidad para la realización de la colonoscopia de cribado. Deben evitarse demoras de más de 6 semanas entre la comunicación de la positividad de la prueba de cribado y la realización de la colonoscopia (173).

Previo al procedimiento hay que evaluar diferentes aspectos:

- Valorar el riesgo tromboembólico de las personas que toman medicación anticoagulante y antiagregante. Valorar la necesidad de profilaxis antibiótica en personas con condiciones cardíacas asociadas a un alto riesgo de endocarditis según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE). Suspender la toma de

hierro oral. Las decisiones relativas a la continuación o interrupción de dicho tratamiento deben ser individualizadas.

- Evaluar el riesgo individual a la sedación: En aquellos en los que el riesgo de sufrir complicaciones con la sedación sea alto (según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos) se valorará si precisan de apoyo anestésico.
- Evaluación de los factores que influyen en el uso seguro del electrocauterio: (es decir, marcapasos, desfibrilador automático implantable o sustitución articular previa) (171,174).

- Intraprocedimiento:

La realización una colonoscopia de buena calidad es esencial para cualquier programa de cribado. Los componentes críticos de una colonoscopia de calidad incluyen una preparación adecuada, la intubación cecal y la detección y eliminación de lesiones.

- Preparación intestinal: El diagnóstico preciso y la seguridad de la prueba dependerán, en gran parte, de la calidad de la limpieza del colon. Una preparación inadecuada afecta a la calidad y seguridad del procedimiento aumentando la duración de la prueba y la necesidad de repetir la exploración o de acortar el tiempo de vigilancia. Una mala preparación también puede tener como consecuencia la no detección de adenomas (175).
- Intubación cecal: Es el indicador más utilizado de calidad de la colonoscopia. Las tasas objetivo para la intubación cecal difieren para las indicaciones de cribado (95%) y de vigilancia (90%). Aunque no hay datos sólidos que demuestren la exactitud de las imágenes del ciego para documentar definitivamente la finalización de la colonoscopia esa práctica se suele recomendar de forma general (176).
- Retirada del endoscopio: La mayoría de los endoscopistas examinan el colon principalmente durante la retirada, por lo que es una fase muy importante de la exploración. Los informes de los expertos sugieren que la fase de retirada, excluyendo el tiempo para la biopsia y la polipectomía, debe ser de al menos 6-10 minutos. Incluso con una técnica cuidadosa las tasas de pérdida de adenomas pequeños siguen siendo considerables y en ocasiones los pólipos de 1 cm también pueden pasar desapercibidos (172,177).

- Tasa de detección de adenomas (TDA): La TDA aparece como un parámetro de calidad directo, fiable y fácil de obtener siendo probablemente la medida de calidad de procedimiento más importante. Se considera aceptable una tasa global de detección de adenomas  $\geq 25\%$  ( $\geq 30\%$  en varones y  $\geq 20\%$  en mujeres) en colonoscopias de cribado de CCR; sin embargo, en el cribado que utiliza como estrategia inicial el método inmunoquímico en la SOH las tasas aceptadas son superiores al 40%. Se relaciona una mayor TDA con una menor tasa de CI posterior, estableciéndose así como un factor de riesgo independiente. Los estudios han demostrado también una mayor TDA en las colonoscopias con un tiempo de retirada  $\geq 6$  minutos (178–181).
- Resección de pólipos: la detección de adenomas no evita el posterior CCR, para ello es necesaria una resección adecuada. La contribución de la resección incompleta de pólipos al CI se aproxima al 20% (182).
- Postprocedimiento:
  - Complicaciones: Son una importante medida de calidad y se pueden clasificar en leves y graves. Entre las complicaciones leves se encuentran síntomas como dolor o distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, sangre en las heces, proctalgia y cefalea, entre otros. Se definió complicación grave según la propuesta de la Guía europea para la calidad del cribado y diagnóstico del cáncer colorrectal: “Complicación que requiere hospitalización o causa la muerte debido a una perforación o hemorragia que necesita transfusión o síndrome vagal grave o peritonitis, y que ocurre en un plazo 0 a 30 días desde la realización de la colonoscopia” (117).

Según el tiempo de aparición de la complicación se considera inmediata o temprana cuando se produce en el mismo día de la realización de la exploración endoscópica y tardía cuando ocurre desde el día siguiente hasta los 30 días después de la exploración.

Las complicaciones tempranas son más fáciles de registrar que las tardías. Para las complicaciones tardías las directrices europeas recomiendan una revisión de la mortalidad a los 30 días de todos los pacientes examinados y una revisión de los ingresos imprevistos a los 8 días. Las tasas de complicaciones deben compararse con las tasas previstas para el procedimiento (183).

La guía de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) (184) indica como estándar mínimo tasas de complicaciones en las colonoscopias de  $\leq 5\%$  para 7 días de reingreso. La guía de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) (173) refieren un nivel aceptable para las complicaciones graves de las colonoscopias de cribado de  $< 1\%$ . La tasa de perforación de la colonoscopia debe ser inferior a 1/1.000 procedimientos y la hemorragia significativa post-polipectomía inferior a 1/200 polipectomías endoscópicas (173).

- Recomendaciones de seguimiento: Se debe informar al participante de cuál es el intervalo de seguimiento una vez realizada la colonoscopia. El programa de cribado de CCR debe proporcionar información a los participantes de los planes de vigilancia, debiendo incluir una explicación de quién es responsable de volver a contactar. Se considera una mala práctica cuando la colonoscopia de vigilancia se repite demasiado pronto o demasiado tarde (182).

Del mismo modo a los pacientes a los que se les detecte un cáncer en el programa de cribado deben ser valorados por equipos multidisciplinares de la forma más ágil y rápida posible para planificar el tratamiento necesario (172).

- Determinar la frecuencia de cáncer de intervalo (CI): Es una parte crucial de la evaluación de un programa de cribado de CCR y determina la sensibilidad del programa. No sólo se mide la capacidad de detección sino también la calidad de la prueba diagnóstica de confirmación, en este caso una colonoscopia (185).
- Experiencia del paciente: Comienza antes del día de la intervención e incluye aspectos como la facilidad de la elección del día de la prueba y el tiempo de espera hasta el procedimiento. También incluye la experiencia y las interacciones dentro de la unidad el día del procedimiento y la adecuación de la comunicación en los días posteriores al examen (186).

#### 1.2.5.3 Cáncer de intervalo como evaluación de calidad:

Se denomina CI a todo CCR invasivo diagnosticado después de un examen o prueba de cribado en el que no se detectó ningún cáncer y antes de la siguiente invitación al cribado. Se diferencian los CI según el tipo de prueba anterior a la que se atribuye el CI (SOH, colonoscopia, SF, etc.) (187,188). Así pues, un CI puede ser diagnosticado (189):

1. Después de un resultado negativo en el episodio de cribado (por ejemplo, SOH negativo o bien SOH positivo y colonoscopia negativa) y antes de la siguiente invitación al cribado.
2. Después de un test positivo con hallazgo de adenomas y antes de la siguiente prueba de seguimiento o vigilancia.

Los CI representan aproximadamente entre el 3 y el 9% (190) de todos los CCR, aunque estos resultados varían entre los estudios. Así *Samadder et al* observaron que el 3.4% de todos los CCR surgieron entre los 6 y los 36 meses de una colonoscopia; mientras que *Singh et al* informaron de que el 7.9% de todos los CCR eran CI (191,192).

La sensibilidad de los programas basados en pruebas de SOH varía entre el 42-65% para los que utilizan SOHg, y entre el 59-87% para los que utilizan SOHi. La asociación entre CI y el valor cuantitativo de SOHi previo es un fenómeno poco estudiado pero la relación del punto de corte de SOHi con la sensibilidad y con la tasa de CI de los programas es conocida (187). La mayoría de CI aparece tras un resultado negativo en la SOH, y solo alrededor del 10% se diagnostican después de una colonoscopia normal.

Se han propuesto cuatro razones plausibles para explicar los CI (190): pólipos o CCR perdidos; pólipos resecados de forma incompleta; progresión rápida de nuevos pólipos; fracaso de la biopsia para diagnosticar un CCR que estaba presente. Dos estudios concluyeron que entre el 50% y el 75% de los CI eran probablemente el resultado de lesiones omitidas o resecadas de forma incompleta y menos del 30% eran el resultado de lesiones de rápida progresión (193).

Se ha encontrado asociación significativa en varios estudios entre el CI y la preparación deficiente, el corto tiempo de retirada cecal, tasa baja de intubación cecal y de detección de adenomas (179,194–196). Se están haciendo esfuerzos para mejorar la detección de lesiones centrándose en prolongar el tiempo de retirada de la colonoscopia, mejorando la preparación del intestino y usando nuevas tecnologías (197). Probablemente todo ello contribuya a minimizar, o al menos a controlar, los CI debidos a un resultado falso negativo en la colonoscopia.

Con respecto a los cánceres detectados a través del cribado los CI se diagnostican en estadios más avanzados y aparecen con mayor frecuencia en el colon proximal. Este hecho se ha constatado en varios estudios (198,199) y puede explicarse por la total degradación de la hemoglobina durante el largo recorrido que debe seguir la sangre (200). Además, las lesiones sésiles serradas se localizan en su mayoría en el colon derecho, suelen ser pequeñas y planas, y fácilmente pueden ser no detectadas durante la colonoscopia. En cambio, en otros estudios se observó que los tumores situados en el recto tenían una mayor probabilidad de diagnosticarse como CI. Esto puede atribuirse a la propia prueba, que detecta hematina fecal, un producto de la degradación de la

hemoglobina. La hemólisis de la sangre procedente de los tumores rectales puede ser insuficiente dado su corto trayecto a través del recto (201,202).

En algunos estudios se ha observado que los CI son más frecuentes en las mujeres. Este hecho podría explicarse por las diferencias en la sensibilidad de la SOH entre sexos debido a un tránsito colónico más lento en las mujeres. Como resultado, debido a la degradación de la hemoglobina antes de la defecación, la concentración de hemoglobina fecal en mujeres es menor que en los hombres, lo que disminuiría la probabilidad de resultados positivos del test (203).

La edad avanzada, el aumento de las comorbilidades y la diverticulosis se han asociado con una preparación intestinal subóptima que interfiere con la visualización de la mucosa, así como con un mayor riesgo de colonoscopia incompleta, lo que aumenta el riesgo de CI. Los factores técnicos o relacionados con el endoscopista también se han relacionado con el CI.

Desde el punto de vista de la biología tumoral, los CI tiene más probabilidades de presentar IMS y de tener un fenotipo metilador, lo que se correlaciona con la localización proximal, un estadio inferior en el momento de la presentación y quizás una carcinogénesis más rápida que la observada en los CCR detectados que se desarrollan por la vía tradicional (191).

Se necesitan más investigaciones para discriminar si los CI son debidos a un resultado falso negativo del cribado, teniendo estos un periodo de evolución más largo, o si bien los verdaderos CI son más agresivos y con un crecimiento tumoral más rápido (202,204).

### **1.2.6) EVOLUCIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN EUROPA**

El CCR es uno de los tumores en los que existe beneficio de realizar estrategias de detección precoz ya que presenta una serie de características que lo hace susceptible de ser cribado: alta morbimortalidad, historia natural conocida, métodos de cribado con alta sensibilidad y especificidad y un tratamiento eficaz (205,206). Por ello distintos organismos comenzaron a recomendar la puesta en marcha de programas de cribado poblacional para el CCR.

Los primeros ensayos clínicos controlados comenzaron en Estados Unidos y Europa en los años 70 y 80, demostrando que la realización de SOHg disminuía la mortalidad por CCR entre un 15-33%. Teniendo en cuenta esta evidencia el Consejo de la Unión Europea (UE) a sus Estados miembros basados en el Código Europeo Contra el Cáncer incluyó como prueba de cribado en el año 2003 la SOH en hombres y mujeres de 50 a 74 años, con carácter bienal (207,208).

En el año 2008 la UE publicó un primer informe donde 19 de los 27 estados miembros aceptaron incorporar un programa de salud pública de cribado del CCR. Con estos datos la UE consideró cubierta el 78% de la población diana de toda la UE. Pese a estas cifras, la implantación y la cobertura de la población diana fue menor que en los programas de cribado de cáncer de mama o de cérvix (209).

Hubo una gran heterogeneidad entre los distintos programas de cribado de estos 19 países: tanto en el tipo de programa (poblacional o no poblacional); en la fase de desarrollo en la que se encontraban (implantado, en desarrollo, en proyecto o en planificación); y en las características propias del programa como pueden ser los criterios de selección de candidatos (edad de la población diana) y la estrategia a emplear (tipo de prueba utilizada y periodicidad de ésta). De los 19 estados miembros que aceptaron incorporar el cribado del CCR, 12 (Bulgaria, República Checa, Finlandia, Francia, Hungría, Letonia, Portugal, Rumania, Eslovenia, España, Suecia y Reino Unido) escogieron la prueba recomendada por la UE (es decir, la SOH), 6 (Austria, Chipre, Alemania, Grecia, Italia y República Eslovaca) utilizaron tanto la SOH como las pruebas endoscópicas; mientras que Polonia fue el único estado miembro que implantó un programa de cribado nacional que utilizó únicamente la colonoscopia (209).

Respecto a la periodicidad empleada en los programas con la SOH, 11 estados adoptaron el intervalo bienal, 2 estados (Austria y Alemania) el intervalo de uno o 2 años según la población de riesgo, 2 estados (Bulgaria y Letonia) el intervalo de un año y finalmente Grecia utilizó un intervalo de 5 años. Nueve países (Austria, Bulgaria, República Checa, Francia, Alemania, Grecia, Letonia, Rumania y República Eslovaca) cubrieron el rango de edad recomendado de 50 a 74 años, mientras que otros 9 estados incluida España utilizaron un rango de edad menor (Chipre, Finlandia, Hungría, Italia, Portugal, Eslovenia, España, Suecia y Reino Unido). La invitación más temprana para la SOH la realizó Bulgaria con 31 años, mientras que el resto empezaron las invitaciones a los 50 años.

En 2015 24 países de la UE ya habían establecido o se estaban preparando para organizar programas de detección de CCR. Por el contrario, no existían programas de detección en Albania, Bosnia Herzegovina, Kosovo, Macedonia, Montenegro, Rumanía, Serbia y Rusia (210).

Un análisis de diferentes programas en varios países europeos mostró que Croacia y la República Checa tenían las tasas de participación más bajas (<25 %), y ambos países informaron de tasas altas de mortalidad (18.7% y 15.4 %, respectivamente), seguidos de Francia (tasa de participación 34.3%). Los demás países lograron tasas de participación superiores al 45%, siendo la más alta en los Países Bajos y Eslovenia (211).

En cuanto a la tasa de positividad de la SOH es difícil comparar los valores entre los distintos países por no utilizar todos el mismo método (inmunológico Vs guayaco) ni los mismo valores de corte. Países Bajos obtuvo la cifra más alta (12.2%), pero usando el



valor de corte más bajo para la prueba (SOHi: 15 µg/g). Las tasas más bajas de positividad se encontraron en Inglaterra y Francia (2% y 2.8%, respectivamente) donde se utilizó SOHg (212).

El país con la tasa mayor de detección de adenomas avanzados fue Croacia (41%). La tasa más alta de detección de CCR la obtuvo Países Bajos (5.9‰) seguida de Irlanda (3.3‰) (211).

#### 1.2.6.1) Cribado de Cáncer Colorrectal en la Región de Murcia

En España la Estrategia del Cáncer del Sistema Nacional de Salud (2006) resaltó la importancia de fomentar la realización de estudios piloto de cribado poblacional, utilizando SOH para la prevención del CCR (208,213). El programa de prevención del CCR comenzó como un proyecto piloto en Cataluña en el año 2000, seguido por Valencia en 2005 y Murcia en 2006, todos ellos con SOH como prueba de cribado y colonoscopia como prueba de confirmación diagnóstica. Las tasas de participación en España variaron entre las regiones, pero el promedio fue del 49.2%. Se registró una tasa de positividad del 6.56% y una tasa de detección de CCR del 2.75‰.

El proyecto piloto iniciado en Murcia en 2006 tuvo como población objetivo 30000 habitantes y como población diana hombres y mujeres entre 50 y 69 años siendo la prueba de cribado la determinación de SOHi en dos días sucesivos con una periodicidad bienal. En caso de resultado positivo en la SOH la prueba confirmatoria sería la colonoscopia óptica y el CTC en los casos en que estuviera contraindicada la anterior o no se consiguiera visualizar todo el colon. Además, se garantizaba la continuidad de la atención a todos los participantes en el cribado cuando lo precisaran (214).

Este proyecto obtuvo tasas de participación aceptables (52.5%) únicamente superadas por el País Vasco. Se utilizó un sistema de aviso de la positividad de la prueba con hasta 4 cartas seguidas de una invitación telefónica, aumentando así la participación (215). En cuanto a la tasa de detección de adenomas avanzados se obtuvieron las cifras más altas en comparación con otros 6 programas poblacionales de cribado de CCR (33.6‰) y una tasa de detección de CCR del 2.3‰ (216).

Este fue el primer paso hacia la posterior expansión del programa de cribado de CCR a la mayor parte de la Región de Murcia.



## **2) JUSTIFICACIÓN**



El CCR es la tercera neoplasia más frecuente en todo el mundo y la segunda causa de muerte entre los pacientes con cáncer y se espera que su carga global aumente en un 60% para el año 2030 (1).

Para optimizar la eficacia del programa de cribado es importante conocer los resultados del nuestro y evaluar la estrategia de cribado empleada. Los programas deben basar sus decisiones en las pruebas disponibles, en la demanda de la población, la aceptación de los pacientes, las limitaciones de capacidad del programa y los costes generales de éste.

Aunque se ha demostrado que el cribado reduce notablemente el riesgo de mortalidad asociada al CCR su eficacia se ve comprometida por multitud de factores, como la falta de accesibilidad y un cumplimiento subóptimo del cribado. Éste sigue siendo infrautilizado por la población y las tasas de cribado no han aumentado de forma apreciable desde 2010 manteniéndose en torno al 60%. En consecuencia, se produce una marcada variación en la incidencia y la mortalidad del CCR a nivel mundial (149).

Factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de CCR también lo son para la no participación, por lo que identificar estos grupos de riesgo es de crucial importancia para actuar sobre ellos (17).

Las pruebas inmunoquímicas fecales son las más utilizadas en nuestro medio actualmente. En la mayoría de las comunidades de nuestro país y países de Europa se utiliza una única muestra fecal. En nuestra región sin embargo se utilizan 2 muestras fecales, remitiendo a colonoscopia cuando una de ellas obtiene un resultado positivo. Con esta estrategia se obtienen altas tasas de positividad y con ello alta demanda de colonoscopias. Determinar el número óptimo de muestras a realizar en el cual se obtengan altas tasas de detección de CCR o adenomas avanzados con una tasa de positividad manejable es un reto. Esto sería interesante para elegir la estrategia más coste-efectiva (217).

Uno de los factores determinantes de calidad de un programa de cribado de CCR es la frecuencia de CI. Minimizar la aparición de éstos es importante para garantizar la calidad del programa (218). Son pocos los estudios que analizan las características de los CI en el contexto de los programas de cribado de CCR basados en SOHi. Por otro lado, ha existido falta de consenso en la definición de CI en los diferentes estudios y añadido a la utilización de diferentes parámetros de laboratorio entre los estudios (utilización de diferentes puntos de corte en SOHi) ha impedido realizar comparaciones entre ellos y programas. Por ello conocer la tasa de CI en nuestro programa nos puede ayudar a plantear diversas acciones con el fin de mejorar la sensibilidad de éste (219).

Por todo ello, el propósito de este trabajo es evaluar el programa de cribado de CCR de nuestra área, conocer los factores que influyen en la participación y cuál es la adherencia a nuestro programa y si ésta se encuentra en valores aceptables; analizar las lesiones detectadas en nuestro programa; si la realización de 2 muestras fecales es más rentable

que una única muestra; detectar la frecuencia de complicaciones tras colonoscopia y si la tasa de CI es considerada aceptable, pues es un indicativo de la sensibilidad y calidad de nuestro programa.

Conocer todos estos aspectos es importante pues nos puede hacer diseñar estrategias de mejora y con ello mejorar la efectividad de nuestro programa.

## **3) OBJETIVOS**





### **3.1) OBJETIVOS GENERALES**

El siguiente trabajo tiene como objetivos generales:

- a) Analizar la evolución del programa de cribado de CCR en el área I de la Región de Murcia, desde 2010 hasta 2017. Se pretende analizar dicho programa tanto en el ámbito epidemiológico como clínico.

### **3.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

El siguiente trabajo tiene como objetivos específicos:

- a) Determinar la participación y positividad del test de SOHi identificando los factores que influyen en ambos.
- b) Determinar la tasa de lesiones diagnosticadas (Adenomas de bajo, intermedio y alto riesgo y CCR invasivo) en nuestro programa.
- c) Determinar la diferencia en la tasa de positividad, de detección de adenomas avanzados y de CCR y el valor predictivo positivo según diferentes estrategias en función del número de muestras fecales utilizadas:
  - c.1 Una única muestra que tiene un resultado positivo.
  - c.2 Dos muestras cuando cualquiera de ellas tiene un resultado positivo.
  - c.3 La media de ambas muestras obtiene un resultado positivo.
  - c.4 Ambas muestras tienen un resultado positivo.
- d) Determinar la frecuencia de CI y describir las características de estos, en comparación con los CCR detectados en el programa de cribado.
- e) Analizar las complicaciones graves tras colonoscopia según el tiempo de aparición (inmediatas o tardías), sexo, edad y características individuales de los participantes.



## **4) MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES**

El presente es un estudio retrospectivo en el que se han incluido datos demográficos, clínicos y analíticos de los participantes en el programa de cribado de CCR en el Área I de salud de la Región de Murcia, correspondientes al “Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca”, entre enero de 2010 y noviembre de 2017. Se incluyeron a personas de entre 50 y 70 años invitadas a participar en el programa de cribado de CCR.

Hemos dividido este estudio en varios apartados en función de lo analizado:

1. Análisis de la participación y positividad del test de SOHi en el programa de cribado de nuestra área y qué factores influyen en ambos, incluyendo el sexo, la edad, el tipo de invitación y el nivel de renta disponible media por zona de salud (RDM).
2. Análisis de la tasa de detección de adenomas y CCR invasivo en las 4 rondas del programa en función de sexo y edad de los participantes.
3. Análisis de la tasa de detección de adenomas y CCR en función de diferentes estrategias de cribado según el número de muestras fecales empleadas.
4. Evaluación de la calidad del programa de cribado analizando la tasa de CI de SOHi.
5. Evaluación de la calidad de programa analizando la tasa de complicaciones graves tras colonoscopia.

De cada paciente se recogieron multitud de variables: sexo, edad de invitación (menor de 60 años o mayor o igual a 60), tipo de invitación (inicial y sucesiva), tipo de participación (regular e irregular), nivel de ingresos por zona de salud (baja y alta), resultado del test de SOH (positivo o negativo) y su valor cuantitativo; test válido o inadecuado, lesiones detectadas (adenomas de bajo, intermedio y alto riesgo y carcinoma invasivo) y características de los CCR detectados (localización y estadio).

El CCR se estadificó según el sistema TNM y se clasificó en estadio I, II, III ó IV. La localización del tumor se agrupó en tres categorías: proximal, definida como la región del colon desde ciego hasta colon transversal incluido; distal, definida como el trayecto desde ángulo esplénico, colon descendente y sigma; y recto.

Como consideración general se excluyeron los sujetos que no cumplieron con los criterios de inclusión para el cribado de CCR como son los antecedentes personales de CCR o adenomas, CCR familiar, EII, enfermedad terminal o enfermedad incapacitante grave. También se excluyeron los sujetos que no pudieron ser invitados debido a errores del censo y los que tuvieron muestras inadecuadas. Debido a que en nuestro estudio se analizan diferentes aspectos de la participación y detección a lo largo de varias rondas

existen criterios de exclusión específicos en función de lo analizado. Estos se irán detallando más adelante en el apartado correspondiente.

La mayoría de la información se obtuvo de la base de datos del programa de cribado de CCR de la Región de Murcia (PCA Colon). Los datos sobre la renta se obtuvieron de la web de la Agencia Tributaria y del portal estadístico de la Región de Murcia (<https://econet.carm.es/>).

Se recurrió a la historia clínica cuando la información requerida no se encontraba en la base de datos de PCA colon. En total se incluyeron 136.365 participantes en el estudio desde 2010 hasta 2017 conformando 4 rondas completas de cribado.

## **4.2) MÉTODO DE DETECCIÓN**

### **4.2.1) SANGRE OCULTA EN HECES MÉTODO INMUNOQUÍMICO**

El programa de cribado de CCR en Murcia utiliza la SOHi bienal desde su implantación. Se requieren dos muestras de heces tomadas en dos días consecutivos y se considera un resultado positivo cuando alguna de las dos muestras supera o iguala el umbral de 20µg de Hb/g de heces, en cuyo caso está indicada la colonoscopia.

En el año 2014 (desde el primer semestre de 2014 hasta julio del mismo año) debido al exceso de positividad que se obtuvo en la prueba de SOH se consideró la prueba como positiva cuando la media de ambas muestras igualaba o superaba el punto de corte establecido (20µg de Hb/g de heces).

La concentración de Hb fecal se reporta en µg Hb/g de heces y no en ng Hb/ml de buffer. Cuando las unidades se expresan en ng Hb/ml el resultado puede variar entre diferentes kits por diferencias en el volumen del buffer entre los mismo.

Desde 2010 a 2017 se han utilizado dos marcas comerciales diferentes en los test empleados: FOB-Gold (Sentinel) desde enero de 2010 hasta junio de 2014 y HM-JACKarc (Kyowa) desde julio de 2014 hasta diciembre de 2017.

### **4.2.2) COLONOSCOPIOS UTILIZADOS**

Se utilizaron diferentes modelos de colonoscopios desde 2010 hasta 2015, todos ellos pertenecientes a Olympus (CF-Q145L, CF-Q165 y CF-H180AL). Desde 2015 en adelante el modelo de colonoscopio utilizado fue el EC38-I10L de Pentax.

## **4.3) CONSIDERACIONES GENERALES**

A continuación, se detallan los conceptos relacionados con la participación y positividad del test de SOH; la tasa de detección; estrategia de cribado utilizada, CI y complicaciones tras colonoscopia.

### **4.3.1) PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST**

#### **4.3.1.1. Invitación y tipo de invitación:**

Una invitación válida se definió como el número de sujetos con una invitación que no se consideró un error censal o que no pertenecía a ninguno de los grupos con criterio de exclusión.

Las invitaciones se clasificaron en iniciales y sucesivas y los participantes en regulares e irregulares:

- **Inicial regular**: personas que se invitan por primera vez al programa. Si se realizan el test se incluyen como participantes iniciales regulares.
- **Inicial irregular**: personas que ya se habían invitado en otras rondas y no habían participado. Si se realizan el test se incluyen como iniciales irregulares.
- **Sucesivo regular**: personas que se invitan a participar y que participaron en la anterior ronda del programa de cribado. Si se realizan el test se incluyen como cribado sucesivo regular.
- **Sucesivo irregular**: personas invitadas en el cribado que no participaron en la anterior ronda, pero sí en alguna otra previa a la actual invitación. Para el cálculo de esta tipología de cribado se acuerda utilizar un periodo mayor o igual a 30 meses como intervalo de tiempo para considerar una invitación y/o participación como sucesiva irregular. Si se realizan el test se incluyen como cribado sucesivo irregular

Los test inadecuados fueron aquellas que no pudieron ser analizadas por razones técnicas por cualquier motivo que justificara su repetición, incluso si luego entregaron otra prueba válida en la misma ronda.

Se definió colonoscopia completa cuando se logró la intubación cecal.

#### 4.3.1.2 Nivel de ingresos por zona de salud

Para el análisis de los factores económicos relacionados con la participación y positividad del test se utilizó la RDM por zona de salud. La RDM es la renta neta media de los hogares, después restar los impuestos y contribuciones obligatorias.

Se recopiló la RDM de 13 zonas de salud del Área I de 2 rondas completas (2014/2015 y 2016/2017). Las zonas de salud incluidas fueron: Alcantarilla; Alcantarilla/Sangonera la Seca; Alhama; Mula; Algezares; Aljucer; Campo de Cartagena; El Palmar; Espinardo; La Alberca; La Ñora; Nonduermas y Sangonera La Verde.

Sólo se incluyeron los participantes iniciales en este análisis, sumando un total de 33.896 individuos. Se excluyeron los participantes sucesivos y las zonas de salud para las que no fue posible obtener información sobre el nivel de ingresos. Las dos primeras rondas de cribado (2010/2011-2012/2013) tampoco se analizaron, ya que la información sobre el nivel de ingresos para estas rondas no estaba disponible.

La RDM se dividió en dos grupos: rentas altas y bajas. Para establecer el punto de corte de lo que se consideró rentas altas y bajas se calculó la mediana de la RDM de las diferentes zonas de salud por ronda de cribado. Las zonas de salud se asignaron a una de estas dos categorías dependiendo de si el nivel de ingresos estaba por encima o por debajo de esta mediana.

### **4.3.2) DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL INVASIVO**

#### 4.3.2.1 Adenomas de alto, intermedio y bajo riesgo

Los adenomas fueron clasificados en Adenomas de alto (AAR), intermedio (ARI) y bajo riesgo (ABR) (117,220):

- ABR: 1-2 adenomas <10 mm tubulares y displasia de bajo grado.
- ARI: 3-4 adenomas <10 mm o al menos 1  $\geq$ 10 mm y <20 mm o vellosos o displasia de alto grado.
- AAR:  $\geq$ 5 adenomas, o  $\geq$ 1 adenoma  $\geq$ 20mm.

#### 4.3.2.2 Valor predictivo positivo y falso positivo

Se definió VPP según la lesión detectada como:

- VPP ABR: Número total de personas en las que se ha extirpado las lesiones descritas como ABR de todas las personas con colonoscopias realizadas



- VPP ARI: Número total de personas en las que se ha extirpado las lesiones descritas como ARI de todas las personas con colonoscopias realizadas.
- VPP AAR: Número total de personas en las que se ha extirpado las lesiones descritas como AAR de todas las personas con colonoscopias realizadas.
- VPP Tis: Número total de personas en las que se ha extirpado las lesiones descritas como Tis de todas las personas con colonoscopias realizadas.
- VPP CCR: Número total de personas en las que se ha extirpado las lesiones descritas como CCR de todas las personas con colonoscopias realizadas.

Un resultado falso positivo se definió como una SOH positiva, pero sin detectar ningún adenoma o cáncer en la colonoscopia posterior.

### **4.3.3) DETECCIÓN DE LESIONES EN FUNCIÓN DE LA ESTRATEGIAS DE CRIBADO**

En nuestro programa de cribado tenemos la información del valor cuantitativo de la SOHi de las dos muestras fecales realizadas desde su implantación. En éste, como hemos detallado anteriormente, se indicaba colonoscopia cuando una de las dos muestras superaba o igualaba el punto de corte establecido.

Hemos analizado la diferencia en la positividad de la SOHi y del número de lesiones detectadas si se cambiara la estrategia de muestreo. Así la tasa de positividad de SOHi, la de detección de adenomas y de carcinoma invasivo se analizaron según los siguientes escenarios:

- Una única muestra fecal: Todos los individuos que participaron en el cribado de CCR en nuestra región tienen dos muestras fecales. Con esta estrategia, el resultado de cada muestra fecal se analizó por separado, como si sólo se dispusiera de una única muestra. Definimos la primera muestra como FIT1 y la segunda como FIT2.
- Cualquiera de las dos muestras: Cuando cualquiera de las dos muestras presenta un resultado positivo. Esta es la estrategia utilizada en nuestro programa de cribado desde su implantación. Se representa como Either FIT.
- Media de las muestras: Cuando la media de las dos muestras presenta un resultado positivo. Se representa como Mean FIT.
- Ambas muestras: Cuando ambas muestras fecales resultaron positivas. Se representa como Both FIT.

Independientemente de la estrategia considerada, el umbral que se consideró positivo fue el mismo para todas ellas ( $\geq 20\mu\text{g}$  Hb/g heces).

En el análisis de la tasa de detección de adenomas y CCR en función del número de muestras fecales utilizadas sólo se tuvieron en cuenta los participantes con invitación inicial, excluyéndose los que tenían invitación sucesiva. En este análisis también fue excluida la ronda 2014-2015 (ronda 3ª) debido a diferente metodología empleada.

#### **4.3.4) CÁNCERES DE INTERVALO**

En el programa de cribado de CCR de la Región de Murcia las personas con resultado negativo en la SOH vuelven a ser invitadas de forma bienal, mientras que a aquellas con SOH positivo se les ofrece realizarse una colonoscopia y si esta es normal, no se les vuelve a invitar hasta transcurridos 10 años (con excepción de los que presentan antecedentes familiares de CCR).

El presente análisis se limita a los CI aparecidos en personas tras resultado negativo previo en la SOH; no incluye los CI tras una colonoscopia normal, dado que el periodo de observación para dichas personas es de 10 años.

Los CI fueron detectados por el programa de cribado y por el registro de tumores de la Región de Murcia. Los CI fueron confirmados por la historia clínica, recogiendo de ésta características del tumor.

El CI se definió como un CCR invasivo diagnosticado tras un episodio de cribado negativo y antes del siguiente examen de cribado programado. El siguiente cribado programado se definió como 30 meses después del cribado anterior. El intervalo de cribado es de 24 meses; sin embargo, debería considerarse adecuado hasta los 30 meses (retraso aceptable por cuestiones organizativas y de gestión).

La tasa de CI fue definida como (189):  $\text{Número de CI} / (\text{CI} + \text{cánceres detectados en el cribado}) \times 100$ .

Se recogieron diferentes variables de los CI y los CCR detectados en el programa de cribado como el sexo, edad al diagnóstico, localización y grado de diferenciación (G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: pobremente diferenciado y G4 indiferenciado).

#### **4.3.5) COMPLICACIONES TRAS COLONOSCOPIA**

Se ha considerado complicación grave aquella que “requiere hospitalización o causa la muerte debido a una perforación o hemorragia que necesita transfusión o síndrome

vagal grave o peritonitis, y que ocurre en un plazo 0 a 30 días desde la realización de la colonoscopia” (117).

Las complicaciones graves se clasificaron según el tiempo de aparición en inmediatas y tardías. Se consideró una complicación inmediata cuando se produjo en las primeras 24 horas de la colonoscopia y tardía cuando ocurrió desde el día siguiente hasta los 30 días después de la exploración.

El resto de complicaciones que no corresponden con la definición de complicación grave fueron incluidas como leves, como el síndrome vagal tras colonoscopia que no precisa ingreso.

Para identificar las complicaciones tras la colonoscopia se utilizó el sistema de información PCA Colon, las altas hospitalarias del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) y la historia clínica:

- *Sistema de Información PCA Colon*: Se analizaron los informes de endoscopia del propio registro del programa para las complicaciones inmediatas.
- *Sistema de Información CMBD de Altas Hospitalarias (CMBD-AH)*: Se analizaron los episodios de alta potencialmente asociados a un ingreso hospitalario en los 30 días tras la realización de la colonoscopia de cribado.
- *Historias clínicas*: Se realizó una búsqueda activa de historias clínicas y una revisión de los episodios de hospitalización asociados a la colonoscopia de cribado con verificación diagnóstica de la complicación.

## **4.4) ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los análisis estadísticos han sido realizados con el software SPSS v.20 (IBM - Armonk, NY, EE. UU.) para Windows.

### **4.4.1) ANÁLISIS DE LA PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST**

Todas las variables analizadas fueron categóricas. La edad de los participantes se ha agrupado en <60 y ≥60 años.

En primer lugar, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables. Se ha calculado la frecuencia de las variables cualitativas.

La tasa global de test inadecuados, participación y positividad del test se han expresado como porcentaje +/- desviación estándar (DE).

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para determinar la existencia de asociación entre variables.

Se ha utilizado la regresión lineal multivariante (binomial) para examinar las diferencias en la participación y la positividad del test por sexo, edad, tipo de invitación y participación.

Se ha utilizado la regresión logística simple para analizar el nivel de ingresos con relación a la participación y positividad del test.

Se ha calculado la Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% para cada variable. Se ha considerado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

#### **4.4.2) ANÁLISIS DE LA DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL Y ESTRATEGIAS DE CRIBADO**

La tasa de positividad se definió como el número de personas con test positivos entre los participantes con test válidos.

La tasa de detección de ABR, ARI, AAR y CCR se ha definido como el porcentaje de individuos con adenomas de ABR, ARI y AAR o CCR de entre los participantes con una prueba válida. Se expresa en porcentaje por mil participantes (‰). También se ha calculado la TDA según colonoscopias realizadas, definida como porcentaje de colonoscopias en las que se encuentra al menos un adenoma/adenocarcinoma histológicamente confirmado. Se expresa en tanto por ciento (%).

Se ha calculado la frecuencia de ABR, ARI, AAR y CCR por edad y sexo y la tasa de positividad de la prueba según la estrategia de cribado utilizada.

El test Chi-cuadrado se ha utilizado para calcular las diferencias en las proporciones entre las distintas estrategias y las OR y su IC al 95% entre las mismas. Todos los valores  $p$  fueron de dos colas y se consideraron significativos si eran  $< 0.05$ .

#### **4.4.3) ANÁLISIS DEL CÁNCER DE INTERVALO**

Se ha calculado la frecuencia de CI desde 2010-2017. Se ha utilizado la regresión logística para comparar las diferentes variables de los CCR detectados en el programa de cribado y los CI. El valor  $p$  se consideró significativos si era  $< 0.05$ .

#### **4.4.4) ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES TRAS COLONOSCOPIA**

Se ha calculado el número de colonoscopias realizadas y el número de complicaciones leves y graves durante el periodo 2010-2017. Así mismo se ha calculado la tasa de complicaciones graves, inmediatas y tardías expresadas en tanto por mil (de 1000 colonoscopias realizadas).

Se ha realizado un análisis descriptivo entre la presencia de complicaciones graves (sí/no) y el tiempo de aparición de la complicación (inmediata o tardía). El valor p se consideró significativo si era  $< 0.05$ .



## **5) RESULTADOS**





## **5.1) PARTICIPACIÓN Y POSITIVIDAD DEL TEST**

### **5.1.1) ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

El número total de invitaciones válidas registradas desde 2010 a 2017 fue de 136365. De éstas, el 51.2% pertenecían a mujeres y el 48.8% a hombres. La edad media de las personas con invitación válida fue de 57.6 años. Se registraron un total de 65977 de test de SOH válidos. De ellos, el 54.6% eran de mujeres y el 45.4% de hombres.

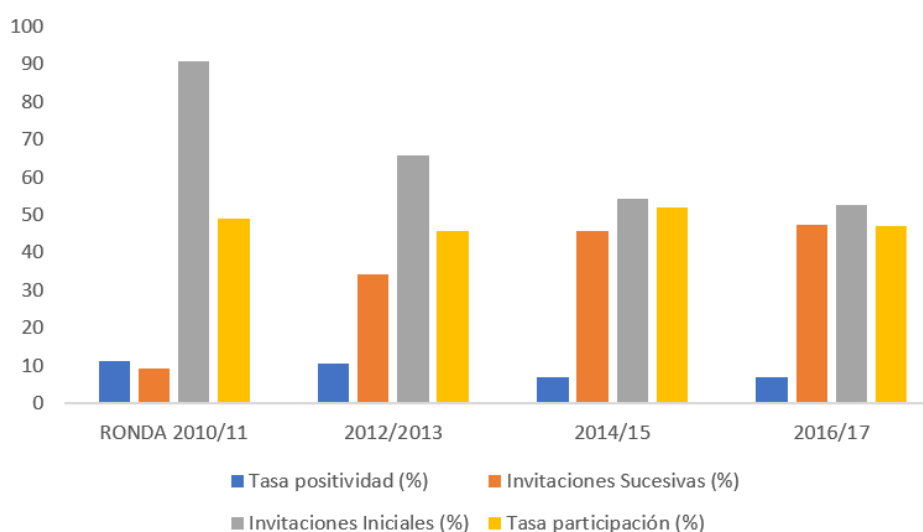
La tasa global de test inadecuados fue del 3.3% +/- 0.18 (IC del 95%: 3.1-3.4). Alcanzó su valor más alto en la primera ronda con un 4.2% y su valor más bajo en la segunda ronda con un 2.5%. (Tabla 1)

La tasa global de participación fue del 48.4% +/- 0.5 (IC 95%: 48.1-48.6). La tasa de participación por ronda fue del 49%, 45.7%, 52.1% y 47.1% en la primera, segunda, tercera y cuarta rondas respectivamente (Tabla 1).

La tasa de positividad global fue 9.2 +/- 0.29 (IC 95%: 8.9-9.4).

La tasa de positividad por ronda fue del 11.1%, 10.7%, 7% y 7.1% para la primera, segunda, tercera y cuarta ronda, respectivamente. Esta disminución gradual de la tasa de positividad en las rondas sucesivas está relacionada con el número de invitaciones iniciales y sucesivas. Así, el porcentaje de invitaciones iniciales en la primera, segunda, tercera y cuarta rondas fue del 90.9%, 65.9%; 54.2% y 52.7% respectivamente (Figura 8).

A las personas con resultado positivo en el test de SOH se les indicó la realización de la colonoscopia. Se indicaron un total de 5712 colonoscopias y se realizaron 5556 (Tabla 2).



**Figura 8:** Tasa de participación, positividad, invitaciones iniciales y sucesivas por ronda de cribado.

	<b>RONDA 1ª</b> <b>2010/11</b>	<b>RONDA 2ª</b> <b>2012/13</b>	<b>RONDA 3ª</b> <b>2014/15</b>	<b>RONDA 4ª</b> <b>2016/17</b>
	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>
<b>TEST INADECUADOS</b>	4.2 (14837)	2.5 (16205)	4 (17265)	2.6 (17754)
<b>PARTICIPACIÓN</b>				
<b><u>Total</u></b>	49 (30141)	45.7 (35416)	52.1 (33095)	47.1 (37713)
<b>-Varón</b>	45 (14715)	42.6 (17445)	48.6 (16176)	44.4 (18246)
<b>-Mujer</b>	52.9 (15426)	48.8 (17971)	55.5 (16919)	49.4 (19467)
<b><u>Edad</u></b>				
<b>&lt;60</b>	49.4 (19791)	47.5 (21506)	52.4 (20746)	46.4 (23372)
<b>≥60</b>	48.4 (10350)	42.9 (13910)	51.7 (12349)	48.1 (14341)
<b><u>Invitación</u></b>				
<b>-Inicial</b>	45.6 (27403)	24.8 (23345)	27.1 (17946)	28.9 (19891)
<b>-Sucesiva</b>	83.3 (2738)	86.1 (12071)	81.8 (15149)	67.4 (17822)
<b>POSITIVIDAD</b>				
<b><u>Total</u></b>	11.1 (14783)	10.7 (16189)	7 (17256)	7.1 (17749)
<b>-Varón</b>	13.7 (6625)	13 (7428)	8.5 (7865)	8.4 (8038)
<b>-Mujer</b>	8.9 (8158)	8.8 (8761)	5.7 (9391)	6.1 (9711)

**Tabla 1:** Test inadecuados, participación y tasa de positividad por ronda, expresadas en porcentajes siendo el denominador (n).

## **5.1.2) ANÁLISIS UNIVARIANTE**

Las mujeres y los participantes sucesivos obtuvieron tasas de participación más altas que los hombres y los participantes iniciales respectivamente en todas las rondas, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.01$ ).

La participación varió según la edad. Así, en las tres primeras rondas la participación fue mayor en los menores de 60 años, aunque sólo se encontraron resultados estadísticamente significativos en la segunda ronda ( $p < 0.01$ ). En la cuarta ronda la participación fue mayor entre los mayores de 60 años ( $p < 0.01$ ).

La colonoscopia fue completa en 5250 casos (94.5%) e incompleta en 304 casos restantes (5.5%) debido a mala preparación, problemas anatómicos o mala tolerancia del paciente. En la tabla 2 se muestran los resultados de la tasa de aceptación y de colonoscopia completa por ronda.

	<b><u>1ª RONDA</u></b>	<b><u>2ª RONDA</u></b>	<b><u>3ª RONDA</u></b>	<b><u>4ª RONDA</u></b>	<b><u>TOTAL</u></b>
	<b><i>2010/11</i></b>	<b><i>2012/13</i></b>	<b><i>2014/15</i></b>	<b><i>2016/17</i></b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>COLONOSCOPIA INDICADA</b>	1560	1647	1228	1277	5712
<b>COLONOSCOPIA REALIZADA</b>	1522	1610	1189	1233	5554
<b>ACEPTACIÓN DE COLONOSCOPIA</b>	(97.6)	(98)	(97)	(96.6)	(97.3)
<b>COLONOSCOPIA COMPLETA</b>	1427	1516	1126	1181	5250
	(93.7)	(94.1)	(94.7)	(95.7)	(94.5)
<b>PRIMERA COLONOSCOPIA COMPLETA</b>	1388	1446	1032	1112	4978
	(91)	(90)	(87)	(90)	(90)

**Tabla 2:** Colonoscopias indicadas, realizadas y completas por ronda. Tasa de aceptación de colonoscopia y de primera colonoscopia completa.

No hubo diferencias significativas en la tasa de aceptación de colonoscopia por sexo ni por grupo de edad, excepto en la tercera ronda donde la aceptación de la colonoscopia fue mayor en los menores de 60 años ( $p=0.03$ ).

Referente a la tasa de colonoscopia completa solo se obtuvieron resultados significativos en la primera ronda donde los varones presentaban tasas mayores de colonoscopia completa (92.5 vs 89% varones-mujeres;  $p=0.01$ ) y en la cuarta ronda

donde los que obtuvieron mayores tasas de colonoscopia completa fueron los menores de 60 años (92.2 vs 87.8% menores 60-mayores 60;  $p < 0.01$ ).

### **5.1.3) ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Las tablas 3 y 4 muestran el análisis multivariante de la participación y positividad del test de SOH ajustado por edad, sexo, tipo de invitación y participación por ronda. Cabe destacar que las mujeres participan con más frecuencia que los hombres, aunque estos últimos tienen más probabilidades de tener un resultado positivo en el test de SOH. También cabe destacar que en todas las rondas hay más participantes sucesivos que aceptan la invitación que los iniciales, aunque estos últimos tienen más probabilidades de tener un resultado positivo en el test de SOH.

PARTICIPACIÓN	VARIABLE		OR (IC 95%)	p
	PARTICIPACIÓN	SEXO	Hombre (Ref)	1
Mujer				
-Ronda 2010/11			1.35 (1.28- 1.4)	<0.01
-Ronda 2012/13			1.28 (1.2 – 1.3)	<0.01
-Ronda 2014/15			1.13 (1.07 – 1.2)	<0.01
-Ronda 2016/17		1.18 (1.12– 1.2)	<0.01	
EDAD (AÑOS)		≥60 (Ref)	1	-----
		50-59		
		-Ronda 2010/11	1.03 (0.98-1.08)	0.09
		-Ronda 2012/13	1.2 (1.15-1.25)	<0.01
		-Ronda 2014/15	1.02 (0.98-1.07)	0.2
-Ronda 2016/17		0.93 (0.89-0.97)	0.001	
INVITACIÓN		Inicial (Ref)	1	-----
	Sucesivo			
	-Ronda 2010/11	6.3 (5.6 - 7)	<0.01	
	-Ronda 2012/13	7 (6.5– 7.6)	<0.01	
	-Ronda 2014/15	6.3 (5.9– 6.7)	<0.01	
-Ronda 2016/17	5.2 (5.01– 5.4)	<0.01		
PARTICIPACIÓN	Irregular (Ref)	1	-----	
	Regular			
	-Ronda 2010/11	1.2 (0.8-1.6)	0.3	
	-Ronda 2012/13	4.9 (4.6-5.3)	<0.01	
	-Ronda 2014/15	8 (7.5-8.3)	<0.01	
-Ronda 2016/17	6.8 (6.4-7.2)	<0.01		

**Tabla 3:** Análisis multivariante de los factores relacionados con la participación. Ref: referencia

	VARIABLE		OR (IC 95%)	p
	POSITIVIDAD	SEXO	Mujer (Ref)	1
Hombre				
-Ronda 2010/11			1.2 (1.1 – 1.3)	<0.01
-Ronda 2012/13			1.6 (1.3 – 1.9)	<0.01
-Ronda 2014/15			1.5 (1.3 – 1.6)	<0.01
		-Ronda 2016/17	1.4 (1.2 – 1.5)	<0.01
EDAD (AÑOS)		50-59 (Ref)	1	-----
		≥60		
		-Ronda 2010/11	1.3 (1.19 – 1.44)	<0.01
		-Ronda 2012/13	0.8 (0.66 – 1)	0.053
		-Ronda 2014/15	1.2 (1.1-1.4)	0.01
		-Ronda 2016/17	1.3 (1.19-1.5)	<0.01
INVITACIÓN		Sucesiva (Ref)	1	-----
		Inicial		
		-Ronda 2010/11	1.13 (0.96– 1.3)	0.12
	-Ronda 2012/13	13.8 (10.4– 18.3)	<0.01	
	-Ronda 2014/15	1.5 (1.3– 1.7)	<0.01	
	-Ronda 2016/17	1.6 (1.4– 1.8)	<0.01	

**Tabla 4:** Análisis multivariante de los factores relacionados con la positividad del test de sangre oculta en heces.

### **5.1.4) FACTORES ECONÓMICOS**

Las diferentes zonas de salud que se incluyeron en el estudio se clasificaron en rentas altas y bajas en función de la mediana de la RDM por ronda de cribado. Así, la mediana de las rondas correspondientes a 2014/15 y 2016/17 fueron de 17824 y 18778 euros respectivamente. Los valores menores e iguales a estos se clasificaron como rentas bajas y los valores mayores como rentas altas.

En la ronda 2014/15 se obtuvo una participación del 26.3% y 28.3% en áreas de menor y mayor renta respectivamente, encontrándose diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). La positividad de la SOH en esta tercera ronda fue mayor en las zonas de menores rentas, aunque sin obtener resultados estadísticamente significativos ( $p = 0.58$ ).

En la ronda 2016/17 la participación también fue mayor en las áreas con rentas mayores (26.8% vs 26.6%) ( $p = 0.81$ ). La positividad del test fue del 8.9% en las zonas de rentas más bajas y del 9% en las zonas de rentas más altas. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ni en la participación ni en la positividad del test en relación al nivel de renta en esta ronda analizada ( $p = 0.84$ ).

En la Tabla 5 se muestra que en la ronda 2014/15 el tener una renta alta aumentó la probabilidad de participar. Sin embargo, el nivel de renta no se relacionó con la positividad del test de SOH en estas dos rondas analizadas.

	<b>PARTICIPACIÓN % (n)</b>	<b>POSITIVIDAD % (n)</b>	<b>PARTICIPACIÓN OR (IC95%); p</b>	<b>POSITIVIDAD OR (IC95%); p</b>
<b>Ronda 2014/15</b>				
<b><u>RDM</u></b>				
-Baja ( <i>ref</i> )	26.3 (9400)	9.1 (2471)	1	1
-Alta	28.3 (7445)	8.6 (2105)	1.1 (1.03-1.18); <0.05	0.94 (0.76-1.15); 0.58
<b>Ronda 2016/17</b>				
<b><u>RDM</u></b>				
-Baja ( <i>ref</i> )	26.6 (9595)	8.9 (2553)	1	1
-Alta	26.8 (7456)	9 (1997)	1 (0.93-1.08); 0.81	1.01 (0.82-1.2); 0.84

**Tabla 5:** Tasa de participación y positividad y regresión logística del nivel de ingresos.

## **5.2) DETECCIÓN DE ADENOMAS Y CCR**

La tasa de detección de ABR, ARI, AAR y CCR por 1000 participante con test válido en función del sexo y edad se muestran en la Tabla 6. En todas las rondas la tasa de detección para ABR, ARI, AAR y CCR fue mayor en varones respecto a mujeres con resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

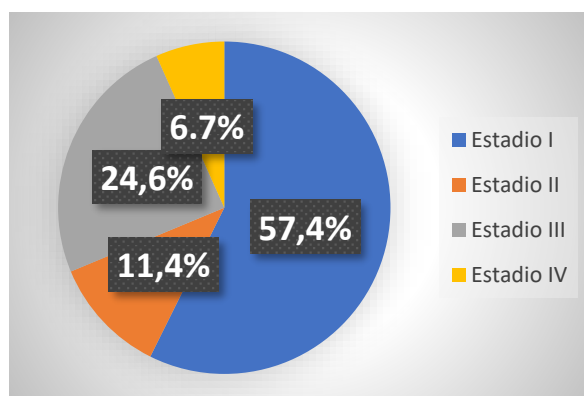
Referente a la edad, los mayores de 60 años presentaron tasas más altas de detección en todas las rondas para las lesiones anteriormente mencionadas. Se encontraron resultados estadísticamente significativos para ABR y AAR en la primera, segunda y tercera ronda ( $p < 0.05$ ). En cuanto a los ARI obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la primera y segunda ronda ( $p < 0.05$ ). Los CCR no presentaron resultados significativos en ninguna de las rondas por grupo de edad.

Respecto a la TDA según colonoscopias realizadas se muestra en la tabla 7 por ronda y tipo de participación (inicial o sucesiva). La TDA total osciló entre el 62.6% de la primera ronda y el 56.3% de la cuarta. Los participantes iniciales obtuvieron TDA mayores que los sucesivos en todas las rondas.

En las endoscopias realizadas fueron encontrados un total de 147 de casos de CCR, estando el 69 % de los mismos en estadios iniciales I y II (Figura 9).

El VPP obtenido de la prueba de cribado SOHi en función del tipo de lesión se muestra en la tabla 8. En todas las rondas el VPP fue mayor en varones respecto a mujeres, obteniendo resultados estadísticamente significativos para AAR, ARI y ABR ( $p < 0.05$ ). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el CCR ni por sexo ni por grupo de edad. Respecto a la totalidad de adenomas y CCR por grupo de edad solo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la segunda ronda ( $p = 0.0005$ ).

En la Tabla 9 se muestran los resultados de la tasa de falsos positivos de SOHi por ronda de cribado. En todas las rondas las mujeres tenían más probabilidad de tener un resultado falso positivo en comparación con los varones.



**Figura 9:** Porcentaje de CCR diagnosticados por estadio.



	<b>1ª ronda: 2010/11</b>				<b>2ª ronda: 2012/13</b>			
	<b>ABR</b>	<b>ARI</b>	<b>AAR</b>	<b>CCR</b>	<b>ABR</b>	<b>ARI</b>	<b>AAR</b>	<b>CCR</b>
<b>TOTAL</b> ‰ (n)	24(339)	13 (192)	25(354)	4 (52)	23 (369)	19 (310)	12 (190)	3 (41)
<b>SEXO</b>								
-Mujer	19(150)	8 (62)	13(100)	2 (19)	19 (162)	13 (116)	5 (43)	1 (13)
-Varón	29(189)	20 (130)	29(254)	5 (33)	29 (207)	27 (194)	20 (147)	4 (28)
<b>EDAD</b> <b>(años)</b>								
<60	21(184)	10.2(89)	21(181)	3 (28)	21 (206)	16 (162)	10 (101)	2 (20)
≥60	27(155)	18 (103)	30(173)	4 (24)	27 (163)	25 (148)	15 (89)	4 (21)

	<b>3ª ronda: 2014/15</b>				<b>4ª ronda: 2016/17</b>			
	<b>ABR</b>	<b>ARI</b>	<b>AAR</b>	<b>CCR</b>	<b>ABR</b>	<b>ARI</b>	<b>AAR</b>	<b>CCR</b>
<b>TOTAL</b> ‰ (n)	14 (251)	14 (251)	7 (135)	2 (30)	14 (263)	14 (268)	7 (137)	1 (24)
<b>SEXO</b>								
-Mujer	11 (103)	8 (77)	4 (35)	1 (8)	11 (116)	9 (98)	4 (41)	1 (8)
-Varón	18 (148)	21 (174)	12 (100)	3 (22)	17 (147)	20 (170)	11 (96)	2 (16)
<b>EDAD</b> <b>(años)</b>								
<60	14 (154)	13 (144)	7 (74)	1 (16)	12 (140)	13 (151)	5 (56)	1 (11)
≥60	14 (97)	15 (107)	9 (61)	2 (14)	16 (123)	15 (117)	11 (81)	2 (13)

**Tabla 6:** Tasa de detección de ABR, AAR, ARI y CCR por ronda y por grupo de edad y sexo. La tasa de detección está expresada por mil participantes con test válido.

TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS POR COLONOSCOPIA													
RONDAS	PARTICIPACIÓN INICIAL			PARTICIPACIÓN SUCESIVA				TOTAL					
	Adenomas CCR (n)	Y	TDA %	IC95%	Adenomas (n)	Y	CCR	TDA %	IC95%	Adenomas CCR	Y	TDA %	IC95%
2010/11	882		63.5	61-66.1	----			----		953		62.6	60.2-65
2012/13	413		58.1	54.5-61.8	498			55.2	52-58.5	911		56.6	54.1-58.9
2014/15	279		61	56.6-65.5	393			53.7	50.1-57.3	672		56.5	53.7-59.3
2016/17	283		60.3	55.9-64.8	411			53.8	50.3-57.3	694		56.3	53.5-59.1

**Tabla 7:** Tasa de detección de adenomas y CCR por ronda y según tipo de participación (inicial y sucesiva). IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

VPP %	RONDA 1ª: 2010/11					RONDA 2ª: 2012/13				
	ABR	AAR	ARI	CCR	Adenomas y CCR	ABR	AAR	ARI	CCR	Adenomas y CCR
<b>Total</b>	22.7	23.4	13.1	3.4	65.4	22.9	11.8	19.2	2.5	58.2
<b>Mujer</b>	22.6	14.9	9.5	2.8	52.2	22.3	5.9	15.9	1.8	47.5
<b>Varón</b>	22.7	30.2	16	3.9	76	23.4	16.6	21.9	3.2	67
<b>&lt;60</b>	23.1	22.5	11.7	3.4	63.6	22.2	10.9	17.5	2.2	54
<b>≥60</b>	22.1	24.4	14.8	3.4	67.6	23.8	13	21.6	3.1	63.8

VPP %	RONDA 3ª: 2014/15					RONDA 4ª: 2016/17				
	ABR	AAR	ARI	CCR	Adenomas y CCR	ABR	AAR	ARI	CCR	Adenomas y CCR
<b>Total</b>	21.2	11.4	21.2	2.5	58.5	21.4	11.1	21.7	1.9	59.3
<b>Mujer</b>	19.8	6.9	14.8	1.5	45.4	19.9	7	16.8	1.4	47.3
<b>Varón</b>	22.3	14.9	26.2	3.3	68.8	22.7	14.7	26.1	2.5	70
<b>&lt;60</b>	21.5	10.3	20.1	2.2	56.8	21.3	8.5	22.9	1.7	58.2
<b>≥60</b>	20.7	13.2	22.8	3	61.2	21.6	14.1	20.3	2.3	60.5

**Tabla 8:** VPP de SOHi por ronda y tipo de lesión en función de sexo y grupo de edad. El VPP se expresa en porcentaje (%).

	RONDA 1ª: 2010/11				RONDA 2ª: 2012/13				RONDA 3ª: 2014/15				RONDA 4ª: 2016/17			
	n	%	OR	95% IC	n	%	OR	95% IC	n	%	OR	95% IC	n	%	OR	95% IC
<b><u>SEXO</u></b>																
<b>Varón</b>	231	27.2	1	---	394	34.7	1	---	221	33	1	---	220	33.8	1	---
<b>Mujer</b>	338	50.2	2.7	2.1-3.3	307	58	2.2	1.8-2.7	296	56.7	2.6	2.1-3.4	319	55	2.3	1.8-2.9
<b><u>EDAD</u></b>																
<b>≥60</b>	250	35.2	1	---	264	38.5	1	---	188	40	1	---	239	41.5	1	---
<b>&lt;60</b>	250	39.2	1.3	1.1-1.7	437	47.1	1.4	1.1-1.7	329	45.7	1.25	0.9-1.6	300	45.6	1.17	0.9-1.4
<b><u>TIPO DE INVITACIÓN</u></b>																
<b>Inicial</b>	506	36.4	--	--	297	41.8	1	---	178	39	1	---	186	39.6	1	---
<b>Sucesiva</b>	--	--	--	--	404	44.7	1.1	0.9-1.3	339	46.3	1.3	1.06-1.7	353	46.2	1.3	1.03-1.6
<b><u>TOTAL</u></b>	569	37.4		---	701	43.4	---	---	517	43.5	---	---	539	43.7	---	---

**Tabla 9:** Resultados de Falsos positivos: no adenoma ni cáncer por ronda de cribado. OR: Odds ratio ajustado por edad, sexo y tipo de invitación.

## **5.3) RESULTADOS SEGÚN LA ESTRATEGIA DE CRIBADO UTILIZADA**

Desde enero de 2010 hasta noviembre de 2017 (excluyéndose como se ha mencionado en el apartado 4.3.3 de Material y métodos la ronda correspondiente a los años 14/15) se incluyeron en el estudio 24590 sujetos (13132 mujeres y 11458 hombres) de entre 50 y 70 años. Se diagnosticaron 524 pacientes con ABR; 515 con AAR y 90 pacientes con CCR con la estrategia "Either FIT" (Tabla 10).

La proporción de individuos de 60 años o más que participaron en cada ronda varió. Así, en la primera ronda el 42% de los participantes tenían más de 60 años (n=4556), el 24.5% en la segunda (n=1514) y el 26.2% (n=1501) en la tercera. Los mayores de 60 años presentaron mayores tasas de detección de AAR en comparación con los menores de 60 años en todas las rondas, independientemente de la estrategia elegida, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) (Tabla 11).

En general, dependiendo de la estrategia elegida, aproximadamente el 20% de los pacientes con AAR (104) no se habrían detectado con "FIT1"; el 40% (210) con "Both FIT" y el 14% (74) con "Mean FIT". En el caso del CCR, el 9% (8) no se habría detectado con "FIT1"; el 24,5% (22) con "Both FIT" y el 6,7% (6) con "Mean FIT".

### **5.3.1) TASA DE POSITIVIDAD (TP)**

En todas las rondas de cribado se obtuvieron mayores tasas de positividad con "Either FIT" en comparación con el resto de las estrategias ( $p < 0.01$ ). No hubo diferencias estadísticas en la TP entre FIT1 y FIT2 ( $p > 0.05$ ).

### **5.3.2) TASA DE DETECCIÓN (TD)**

La TD según las diferentes estrategias de cribado se recoge en la tabla 12 y 13.

- **ABR:** Se encontraron diferencias significativas en cuanto a una mayor TD con la estrategia "Either FIT" en comparación con el resto de las estrategias en las 3 rondas analizadas ( $p < 0.001$ ).
- **AAR:** En la primera ronda se encontraron diferencias significativas en términos de mayores TD con la estrategia "Either Fit" en comparación con las otras estrategias. En la cuarta ronda se registraron TD más elevadas con la estrategia de referencia ("Eiher FIT"), con resultados estadísticamente significativas en comparación con las demás estrategias excepto con "FIT mean".

- CCR: Las diferencias observadas en la TD no alcanzaron significación estadística en ninguna de las rondas.

### **5.3.3) VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP)**

La estrategia "Both FIT" tuvo el VPP más alto para el diagnóstico de AAR en todas las rondas en comparación con la estrategia de referencia ( $p < 0.01$ ). De igual manera esta estrategia también obtuvo el VPP mayor para CCR en la primera y cuarta ronda en comparación con "Eiher FIT" ( $p < 0.01$ ) (Tabla 13).

<b>TOTAL</b>	<b>1ª RONDA: 2010/11</b>					<b>2ª RONDA: 2012/13</b>					<b>4ª RONDA: 2016/17</b>				
	Fit1	Fit2	Either	Both	Mean	Fit1	Fit2	Either	Both	Mean	Fit1	Fit2	Either	Both	Mean
<b>Sujetos con test positivo (n)</b>	978	979	1450	507	1083	529	547	789	287	597	346	343	529	160	405
<b>Positividad (%)</b>	7.7	7.7	11.5	4	8.6	8.5	8.8	12.7	4.6	9.6	6.1	6	9.3	2.8	7.1
<b>Lesiones detectadas (n)</b>															
• ABR	180	192	301	71	195	83	89	136	36	93	52	51	87	16	59
• AAR	261	256	329	188	280	88	93	109	72	95	62	60	77	45	66
• CCR	48	41	50	39	49	22	22	27	17	22	12	13	13	12	13
<b>Edad/ Sexo</b>															
• Varón <60															
-ABR	56	56	97	15	59	35	34	58	11	34	21	21	35	7	28
-AAR	100	97	122	75	111	40	52	52	34	46	21	21	26	16	24
-CCR	18	18	20	16	19	9	9	10	8	9	6	6	6	5	6
• Varón ≥60															
-ABR	50	45	73	22	44	17	18	25	10	22	8	9	15	2	8
-AAR	88	87	109	66	91	30	35	35	21	28	21	19	26	14	21
-CCR	11	9	11	9	11	8	8	9	7	8	3	3	3	3	3
• Mujer <60															
-ABR	41	54	76	19	54	21	25	36	10	24	14	12	23	3	12
-AAR	36	42	54	24	45	14	16	16	13	15	9	8	10	7	9
-CCR	8	7	8	7	8	3	3	5	1	2	4	4	4	4	4
• Mujer ≥60															
-ABR	33	37	55	15	38	10	12	17	5	13	9	9	14	4	11
-AAR	37	30	44	23	33	4	6	6	4	6	11	12	15	8	12
-CCR	11	7	11	7	11	2	2	3	1	3	0	0	0	0	0

**Tabla 10: ABR, AAR, CCR según estrategia de cribado utilizada por sexo, edad y ronda de cribado**

1ª RONDA (2010/11): TD%				2ª RONDA (2012/13): TD %					
SEXO EDAD	FIT	AAR	CCR	OR 1 (95%CI); p	OR2 (95%CI); p	AAR	CCR	OR 1 (CI95%); p	OR2 (CI95%); p
TODOS <60	Fit1	19.8	3.2	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	12.7	2.5	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>
	Fit2	19.7	3	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	14.2	2.5	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>
	Either	25.8	3.4	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	16.1	3.2	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>
	Both	14.7	2.8	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	10.8	1.9	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>
	Mean	22.4	3.3	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	14.4	2.3	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>
≥60	Fit1	29.8	4.8	1.5(1.2-1.9); <0.01	1.5(0.8-2.6); 0.1	27.7	6.6	2.2(1.5-3.3); <0.01	2.6(1.1-6); 0.02
	Fit2	28	3.5	1.4(1.1-1.8); 0.003	1.1(0.6-2.1); 0.5	27	6.6	1.9(1.3-2.8); 0.01	2.6(1.1-6); 0.02
	Either	37	4.8	1.4(1.2-1.8); <0.01	1.4(0.8-2.4); 0.2	33.7	7.9	2.1(1.5-3); <0.01	2.5(1.8-5.3); 0.01
	Both	21.7	3.5	1.4(1.1-1.9); 0.04	1.2(0.6-2.3); 0.5	21.1	5.3	1.9(1.2-3); 0.02	2.7(1.7-2); 0.02
	Mean	29.8	4.8	1.3(1.1-1.6); 0.01	1.4(0.8-2.5); 0.1	28.4	7.3	1.9(1.3-3); <0.01	3.1(1.3-7.2); 0.006
VARONES <60	Fit1	14.6	2.2	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	9.3	1.9	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>
	Fit2	13.9	2.2	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	10.6	1.9	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>
	Either	18.3	2.5	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	12.3	2.1	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>
	Both	10.9	1.9	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	7.6	1.7	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>
	Mean	16	2.3	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	10.8	1.9	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>
≥60	Fit1	20.8	2.4	1.4(1.1-1.8); <0.01	1(0.5-2.3); 0.8	21.8	5.3	2.3(1.5-3.7); <0.01	2.7(1.7-2); 0.02
	Fit2	20.8	1.9	1.5(1.1-1.9); 0.003	0.9(0.4-2); 0.15	19.8	5.3	1.8(1.2-2.9); 0.01	2.7(1.7-2); 0.02
	Either	26.1	2.4	1.4(1.1-1.8); 0.003	0.9(0.4-2); 0.9	25.7	5.9	2.1(1.4-3.2); <0.01	2.8(1.1-6.9); 0.02
	Both	16	1.9	1.4(1-2); 0.01	0.9(0.4-2); 0.9	15.8	4.6	2(1.2-3.5); 0.04	2.7(0.9-7.5); 0.05
	Mean	21.7	2.4	1.3(1.1-1.7); 0.02	1(0.4-2); 0.9	21.1	5.3	1.9(1.2-3); 0.02	2.7(1.7-2); 0.02
MUJERES <60	Fit1	5.3	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	3.4	0.63	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>
	Fit2	5.9	0.8	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	3.6	0.63	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>
	Either	7.5	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	3.8	1.06	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>
	Both	3.7	0.8	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	3.2	0.2	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>
	Mean	6.4	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	3.6	0.4	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>

**Tabla 11:** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95% de TD de AAR y CCR por sexo y edad según ronda de cribado. OR1: Comparación de las tasas de detección de AAR. OR1a: utilizando todos <60 como referencia, OR1b: utilizando hombres <60 como referencia; OR1c: utilizando mujeres <60 como referencia. OR2: Comparación de las tasas de detección de CCR. OR2c: utilizando todos <60 como referencia; OR2d: utilizando todos <60 como referencia; OR2e: utilizando hombres <60 como referencia; OR2f: utilizando mujeres <60 como referencia



4ª RONDA (2016/17): TD%						
SEXO EDAD	FIT	AAR	CCR	OR1 (95% IC); p	OR2 (95% IC); p	
<b>TODOS</b> <b>&lt;60</b>	Fit1	9	2.1	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	
	Fit2	9.7	2.4	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	
	Either	12.1	2.4	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	
	Both	6.6	2.1	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	
	Mean	10.7	2.4	1 <sup>a</sup>	1 <sup>d</sup>	
	<b>≥60</b>	Fit1	22	2	2.4(1.5-3.9); <0.01	0.9(0.2-3.4); 0.9
		Fit2	22	2	2.3(1.4-3.6); <0.01	0.8(0.2-3); 0.8
		Either	28.6	2	2.4(1.6-3.6); <0.01	0.8(0.2-3); 0.8
		Both	15.3	2	2.3(1.3-4); 0.02	0.9(0.2-3.4); 0.9
		Mean	23.3	2	2.2(1.4-3.3); <0.01	0.8(0.2-3); 0.8
<b>VARONES</b> <b>&lt;60</b>	Fit1	6.2	1.2	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	
	Fit2	6.6	1.4	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	
	Either	8.3	1.4	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	
	Both	4.5	1.2	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	
	Mean	7.3	1.4	1 <sup>b</sup>	1 <sup>e</sup>	
	<b>≥60</b>	Fit1	14.6	2	2.4(1.3-4.2); 0.02	1.6(0.4-7); 0.4
		Fit2	14	2	2.1(1.2-3.7); 0.008	1.4(0.3-5.6); 0.6
		Either	18.6	2	2.2(1.3-3.7); 0.01	1.4(0.3-5.6); 0.6
		Both	10	2	2.2(1.1-4.3); 0.02	1.6(0.4-7); 0.4
		Mean	15.3	2	2(1.2-3.6); 0.06	1.4(0.3-5.6); 0.6
<b>MUJERES</b> <b>&lt;60</b>	Fit1	2.8	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	
	Fit2	3	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	
	Either	3.8	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	
	Both	2.1	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	
	Mean	3.3	0.9	1 <sup>c</sup>	1 <sup>f</sup>	
	<b>≥60</b>	Fit1	7.3	0	2.6(1.1-5.8); 0.02	0.9(0.9-1); 0.2
		Fit2	8	0	2.6(1.1-5.7); 0.01	0.9(0.9-1); 0.2
		Either	10	0	2.6(1.6-5.4); 0.006	0.9(0.9-1); 0.2
		Both	5.3	0	2.5(0.9-6.4); 0.05	0.9(0.9-1); 0.2
		Mean	8	0	2.4(1.1-5.2); 0.02	0.9(0.9-1); 0.2

**Tabla 11' (Continuación tabla 11):** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95% de TD de AAR y CCR por sexo y edad según ronda de cribado. OR1: Comparación de las tasas de detección de AAR. OR1a: utilizando todos<60 como referencia, OR1b: utilizando hombres<60 como referencia; OR1c: utilizando mujeres<60 como referencia. OR2: Comparación de las tasas de detección de CCR. OR2c: utilizando todos<60 como referencia; OR2d: utilizando todos<60 como referencia; OR2e: utilizando hombres<60 como referencia; OR2f: utilizando mujeres<60 como referencia.

RONDA	LESIONES	FIT	TOTAL			VARÓN			MUJER			<60 AÑOS			≥60 AÑOS		
			%	CI 95%	p	%	CI 95%	p	%	CI 95%	p	%	CI 95%	p	%	CI 95%	p
Ronda 1ª 2010/11	AAR	FIT1	23.5	21-26	0.01	16.8	14-19	0.01	6.6	5-8	0.05	19.8	17-23	0.01	29.8	25-35	0.05
		FIT2	23	20-25	<0.01	16.4	14-19	0.05	6.4	5-8	0.03	19.7	17-23	0.009	28	23-33	0.01
		Either	30	27-33	-----	21.1	19-24	-----	8.7	7-10	-----	25.8	22-29	-----	37	32-43	-----
	CCR	Both	17.2	15-20	<0.01	12.8	11-15	<0.01	4.4	3-6	<0.01	14.7	12-17	<0.01	21.7	17-26	<0.01
		Mean	25	22-28	0.02	18.1	16-20	0.8	7	6-8	0.1	22.5	19-26	0.16	29.8	25-35	0.05
		FIT1	3.8	3-5	0.8	2.3	2-3	0.8	1.5	1-2	1	3.2	2-4	0.7	4.8	3-7	1
		FIT2	3.2	2-4	0.3	2.1	1-3	0.6	1.1	1-2	0.4	3	2-4	0.6	3.5	2-5	0.3
Ronda 2ª 2012/13	AAR	Either	3.9	3-5	-----	2.4	2-3	-----	1.5	1-2	-----	3.4	2-5	-----	4.8	3-7	-----
		Both	3	2-4	0.2	2	1-3	0.4	1.1	1-2	0.4	2.8	2-4	0.5	3.5	2-5	0.3
		Mean	3.8	3-5	0.9	2.3	2-3	0.9	1.5	1-2	1	3.3	2-5	0.8	4.8	3-7	1
	CCR	FIT1	16	13-20	0.09	12.3	10-15	0.1	4	2-6	0.5	12.7	10-16	0.16	27.7	19-36	0.3
		FIT2	17	14-21	0.2	12.8	10-15	0.1	4.5	3-6	0.8	14.2	11-18	0.4	27.7	19-36	0.3
Ronda 2ª 2012/13	AAR	Either	20	17-24	-----	15.5	12-19	-----	4.8	3-7	-----	16.1	13-20	-----	33.6	25-43	-----
		Both	13	10-16	0.02	9.6	7-12	0.003	3.7	2-5	0.3	11	8-14	0.02	21.1	14-28	0.03
		Mean	18	15-21	0.3	13.3	10-16	0.3	4.5	3-6	0.8	14.4	11-18	0.5	28.4	20-37	0.4
	CCR	FIT1	3.5	2-5	0.47	2.7	1-4	0.7	0.8	0-2	0.4	2.5	1-4	0.5	6.6	3-11	0.6
		FIT2	3.5	2-5	0.47	2.7	1-4	0.7	0.8	0-2	0.4	2.5	1-4	0.5	6.6	3-11	0.6
		Either	4.3	3-6	-----	3	2-4	-----	1.2	0-2	-----	3.2	2-5	-----	8	3-12	-----
		Both	2.7	1-4	0.13	2.4	1-4	0.5	0.3	0.1-1	0.1	1.9	1-3	0.2	5.3	2-9	0.3
Mean	3.5	2-5	0.47	2.7	1-4	0.7	0.8	0-2	0.4	2.3	1-4	0.4	7.2	3-12	0.8		

**Tabla 12:** Comparación de la TD de AAR y CCR por sexo y edad según la estrategia de cribado, siendo "Either FIT" la estrategia de referencia. IC: intervalo de confianza al 95%.

RONDA	LESIONES	FIT	TOTAL			VARÓN			MUJER			<60 AÑOS			≥60 AÑOS			
			%	CI95%	P	%	CI95%	P	%	CI95%	P	%	CI95%	P	%	CI95%	P	
Ronda 4ª 2016/17	AAR	FIT1	12	10-15	0.01	8.4	6-11	0.2	4	2-6	0.3	9	6-12	0.16	22	15-29	0.2	
		FIT2	13	10-16	0.03	8.6	6-11	0.2	4.3	3-6	0.4	9.7	7-13	0.3	22	15-29	0.2	
		Either	16	13-20	-----	11	8-14	-----	5.4	4-7	-----	-----	12.1	9-15	-----	28.6	20-37	-----
		Both	9	6-11	<0.01	6	4-8	0.003	3	2-4	0.04	6.6	4-9	0.009	15.3	9-22	0.01	
		Mean	14	11-17	0.09	9.4	7-2	0.4	4.5	3-6	0.5	10.7	8-14	0.5	23.3	16-31	0.3	
	CCR	FIT1	2	1-3	0.84	1.4	0-2	0.8	0.7	0-1	1	2.1	1-4	0.8	2	0-4	1	
		FIT2	2	1-4	1	1.6	1-3	1	0.7	0-1	1	2.4	1-4	1	2	0-4	1	
		Either	2	1-4	-----	1.6	1-3	-----	0.7	0-1	-----	-----	2.4	1-4	-----	2	0-4	-----
		Both	2	1-3	0.84	1.4	0-2	0.8	0.7	0-1	1	2.1	1-4	0.8	2	0-4	1	
		Mean	2	1-4	1	1.6	1-3	1	0.7	0-1	1	2.4	1-4	1	2	0-4	1	

**Tabla 12' (Continuación de tabla 12): Comparación de la tasa de detección de AA y CCR por sexo y edad según la estrategia de cribado, siendo "Either FIT" la estrategia de referencia. IC: intervalo de confianza al 95%.**

	FIT	ABR %	IC 95%	p	AAR	IC 95%	p	CCR %	IC 95%	p
<b>1ª Ronda 2010/11</b>	FIT1	18.4	16-20.8	0.15	26.7	23.9-29.5	0.02	4.9	3.6-6.3	0.073
	FIT2	19.6	17.1-22.1	0.49	26.1	23.4-28.9	0.06	4.2	2.9-5.4	0.347
	Either (referencia)	20.8	18.7-22.8		22.7	20.5-24.8		3.4	2.5-4.4	
	Both	14	11-17	<0.01	37.1	32.9-41.3	<0.01	7.7	5.4-10	<0.01
	Mean	18	15.7-20.3	0.08	25.9	23.2-28.5	0.06	4.5	3.3-5.8	0.16
	<b>2ª Ronda 2012/13</b>	FIT1	15.7	12.6-18.8	0.45	16.6	16.5-19.8	0.16	4.2	2.5-5.9
FIT2		16.3	13.2-19.4	0.645	17	13.8-20.2	0.11	4	2.4-5.7	0.56
Either (referencia)		17.2	14.2-19.9		13.8	11.4-16.2		3.4	2.2-4.7	
Both		12.5	8.7-16.4	0.061	25.1	20-30.1	<0.01	5.9	3.2-8.7	0.067
Mean		15.6	12.7-18.5	0.41	15.9	13-18.9	0.27	3.7	2.2-5.2	0.79
<b>4ª Ronda 2016/17</b>	FIT1	15	11.2-18.8	0.57	17.9	13.9-22	0.18	3.5	1.5-5.4	0.37
	FIT2	14.9	11.1-18.7	0.53	17.5	13.5-21.5	0.24	3.8	1.8-5.8	0.25
	Either (referencia)	16.4	13.3-19.6		14.6	11.5-17.6		2.5	1.1-3.8	
	Both	10	5.3-14.7	<0.01	28.1	21.1-35.2	<0.01	7.5	3.4-11.6	<0.01
	Mean	14.6	11.1-18	0.43	16.3	12.7-19.9	0.46	3.2	1.5-4.9	0.49

**Tabla 13:** VPP para adenomas y cáncer con diferentes estrategias. Todas las diferencias entre cada estrategia y la estrategia de referencia para adenomas y cáncer se muestran en la tabla.

## **5.4) CÁNCERES DE INTERVALO**

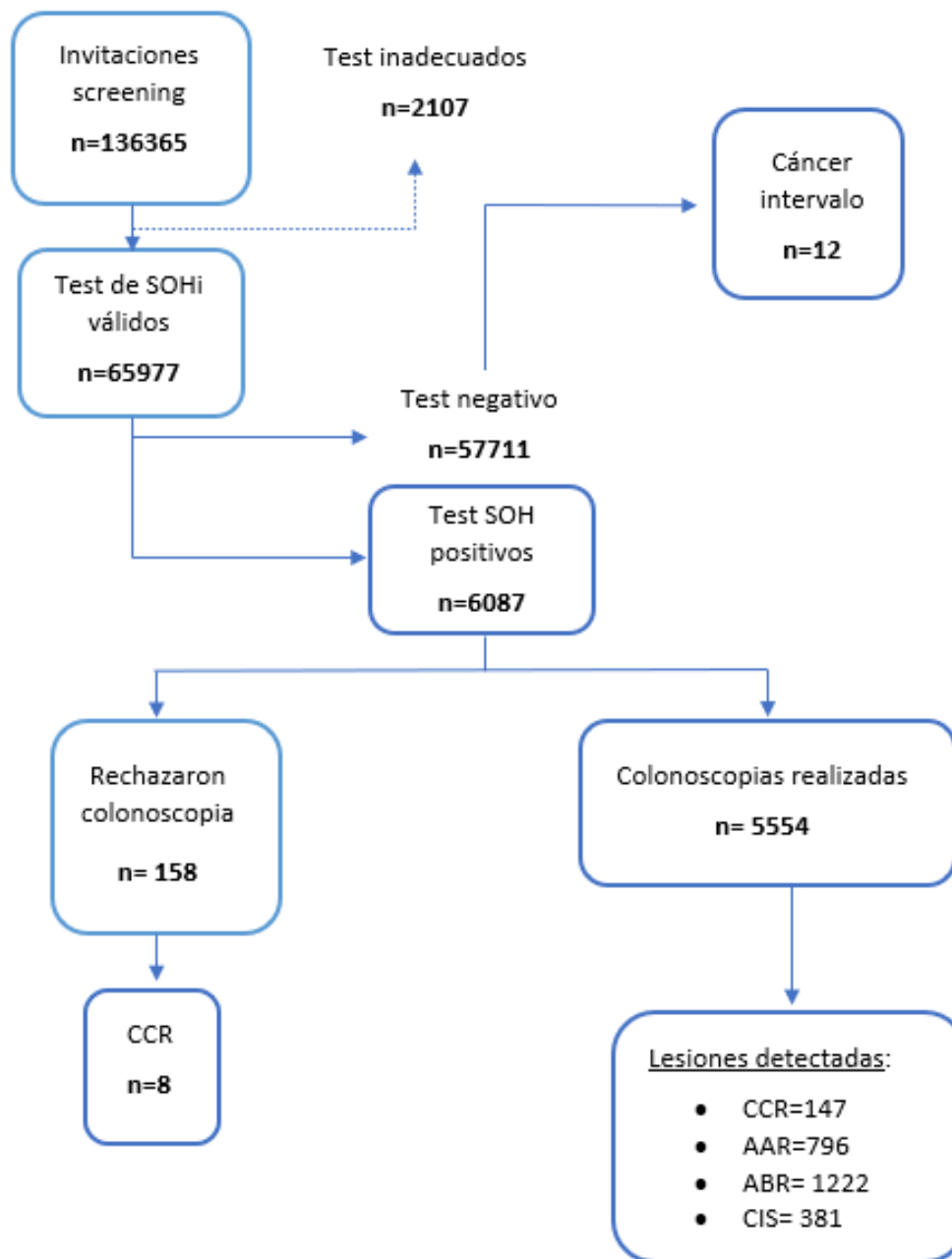
Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 159 CCR en la población sometida a cribado. De estos, 147 fueron diagnosticados durante el proceso del cribado y 12 correspondieron a CI al diagnosticarse tras un resultado negativo en el proceso de cribado previo (en los 30 meses siguientes al último cribado) (Figura 10).

Por otro lado 8 CCR (4 varones y 4 mujeres) fueron diagnosticados en personas que no completaron el proceso de cribado tras SOH positiva (Figura 10). De estos el 62% se encontraban en estadio avanzado al diagnóstico (estadio III y IV).

La tasa de CI definida como  $(189): \text{Número de CI} / (\text{CI} + \text{cánceres detectados en el cribado}) \times 100$  fue del 7.5%.

El diagnóstico de los CI fue en su mayoría clínico: 5 pacientes presentaron alteración del hábito intestinal (41.6%); 3 dolor abdominal (25%); 2 anemia ferropénica (16.7%) y un paciente síndrome constitucional (8.3%).

Se observaron diferencias significativas en la localización, grado de diferenciación y estadificación. Los CI tenían menos riesgo de localizarse a nivel distal que proximal (OR=0.16; IC95%:0.03-0.8; p=0.03). El riesgo de tener un estadio avanzado al diagnóstico en los CI fue significativamente mayor en comparación con los CCR detectados en el programa de cribado (Estadio IV: OR=11.2; IC 95%: 2.1-57.4; p=0.04). En cuanto al grado de diferenciación el riesgo de que el tumor fuera indiferenciado fue significativamente más alto que los CCR detectados en el cribado (OR=17.5; IC 95%: 1.5-197.4; p=0.02) (Tabla 14).



**Figura 10:** Diagrama del proceso del programa de cribado de CCR.

	CI n (%)	CCR cribado n (%)	OR (95% IC)	Valor de p
<b><u>TOTAL</u></b>	12 (100)	147 (100)		
<b><u>SEXO</u></b>				
Varón	5 (41.6)	99 (66.9)	1 (ref)	
Mujer	7 (58.3)	48 (32.6)	2.8 (0.8-9.5)	0.08
<b><u>EDAD</u></b>				
<60 años	6 (50)	75 (51)	1 (ref)	
≥ 60 años	6 (50)	72 (49)	1.04 (0.3-3.4)	0.9
<b><u>LOCALIZACIÓN</u></b>				
Proximal	6 (50)	29 (19.7)	1 (ref)	
Distal	2 (16.7)	61 (41.5)	0.16 (0.03-0.8)	0.03
Recto	4 (33.3)	57 (38.7)	0.33 (0.08-1.3)	0.1
<b><u>ESTADIO</u></b>				
Estadio I	3 (25)	84 (57.4)	1 (ref)	
Estadio II	1 (8.3)	17 (11.4)	1.6 (0.16-16.8)	0.6
Estadio III	4 (33.3)	36 (24.6)	3.1 (0.6-14.6)	0.15
Estadio IV	4 (33.3)	10 (6.7)	11.2 (2.1-57.4)	0.04
<b><u>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</u></b>				
G1	2 (16.7%)	35 (23.8%)	1 (ref)	
G2	5 (41.6%)	53 (36%)	1.6 (0.3-8.9)	0.5
G3	2 (16.7%)	4 (2.7%)	8.7 (0.9-80.2)	0.05
G4	2 (16.7%)	2 (1.36%)	17.5 (1.5-197.4)	0.02
No clasificado u otros tumores	1 (8.3%)	53 (36%)	0.3 (0.03-3.7)	0.3

**Tabla 14:** *Cáncer de intervalo vs cáncer colorrectal detectado en el programa de cribado según sexo, localización y grado de diferenciación. Odd Ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%. Valor de p significativo cuando es <0.05.*

## **5.5) COMPLICACIONES TRAS LA COLONOSCOPIA**

Se detectaron complicaciones de cualquier tipo en 13 de 5554 pacientes (2.3‰). De éstas, 11 fueron definidas como graves (1.9‰). No se ha producido hasta el momento ningún exitus de todas las personas que se sometieron a colonoscopia de cribado. Respecto al tiempo de aparición de las complicaciones graves, fueron inmediatas el 1.08‰ y tardías el 0.9 ‰.

De las 2575 colonoscopias realizadas en varones se detectaron 9 complicaciones graves (3.5‰), mientras que de las 2979 colonoscopias realizadas en mujeres se identificaron 2 complicaciones graves (0.67‰), encontrando diferencias estadísticamente significativas. En varones la tasa de complicación grave inmediata fue de 1.5‰ y de 1.9‰ para la tardía. Para las mujeres la tasa de complicaciones inmediatas graves fue de 0.67 ‰ y no se obtuvo ninguna complicación grave tardía (0 ‰).

Con relación a la edad la tasa de complicaciones graves en los menores de 60 años fue de 0.63‰ y de 3.7‰ para el grupo de mayor edad ( $\geq 60$  años). Los menores de 60 años presentaron una tasa de complicaciones graves inmediatas y tardías de 0‰ y 0.63‰ respectivamente. En el grupo de mayor edad la tasa de complicaciones graves fue de 2.48‰ en las inmediatas y de 1.24‰ en las tardías. Se observaron diferencias estadísticamente significativas referentes a la edad y a las complicaciones inmediatas (Tabla 15).

Respecto al tipo de complicación grave el 63.6% correspondieron a hemorragia y el 36.3% a perforación. En las complicaciones inmediatas el 33.3% fueron por perforación y el 66.6 % por hemorragia. En las complicaciones tardías el 40% fueron por perforación y el 60% por hemorragia (Tabla 16).

Todos los episodios de hemorragia se produjeron tras polipectomía, siendo la media de pólipos extirpados de 8.5 para dicha complicación. La mayoría de los pacientes que sufrieron esta complicación (71.3%) tomaban terapia anticoagulante y/o antiagregante que habían suspendido correctamente.

El riesgo global de perforación fue de 0.7/1000 colonoscopias realizadas. El 75% de los pacientes que sufrieron una perforación se identificaron divertículos en la exploración. De los cuatro pacientes con perforación, uno fue operado con resección de sigma y anastomosis termino-terminal, otro se realizó hemicolectomía derecha y se resecó de este modo una lesión plana que no se había podido completar con endoscopia y los dos restantes fueron tratados de forma conservadora evolucionando favorablemente.

Se informaron 2 complicaciones más pero no fueron definidas como graves. Una de ellas fue un síndrome vagal que obligó a suspender la exploración, pero no requirió ingreso. Otra fue un paciente con comorbilidad importante que se realizó colonoscopia con apoyo anestésico y presentó desaturación con necesidad de ventilación no invasiva e



ingreso en unidad de Reanimación, evolucionando favorablemente y siendo alta a las 24 horas (Tabla 17).

COMPLICACIONES GRAVES INMEDIATAS Y TARDÍAS	TIEMPO APARICIÓN-SEXO				TIEMPO APARICIÓN-EDAD			
	Varón	Mujer	Total	p	<60	≥60	Total	p
Colonoscopias realizadas (n)	2575	2979	5554	----	3138	2416	5554	----
Complicaciones graves (n)	9	2	11	----	2	9	11	----
Complicaciones graves ‰	3.5	0.67	1.9	0.01	0.63	3.7	1.9	0.01
Complicación inmediata grave (n)	4	2	6	----	0	6	6	----
Complicación inmediata grave ‰	1.5	0.67	1.08	0.3	0	2.48	1.08	0.005
Complicación tardía grave (n)	5	0	5	----	2	3	5	----
Complicación tardía grave ‰	1.9	0	0.9	0.01	0.63	1.24	0.9	0.45

**Tabla 15:** Tasa de complicaciones graves, inmediatas y tardías según sexo y edad.

TIPO DE COMPLICACIÓN GRAVE	TIEMPO DE APARICIÓN		
	INMEDIATA	TARDÍA	TOTAL
Perforación n (%)	2 (33.3)	2 (40)	4 (36.3)
Hemorragia n (%)	4 (66)	3 (60)	7 (63.6)
Total n (%)	6 (100)	5 (100)	11 (100)

**Tabla 16:** Tipo de complicación según tiempo de ocurrencia.

TODO TIPO DE COMPLICACIONES	PERFORACIÓN	HEMORRAGIA	DESATURACIÓN	CUADRO VAGAL	TOTAL
Edad ≥60 años n (%)	3 (75%)	6 (85.7%)	1 (100%)	0 (0%)	10 (77%)
Anticoagulantes y/o antiagregantes n (%)	0 (0%)	4 (57.1%)	1 (100%)	0 (0%)	5 (38.4%)
Diverticulosis n (%)	3 (75%)	2 (28.6%)	1 (100%)	1 (100%)	7 (53.8%)
Enfermedad CV y/o renal n (%)	0 (0%)	3 (42.8%)	1 (100%)	1 (100%)	5 (38.4%)
Polipectomía n (%)	4 (100%)	7 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	13 (100%)
Nº pólipos extirpados	12	60	2	4	78
Total	4	7	1	1	13

**Tabla 17:** Todo tipo de complicaciones (leves y graves) según características de los pacientes.



## **6) DISCUSIÓN**



En nuestro estudio se obtuvieron tasas de participación aceptables en todas las rondas (> 45%) pero en ninguna de ellas se logró la participación recomendada por la Comisión Europea (65-70%) (169). Sin embargo, estas cifras fueron superiores a las comunicadas en la mayoría de las regiones españolas, solo superadas por el País Vasco (216,221–223). Las tasas de participación informadas por otros programas europeos de detección de CCR con más de una ronda, como el inglés y el escocés, superaron el 50% por ronda, tasas mayores de las observadas en nuestro estudio (224–226). Muy pocos programas, como el danés o el holandés (227)(67% y 68.2% respectivamente), alcanzaron las tasas de participación recomendadas del 65-70%. Un factor importante a considerar cuando comparamos nuestros resultados con otros programas de cribado europeos es que algunos de ellos no incluían a la población menor de 60 años (212,224,227,228). Otros programas utilizaron un sistema de llamadas a modo de recordatorio para aumentar la participación (228).

En nuestro estudio, como en otros publicados anteriormente, hubo una mayor tendencia a la participación de las mujeres (149). Algunos autores sugieren que las mujeres tienen mayores tasas de participación por la experiencia previa con otros programas de cribado como el de mama y el de cuello uterino. Por otro lado, los hombres parecen ser más despreocupados con su salud, lo que puede llevar a una menor participación (229–231).

Las personas de 60 años en adelante obtuvieron tasas menores de participación en todas las rondas excepto en la cuarta. Esto difiere de lo que se informa en la literatura en el que las personas mayores de 60 años tenían más probabilidades de aceptar el cribado del CCR que las personas más jóvenes (232,233).

La tasa de positividad de SOH fue más alta que en otros estudios publicados en otras áreas de España (221–223), oscilando entre el 4.4% - 11.1% para la primera invitación. En nuestro estudio alcanzó un valor máximo del 11.1 % en la primera ronda. Se debe tener en cuenta el método de SOH utilizado. Así, los programas de cribado que utilizaron el método inmunológico como el nuestro obtuvieron mayores tasas de positividad que los que utilizaron el método basado en la resina de guayaco (SOHg). Esto se debe a que en la mayoría de los casos la SOHi tiene límites de detección analítica mucho más bajos que la SOHg, por lo que su uso en el cribado poblacional conduce a tasas de positividad mucho más altas (149,228). Otro factor importante es que en nuestro estudio se requirieron 2 muestras fecales para realizar SOHi, considerándose positivas cuando una de las dos muestras superó el umbral impuesto, dando lugar a mayores tasas de positividad. Así, al comparar este resultado con los datos de los programas de cribado europeos que también utilizaron SOHi observamos que en los Países Bajos reportaron tasas de positividad similares a las nuestras, con un 12.2%, y un valor de corte más bajo para la prueba (15:  $\mu\text{gHb} / \text{g heces}$ ). Irlanda presentó valores similares a los nuestros con un 10% de positividad en la prueba, y un valor de corte igual al nuestro (20  $\mu\text{gHb} / \text{g heces}$ ). Sin embargo, con el mismo valor de corte la positividad de la prueba fue del 5.8%

en Italia y del 5.9% en Eslovenia (211). Las tasas más bajas de positividad del test se encontraron en Inglaterra y Francia (2% y 2.8% respectivamente) donde se utilizó SOHg.

En cuanto a los factores relacionados con la positividad del test de SOH, los resultados de éstos fueron los esperados por la literatura: mayor positividad en los hombres, en los participantes iniciales y en los mayores de 60 años (234).

La tasa de test inadecuados fue ligeramente superior a lo considerado aceptable (<3%) en dos de las rondas (221). Esto también puede explicarse por la necesidad de dos muestras fecales en lugar de una.

Se sabe que la participación es inferior en personas con una posición socioeconómica baja en comparación con aquellas con una posición más alta (230,232,233,235–239). En países europeos como Alemania, Reino Unido, Italia y Francia se demostró que los programas no eran equitativos y que la población con menor nivel socioeconómico presentaban menores tasas de participación en el cribado (240). Pero no todos los estudios han encontrado diferencias significativas entre participación y nivel socioeconómico. En un estudio francés (241) que analizó estos parámetros no encontraron diferencias entre la aceptación de la colonoscopia y la posición socioeconómica. Un estudio realizado en País Vasco (235) encontró que en ambos sexos los grupos socioeconómicos con menor participación en el programa de cribado eran paradójicamente los menos desfavorecidos. Esto podría explicarse por un mayor acceso a la atención médica privada entre las clases sociales más privilegiadas. Aunque los servicios de salud pública están disponibles para toda la población las personas con ingresos más altos a menudo también contratan servicios de seguros privados donde se ofrece la colonoscopia como una técnica de detección oportunista. En nuestro estudio la tasa de participación fue mayor en las áreas de mayores ingresos en las dos rondas analizadas, pero solo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en una de ellas. No se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la tasa de positividad y el nivel de ingresos en las dos rondas analizadas. Esto puede deberse a que el nivel económico no está disponible individualmente sino que se realizó de acuerdo con la RDM por zona de salud. No se tuvieron en cuenta otros factores socioeconómicos, culturales y ambientales como la educación, las condiciones de trabajo y el acceso a los servicios de salud (242). Por otro lado, el que en una de las rondas no hubiera diferencias en la participación en relación con el nivel de renta, puede considerarse un éxito de la buena implementación de nuestro programa.

El cumplimiento de la colonoscopia es un indicador clave a tener en cuenta a la hora de evaluar la eficacia del programa. En nuestro estudio la colonoscopia se realizó en el 97.3% de los casos indicados, lo que indica una alta aceptación a pesar de tratarse de una prueba invasiva, obteniéndose cifras superiores a las de la mayoría de los programas (221–223). La tasa de colonoscopia completa fue del 94.7% ligeramente inferior a lo considerado aceptable ( $\geq 95\%$ ) (173). Esto puede explicarse por la no utilización de

sedación profunda en las 2 primeras rondas, y que no se excluyeron los casos en los que no se consiguió la intubación por mala preparación o colitis severa que obligara a suspender la prueba.

La tasa de detección de AAR y CCR obtuvo valores altos en la primera ronda (25 y 4% respectivamente) y fue disminuyendo en las rondas siguientes. Esta disminución gradual de la tasa de detección en las rondas sucesivas está relacionada, al igual que la disminución de la tasa de positividad, con el porcentaje de participantes iniciales y sucesivos por ronda, siendo la mayoría de los participantes de la primera ronda iniciales y disminuyendo hasta el 52% en la cuarta.

Al analizar las tasas de detección por sexo y edad, observamos que tanto para los ABR, ARI, AAR y CCR los hombres presentaron cifras mayores respecto a las mujeres llegando incluso a triplicarse en el caso de los AAR en la segunda ronda. Respecto a la edad se observa una mayor tasa de detección para el grupo de mayor edad para todo tipo de lesiones, aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en todas las rondas. Estos resultados son coincidentes con las tasas de positividad encontradas, mayores en varones y en edad avanzada, y son acordes con las tasas de incidencia de esos grupos de edad referenciados en la literatura (234).

La TDA según colonoscopias realizadas obtuvo valores superiores a lo considerado aceptable en todas las rondas (>40%). Estos resultados son muy satisfactorios, siendo indicadores de una minuciosa y completa exploración de la mucosa. En la actualidad la mayoría de los endoscopistas alcanzan una TDA del 25%. Un estudio realizado en Polonia encontró que los pacientes sometidos a colonoscopia por endoscopistas con TDA <20%, el riesgo de CI era 10 veces superior que los tratados por endoscopistas con TDA >20% (243). Se ha sugerido que puede ser necesario aumentar las TDA en el futuro, ya que la prevalencia real de adenomas puede superar el 50% (244).

El 69% de los CCR diagnosticados se encontraban en estadios iniciales (I y II). Este resultado coincide con otros programas (221) y cumple con el objetivo del cribado que es mejorar el pronóstico mediante la detección precoz del cáncer. Un estudio llevado a cabo en Países Bajos comparó la distribución por estadios de los pacientes asintomáticos con CCR detectados mediante SOHi o SOHg con los pacientes sintomáticos con CCR. La conclusión fue que los pacientes con SOH positiva especialmente por el método inmunoquímico presentaron el CCR en estadios más tempranos que aquellos individuos sintomáticos con CCR (245).

El VPP de SOHi obtenido para ABR, AAR, ARI y CCR fue menor que el referenciado en otros programas de cribado nacionales (234,235). El motivo de esto puede explicarse por el método de SOHi empleado, realizándose 2 muestras de SOH en lugar de una, obteniendo así tasas de positividad mayores y por lo tanto mayor número de indicación de colonoscopia. Los varones obtuvieron VPP mayores que las mujeres en todas las rondas. El VPP está estrechamente relacionado con la tasa de falsos positivos. Los falsos

positivos conllevan molestias, costes y riesgos derivados de procedimientos diagnósticos y terapéuticos adicionales.

El 42% de las personas con un resultado de SOHi positivo tuvieron un resultado negativo en la colonoscopia en nuestro programa de cribado (en lo que se refiere a la no detección de ningún adenoma ni cáncer). Las diferencias de género en los falsos positivos fueron los resultados más relevantes. Las mujeres tenían más del doble de probabilidades de tener un falso positivo en comparación con los hombres. No parece que el sangrado menstrual contribuya a los resultados falsos positivos según diferentes estudios publicados (246). Se ha informado de la posible interferencia de la ingesta de fármacos, como el tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante y AINEs en el resultado de la prueba de SOH (247).

Respecto al análisis de la tasa de detección según la estrategia de cribado empleada, una estrategia basada en dos muestras fecales e indicación de colonoscopia cuando cualquiera de ellas es positiva aumenta la TD en comparación con cualquier otra estrategia. La estrategia "Either FIT" tuvo en general mayores TD de ABR en todas las rondas y de AAR en la primera y cuarta rondas en comparación con las otras estrategias. En la segunda ronda sólo se encontraron diferencias significativas en la tasa de detección de AAR en comparación con la estrategia "Both FIT". Esto puede explicarse por el hecho de que en el estudio se observaron algunas diferencias en la distribución por edades, siendo el número de participantes mayores de 60 años menor en la segunda ronda en comparación con el resto de rondas y es en este grupo en el que se obtuvieron mayores tasas de detección (Tabla 10).

En relación al cáncer invasivo, no se encontraron diferencias en la TD con la estrategia de referencia respecto al resto de estrategias en ninguna de las rondas analizadas. Por tanto, la estrategia "Either FIT" tuvo un mayor impacto en la detección de AAR que en la de cánceres invasivos, tal y como se ha observado en otros estudios (217,248).

En términos de VPP, la estrategia "Either FIT" disminuyó el VPP. Sin embargo, estrategias más específicas como "Both FIT" aumentaron el VPP para AAR con resultados estadísticamente significativos (Tabla 13).

A pesar de la difusión mundial de los programas de cribado de CCR, aún faltan datos precisos sobre el número óptimo de muestras de SOH que se deben utilizar (217). La mayoría de los programas se basan en una única muestra, a diferencia del nuestro en la cual se toman dos muestras en diferentes momentos. Esta estrategia ha demostrado aumentar la TD y puede ayudar a detectar tumores con sangrado intermitente que podrían pasar desapercibidos con una única muestra (249).

En la bibliografía los resultados obtenidos en los programas de cribado con una o dos muestras son muy diversos. En un estudio realizado en China (249) se comparó el uso de una sola muestra fecal frente a dos (cuando cualquiera de ellas era positiva),



obteniéndose una mayor TD de neoplasia avanzada con la doble SOH frente a una única muestra, concluyéndose que la doble SOH es más rentable que una muestra a un coste aceptable. Resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado en Holanda, dejando la elección de la estrategia a cada programa de cribado en función de las capacidades de colonoscopia y las necesidades locales (162). Un estudio prospectivo realizado en EE.UU. concluyó que la realización de dos muestras fecales mediante el método inmunoquímico derivando a colonoscopia cuando una de ellas resultaba positiva no era superior a una sola muestra en la detección de AAR (250). En un estudio reciente en el que se analizaron 4 rondas de cribado se observó que la realización de dos muestras fecales tenía el mismo rendimiento diagnóstico para el CCR que la realización de una sola muestra, lo que respalda esta segunda estrategia (163). Otro estudio obtuvo los mejores resultados de sensibilidad y especificidad utilizando la media de 2 muestras de heces (251). Un estudio de coste-efectividad holandés recomendó aumentar el número de rondas de cribado con una sola muestra antes de considerar aumentar el número de muestras por ronda de cribado (252). En nuestro caso encontramos los mejores resultados utilizando dos muestras y realizando una colonoscopia cuando al menos una de ellas es positiva. No se ha realizado ningún análisis económico y por tanto no se pueden hacer recomendaciones sobre la relación coste-eficacia.

Varios estudios concluyeron que la positividad de la SOH variaba en función del sexo y la edad, por lo que utilizar globalmente el mismo punto de corte dista mucho de ser lo ideal (253–255). Algunos modelos han sugerido que deberían realizarse ajustes en el punto de corte de la SOHi a la hora de implantar los programas para tener en cuenta, además del sexo y la edad, los antecedentes familiares o las morbilidades (256). En nuestro estudio se encontraron mayores tasas de detección de AAR y CCR en hombres y en mayores de 60 años independientemente de la estrategia elegida en cuanto al número de muestras fecales utilizadas se refiere. Por tanto, la elección de una estrategia u otra no varió por categoría de edad o sexo, lo que indica que la selección de estos subgrupos no mejoraría significativamente la detección de neoplasias avanzadas o AAR en poblaciones similares.

Existe una gran variabilidad en la tasa de CI diagnosticados en los programas de cribado de CCR. Esto difiere si el CI se ha diagnosticado tras una colonoscopia (257) o SOH; según el método de SOH utilizada (guayaco o inmunoquímico); el umbral del test y las unidades en las que aparece la SOH; la periodicidad en la que se ha realizado (anual o bienal) y la definición de CI empleada, caracterizada por falta de consenso de ésta en la literatura (188,258). Así en un estudio de 3.616 participantes, 10 de un total de 39 CCR (25,6%) eran CI: 9 tras SOHi o SOHg negativa y 1 tras una colonoscopia negativa. En una evaluación del Programa de Cribado del Cáncer del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra donde el número de participantes fue de 534.411, 192 de los 1336 CCR (14.4%) eran CI, todos ellos tras SOHg negativa (259). Muy pocos estudios han evaluado la incidencia de CI tras varias rondas de cribado. En nuestro estudio obtuvimos una tasa

de CI del 7.5%, cifras más bajas que las encontradas en la mayoría de los programas (148,260–267). Esto puede ser explicado por utilizar desde el inicio del programa la SOHi y por realizar 2 muestras fecales en lugar de una.

Respecto a la localización del CI, en la mayoría de los estudios se observó que estos estaban situados con mayor frecuencia en la zona proximal del colon. Este resultado concuerda con lo obtenido en nuestro estudio y puede explicarse por el mayor recorrido que debe realizar la sangre liberada de los tumores del lado derecho en comparación con los tumores situados en el lado izquierdo con mayor probabilidad de que la hemoglobina se degrade a medida que pasa a través del intestino, conduciendo a resultados falsos negativos. Además, las lesiones sésiles serradas que suelen ser más difícil de detectar por ser pequeñas y planas suelen localizarse en el lado derecho del colon (189,200,268–270). Por otro lado, aunque en varios estudios se observó que los tumores rectales tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados como CI debido a la insuficiente hemólisis por el corto trayecto recorrido en nuestro estudio no se encontraron resultados estadísticamente significativos (OR: 0.33; IC: 0.08-1.3; p=0.1).

En algunos estudios el CI fue detectado con mayor frecuencia en mujeres. Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas, sí que presentaron cifras mayores de CI las mujeres respecto a los hombres (271). Esto podría explicarse por las diferencias de sexo en la sensibilidad de SOH (272), el tiempo de tránsito colónico más lento en las mujeres (273) y el uso de THS (274,275).

En cuanto al estadio al diagnóstico los CI tenían una probabilidad significativamente mayor de encontrarse en una etapa más avanzada que los diagnosticados en el programa de cribado. Probablemente esto se deba a que al obtener un resultado falso negativo en la SOHi el periodo de evolución sea más largo o bien que los CI tengan un comportamiento más agresivo con un crecimiento tumoral más rápido (201). Se considera que los cánceres poco diferenciados son tumores de crecimiento rápido (276) y, por tanto, difíciles de detectar con cualquier método de cribado a menos que los intervalos sean más cortos. Se sugiere que una diferenciación pobre puede ser más común en los CI que en los cánceres detectados mediante cribado y que la proporción puede llegar al 28-44%. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio siendo el 33.4% de los CI diagnosticados pobre o indiferenciados (218) (Tabla 12).

Entre el 7.4% al 12.6% de los CCR diagnosticados en la población cribada son debidos a personas con test positivo que rechazaron la colonoscopia (189). En nuestro estudio alrededor del 5% de los CCR se identificaron en personas que no completaron el proceso de cribado tras resultar positiva la SOH. Sería importante implementar estrategias para reducir al máximo los tumores en este grupo.

Respecto a la tasa de complicaciones graves tras colonoscopia nuestro estudio obtuvo valores más bajos (1.9‰) que la mayoría de lo informado en la literatura (277–279).

Estas cifras diferían según el método de SOH utilizado, si incluían colonoscopias de cribado y/o diagnósticas y el tiempo de seguimiento analizado, lo que hace difícil la comparación con estudios anteriores. La Guía europea para la garantía de calidad en el cribado y el diagnóstico del CCR informa de tasas de complicaciones graves con un amplio rango según la prueba de cribado utilizada y describe para la SOHg tasas entre el 5-16‰ en personas a las que se le realiza colonoscopia. No existen datos para la SOHi (169). El programa de cribado de la Comunidad Valenciana informó durante el periodo de 2005-2010 una tasa de complicación grave del 2.6 ‰ (280). Peris et al informaron tras 2 rondas de cribado utilizando SOHg una tasa de complicaciones graves de 9.6‰ (281). Binefa et al describieron tasas de complicaciones graves entre 9-11.1‰ para SOHg y de 8.7‰ para SOHi (234). Portillo et al analizaron el periodo 2009-2011 utilizando SOHi encontrando una tasa de 3,1‰ para complicaciones graves (223).

La tasa de complicación grave inmediata fue del 1.08‰ y la tardía del 0.9 ‰. Estas cifras también varían según diferentes estudios, estimándose la tasa de complicación inmediata en 12.9‰ según los programas de CCR de EEUU y oscilando la tasa de complicación grave tardía entre 0.79-8.4‰ según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (278,279). Aunque en la literatura se ha informado que las complicaciones tardías suponen más de la mitad de todas las complicaciones (184,282), en nuestro estudio predominaron las complicaciones tempranas (54% tempranas vs 45% tardías) al igual que lo reportado por el estudio de la Comunidad Valenciana (280).

La tasa de perforación obtenida (0.7‰) fue similar a la de otros estudios que utilizaron un periodo de seguimiento de 30 días (139,283,284) y se situó por debajo de 1/1000 colonoscopias lo que se ha considerado aceptable según opinión de expertos (173,176).

La hemorragia postpolipectomía fue la complicación más frecuente. La mayoría de los pacientes que presentaron hemorragia tras polipectomía tomaban terapia anticoagulante o antiagregante y entre sus antecedentes el 42.8% tenían enfermedad cardiovascular o renal. Estos son factores de riesgo establecidos para el sangrado tras polipectomía, como lo son también la edad avanzada, el tamaño del pólipo mayor a 1 cm, limpieza intestinal deficiente, uso de corriente de corte o el corte inadvertido del pólipo antes de aplicar la corriente y la experiencia del endoscopista (285). El retraso en la hemorragia postpolipectomía apareciendo en nuestro estudio hasta 13 días después del procedimiento sugiere la necesidad de un seguimiento más prolongado tras éste. Los expertos han recomendado la polipectomía con asa fría para los pólipos pequeños como alternativa posiblemente más segura al electrocauterio (286,287).

De forma global presentaron mayor número de complicaciones graves los varones y los pacientes con edad avanzada. El 85.7% de los pacientes que sufrieron hemorragias postpolipectomía y el 75% de los que tuvieron perforaciones tenían 60 años o más. De los pacientes que sufrieron perforación la mayoría tenían divertículos en la exploración

(288). Una posible explicación del mayor riesgo de los hombres en complicaciones graves es que estos tienen un mayor número de pólipos y, por lo tanto, en comparación con las mujeres, tienen más probabilidades de someterse a un mayor número de polipectomías durante la colonoscopia. Estos resultados son acordes a lo informado en la literatura (289–292).

Existen tanto fortalezas como limitaciones en nuestro estudio. Por un lado, se basa en una gran muestra con un total de 136365 invitaciones válidas registradas y la información derivada de ellas conformando un total de 4 rondas completas. Se dispone de información de los participantes tanto en el ámbito epidemiológico (tipo de invitación, de participación ...), demográfico (sexo, edad, nivel de renta...) como clínico (características de las colonoscopias, resultados anatomopatológicos, localización de las lesiones, estadio...) permitiendo así evaluar el programa de cribado de forma global, desde que el sujeto recibe la invitación hasta la finalización del proceso. Por otro lado, la población de estudio no cubre toda la Región de Murcia con posibilidad de pérdida de información. Otra limitación es el carácter retrospectivo del estudio. En el análisis del nivel económico y la participación no se consideraron otros factores socioculturales importantes que podrían modificar los resultados. En el análisis de la detección de lesiones en función de la estrategia de cribado empleada no se aleatorizó a los participantes a diferentes grupos ni se les asignó una estrategia de cribado diferente. Las diferentes estrategias de cribado analizadas se extraen de la estrategia de referencia. Por lo tanto, no es posible analizar la tasa de participación o la tasa de colonoscopias realizadas en función de la estrategia. Por otro lado, existe heterogeneidad de los participantes en las rondas de cribado analizadas.

Algunas de las limitaciones en el análisis del CI están relacionadas con las determinaciones de las características del cáncer. El resultado anatomopatológico de las lesiones y el estadio no se pudo averiguar en un gran número de casos perdiendo así información importante. El uso de diferentes marcas comerciales de SOH expresando los valores de la muestra en unidades distintas a lo largo de las 4 rondas hace difícil la comparación con otros estudios.

Referente al análisis de las complicaciones tras colonoscopia una limitación de este estudio es nuestra incapacidad para evaluar factores clínicos adicionales, como la calidad de la preparación intestinal, el método de resección de los pólipos y el tamaño de estos, que puede influir en los resultados. No se analizaron las complicaciones leves ya que es probable que los informes de colonoscopia recojan solamente una parte de los acontecimientos que el endoscopista considera clínicamente significativos pudiendo perderse otros que tengan trascendencia. Por ello, y para evitar sesgos en su análisis, no se han incluido.

## **7) CONCLUSIONES**



Respondiendo a las cuestiones planteadas en el apartado de objetivos del presente estudio podemos concluir que:

a) Las tasas de participación de nuestro estudio se encuentran dentro de lo considerado aceptable por los diferentes organismos internacionales y superan a las de la mayoría de Comunidades Autónomas españolas. No obstante, hay una importante oportunidad de mejora en este aspecto para poder alcanzar las recomendadas por la Comisión Europea. Existe la posibilidad de que individuos de diferentes estratos socioeconómicos presenten dificultades para acceder al programa.

b) La TDA obtuvo valores superiores a lo considerado aceptable en todas las rondas, tanto de forma global, como en las colonoscopias iniciales y sucesivas. La TD de ABR, ARI y AAR fue mayor para varones y pacientes de 60 años en adelante.

c) La realización de dos SOHi con derivación a colonoscopia si al menos una muestra es positiva mostró mayores tasas de detección de AAR pero no de CCR. Estos resultados se producen a expensas de mayores tasas de positividad y, en consecuencia, de una mayor demanda de colonoscopia. La estrategia "Both FIT" aumentó el VPP para AA y CCR. En los programas de cribado de CCR en los que se toman dos muestras fecales podría considerarse priorizar a los participantes con dos muestras positivas frente a una muestra positiva debido al mayor riesgo de AA y CCR en este grupo. Por otro lado, no se encontraron diferencias en cuanto al rendimiento de la prueba de cribado en función de la edad y el sexo, por lo que no se pudieron recomendar diferentes estrategias de cribado en función de los mismos. En las regiones en las que no hay limitaciones para realizar colonoscopias la estrategia "Either FIT" es la ideal.

d) En nuestro programa hemos detectado un número muy bajo de cánceres de intervalo, lo cual puede estar relacionado con la utilización del método inmuquímico desde el inicio del programa y la realización de 2 muestras fecales. Se trata de tumores localizados preferentemente en el colon derecho, más indiferenciados y diagnosticados en un estadio avanzado. Por otro lado, las altas tasas de CCR y estadio avanzado al diagnóstico entre los participantes con SOH positiva que no completaron el proceso de cribado pone de relieve la importancia de informar a la población diana para evitar o detectar precozmente el CCR.

e) La tasa de complicaciones graves en general, y de perforación en particular, fue infrecuente, registrando valores por debajo de lo encontrado en la literatura. El sangrado post-polipectomía fue la complicación más habitualmente observada en nuestro estudio. Los varones, los pacientes de más edad y aquellos que siguen tratamiento antitrombótico son los de mayor riesgo. Dado que las complicaciones son un acontecimiento poco frecuente un seguimiento preciso es vital para detectar cualquier pequeña fluctuación en el rendimiento y proporcionar oportunidades para mejorar.

Finalmente, y para responder al objetivo general de este trabajo, podemos asegurar con los resultados obtenidos la buena calidad en nuestro programa de cribado de cáncer colorrectal. Los resultados satisfactorios en cuanto a la participación, detección de adenomas, cáncer de intervalo y complicaciones se ajustan a los estándares de calidad exigidos.



## **8) BIBLIOGRAFÍA**



1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30.
3. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021.
4. Cayuela L, Rodríguez-Domínguez S, Giráldez A, Cayuela A. Regional differences in colorectal cancer mortality trends, Spain (1980-2018). *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(8):570-575.
5. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;159(1):335-349.e15.
6. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(3):300–8.
7. Saad El Din K, Loree JM, Sayre EC, et al. Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: A worldwide systematic review. *BMC Cancer.* 2020;20(1):288.
8. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lianet M, Yikyung P, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP. Diet and Health Study. *Cancer.* 2012;118(14):3636–44.
9. Giovannucci E, Martinez ME. Tobacco, Colorectal Cancer, and Adenomas: a Review of the Evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(23):1717-30.
10. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes and Control.* 2013;24(6):1207–22.
11. Wang YM, Zhou QY, Zhu JZ, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic Review with Meta-Analysis: Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Serrated Polyp. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1889-902.
12. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):599-612.

13. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(2):92-119.
14. Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, Provencio M, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends Cancer.* 2017;3(6):423-441.
15. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevensen C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1788-1802.
16. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-600.
17. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020 Jan 1;158(2):322–40.
18. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures . 2017-2019. (2017). Accessed 5 April 2018. From <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html>.
19. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015;150(1):17-22.
20. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology* 2014;147(2): 351.
21. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, Hassler M, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011;306:1352–1358.
22. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.*2020;395(10218):123-131.
23. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228-33.

24. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, et al. The Prevalence of Colonic Polyps in Acromegaly: A Colonoscopic and Pathological Study in 103 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3223-6.
25. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):758-767.
26. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: A case control study. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(9):2043–50.
27. Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, version 5.0 (October 2018), available online at <http://www.survivorshipguidelines.org/> (Accessed on February 10, 2022).
28. Przydacz M, Corcos J. Revisiting ureterosigmoidostomy, a useful technique of urinary diversion in functional urology. *Urology* 2018;115:14–20.
29. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet.* 2003;361(9368):1496-501.
30. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr.* 2020;150(4):663-671.
31. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians. 2016; 161(12):836–45.
32. Choi YJ, Kim YH, Cho CH, Kim SH, Lee JE. Circulating levels of Vitamin D and colorectal adenoma: A case-control study and a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8769–75.
33. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr.* 2000;130(2):129-32. 2000.
34. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 2010;303(11):1077-83.
35. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA.* 2005;293(1):86-9.

36. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):195-213.
37. West NJ, Clark SK, Phillips RKS, Hutchinson JM, Leicester RJ, Belluzzi A, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(7):918–25.
38. Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D, et al. Effect of Supplementation with Marine  $\omega$ -3 Fatty Acid on Risk of Colorectal Adenomas and Serrated Polyps in the US General Population: A Prespecified Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(1):108–15.
39. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol*. 1998 Jun 1;147(11):1043-52.
40. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: Pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jun;102(11):771–83.
41. Guo CG, Ma W, Drew D, Cao Y, Nguyen LH, Joshi AD, et al. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer among Older Adults. *JAMA Oncol*. 2021;7(3):428–35.
42. Lavasani S, Chlebowski RT, Prentice RL, et al. Estrogen and colorectal cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(18):3261–71.
43. Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Muskovitz A, Kato I, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(32):3983–90.
44. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-580.e9.
45. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer*. 2004;90(3):635–7.
46. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(9):1146–50.
47. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: Case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*. 2010;341(7772):545.

48. Kedika R, Patel M, Pena S, Mahgoub A, Cipher D, Siddiqui AA. Long-term use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with decreased incidence of advanced adenomatous colon polyps. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(2):e12-6.
49. Moiel D, Thompson J. Early Detection of Colon Cancer. The Kaiser Permanente Northwest 30 Year History: How Do We Measure Success? Is It the Test, the Number of Tests, the Stage, or the Percentage of Screen-Detected Patients? *Perm J*. 2011;15(4):30-8.
50. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar 1;15(1):67-73.
51. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ, Papadopoulos N, Jen J, et al. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: A population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005;93(4):399-405.
52. Cappell MS. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Management of Colon Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):1-24.
53. Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. *Surg Oncol Clin N Am*. 2022;31(2):127-41.
54. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73.
55. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967-76.
56. Fearon EF, Vogelstein B. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759-67.
57. Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CA. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(3):25.
58. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, Wang Z, Albert PS, Marcus PM, et al. Hyperplastic Polyps and the Risk of Adenoma Recurrence in the Polyp Prevention Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(2):192-7.
59. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology*. 2005;47(1):32-40.

60. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman D, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, et al. Sessile Serrated Adenoma (SSA) vs. Traditional Serrated Adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol*. 2008;32(1):21–9.
61. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371-9.
62. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
63. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851.
64. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1539-51.
65. Compton CC. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology*. 2003;16(4):376–88.
66. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8.
67. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology*. 2018;85(1–2):72–84.
68. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology*. 1994;51(1):30.
69. Green JB, Timmcke AE, Mitchell W, Hicks TC, Gathright JB, Ray JE. Mucinous Carcinoma Just Another Colon Cancer? *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):49–54.
70. Hynstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2814–21.
71. Nissan A, Guillem JG, Paty P, Wong WD, Cohen AM. Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon and Rectum A Matched Control Study. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(9):1176–80.



72. Petrelli NJ, Valle AA, Weber TK, Rodriguez-Bigas M. Adenosquamous Carcinoma of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(11):1265–8.
73. Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumours. In: WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd. ed. Berlin-New York: Springer-Verlag; 1989.
74. Kanth P, Grimmitt J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(10):1509–25.
75. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217–31.
76. Jenkins MA, Hayashi S, O’Shea AM, Burgart LJ, Smyrk T, Shimizu D, et al. Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2007;133(1):48–56.
77. Castells A. Hereditary forms of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39 Suppl:62–7.
78. Gardner EJ, Richards RC. Multiple Cutaneous and Subcutaneous Lesions Occurring Simultaneously with Hereditary Polyposis and Osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953;5(2):139–47.
79. Tanley S, Amilton RH, Amon R, et al. The molecular basis of Turcot’s syndrome. 1995; 332(13):839-847.
80. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:95–107.
81. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, et al. Alleles of the APC Gene: An Attenuated Form of Familial Polyposis. *Cell*. 1993;75:951–7.
82. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *N engl j med*. 2003;348(9):791–9.
83. Nielsen M, Morreau H, Vasen HFA, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(1):1–16.
84. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447–53.

85. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: A study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1038–43.
86. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1607–16.
87. Renaut AJ, Douglas PR, Newstead GL. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis*. 2002;4(3):213–5.
88. Johns LE, Houlston RS. A Systematic Review and Meta-Analysis of Familial Colorectal Cancer Risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992–3003.
89. Mangas-Sanjuan C, Jover R. Familial colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101798.
90. Macrae FA, Parikh AR, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In: Shah S, Grover S, ed. *UpToDate*. Waltham, MA.: UpToDate, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>. Accessed April 17, 2023.
91. Diaconescu M, Burada F, Mirea CS, Moraru E, Ciorbagiu MC, Obleaga CV, et al. Review T 4 Colon Cancer-Current Management. *Curr Health Sci J*. 2018;44(1):5–13.
92. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O’Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1785–96.
93. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1797–806.
94. Tsikitis VL, Larson DW, Huebner M, Lohse CM, Thompson PA. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1):336.
95. Church JM, Ratto C, Sofo L, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Current status Prognostic Factors in Colorectal Cancer Literature Review for Clinical Application. *Dis Colon Rectum* . 1998;41(8):1033–49.
96. Cohen AM, Tremitterra S, Candela Frank, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of Node-Positive Colon Cancer. *Cancer*. 1991;67(7):1859–61.

97. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(6):872–7.
98. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386–422.
99. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB, Blanke CD, Diasio RB, et al. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):38–50.
100. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016 Jul 15;6:29765.
101. Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(4):797–804.
102. Bondeven P, Hagemann-Madsen RH, Laurberg S, Pedersen BG. Extent and completeness of mesorectal excision evaluated by postoperative magnetic resonance imaging. *British Journal of Surgery*. 2013;100(10):1357–67.
103. Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection. *Dig Endosc*. 2016;28(3):324–9.
104. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022 Feb 1;65(2):148–77.
105. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638–46.
106. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg*. 2020;271(4):637–45.
107. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1465–71.

108. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2198–204.
109. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1177–88.
110. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):200–7.
111. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
112. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229–37.
113. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2016;113(5):477–84.
114. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: A consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):128–33.
115. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1649–58.
116. Wilson J, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization. 1968. ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO\\_PHP\\_34.pdf?sequence=17](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17)). Accessed on March 8 2021.
117. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis First Edition Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*. 2012;44(Suppl3):SE151-63.

118. Dominitz JA, Levin TR. What Is Organized Screening and What Is Its Value? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(3):393–411.
119. Alfons S, Márquez S, Meléndez I. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad. 2013;
120. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23(28):5086–96.
121. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007;56(2):210–4.
122. Carroll MR SHHS. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem*. 2014;47:921–39.
123. Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*. 2019;20(2):62–4.
124. Ack J, Andel SM, Hurch IRC, Ohn J, Ond HB, Derer RE, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer the effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer abstract background both annual testing for fecal occult. 2000;343:1603.
125. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1217-1237.e3.
126. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(11):810–4.
127. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171–81.
128. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):398–401.
129. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1287–97.
130. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood

- Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology*. 2008;135(1):82–90.
131. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(23):2564–75.
  132. Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2016;151(3):427-439.e6.
  133. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of DNA Stool Testing to Screen for Colorectal Cancer . Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007.
  134. Yiu AJ YC. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(3):1093–102.
  135. Wu Z, Li Y, Zhang Y, Hu H, Wu T, Liu S, et al. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19.
  136. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM, et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* . 2008;149(9):659–69.
  137. Daniel Johnson C, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT Colonography for Detection of Large Adenomas and Cancers. *N engl j med*. 2008;359:1207–24.
  138. Obaro AE, Plumb AA, Fanshawe TR, Torres US, Baldwin-Cleland R, Taylor SA, et al. Post-imaging colorectal cancer or interval cancer rates after CT colonography: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(5):326–36.
  139. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):849-57, W152.
  140. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: Modeling study for the US preventive services Task Force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(23):2595–609.
  141. Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Cappello G, Carretero C, et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsuleEuropean

Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(12):1127–41.

142. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(7):1016–30.
143. Quintero E. Role of colon capsule in colorectal cancer screening: lights and shadows. *Endoscopy*. 2021;53(8):825–6.
144. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* . 2014;348.
145. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse Events After Outpatient Colonoscopy in the Medicare Population [Internet]. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
146. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS Med*. 2012;9(12).
147. Fletcher RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(1):53–63.
148. Crotta S, Segnan N, Paganin S, Dagnes B, Rosset R, Senore C. High Rate of Advanced Adenoma Detection in 4 Rounds of Colorectal Cancer Screening With the Fecal Immunochemical Test. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(6):633–8.
149. Van Der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PM, Bongers E, Spijker W, Kuipers EJ, et al. Adherence to colorectal cancer screening: Four rounds of faecal immunochemical test-based screening. *Br J Cancer*. 2017;116(1):44–9.
150. Wu W, Huang J, Yang Y, Gu K, Luu HN, Tan S, et al. Adherence to colonoscopy in cascade screening of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(4):620–31.
151. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 573– 584.
152. Unanue-Arza S, Solís-Ibinagagoitia M, Díaz-Seoane M, Mosquera-Metcalfe I, Idigoras I, Bilbao I, et al. Inequalities and risk factors related to non-participation

- in colorectal cancer screening programmes: A systematic review. *Eur J Public Health*. 2021;31(2):346–55.
153. Katz ML, Reiter PL, Young GS, Pennell ML, Tatum CM, Paskett ED., et al. Adherence to multiple cancer screening tests among women living in Appalachia Ohio. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2015;24(10):1489–94.
  154. Senore C, Armaroli P, Silvani M, Andreoni B, Bisanti L, Marai L, et al. Comparing different strategies for colorectal cancer screening in Italy: Predictors of patients participation. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(1):188–98.
  155. El-Haddad B, Dong F, Kallail KJ, Hines RB, Ablah E. Association of marital status and colorectal cancer screening participation in the USA. *Colorectal Disease*. 2015;17(5):O108–14.
  156. Beeker C, Kraft JM, Southwell BG, Jorgensen CM. Colorectal cancer screening in older men and women: qualitative research findings and implications for intervention. *J Community Health*. 2000;25(3).
  157. Thrasher JF, Cummings KM, Michalek AM, Mahoney MC, Moysich KB, Pillittere DM. Colorectal Cancer Screening among Individuals with and without a Family History. *J Public Health Management Practice*. 2002;8(2):1–9.
  158. Subramanian S, Klosterman M, Amonkar MM, Hunt TL. Adherence with colorectal cancer screening guidelines: A review. *Prev Med (Baltim)*. 2004;38(5):536–50.
  159. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697–706.
  160. van Roon AHC, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, 't Mannetje H, et al. Diagnostic Yield Improves With Collection of 2 Samples in Fecal Immunochemical Test Screening Without Affecting Attendance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(4):333–9.
  161. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen*. 2002;9(3):99–103.
  162. Guittet L, Bouvier V, Guillaume E, Levillain R, Ruiz A, Lantieri O, et al. Colorectal cancer screening: Why immunochemical faecal occult blood test performs as well with either one or two samples. *Digestive and Liver Disease*. 2012;44(8):694–9.
  163. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SA, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, et al. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal



- immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(8):622–31.
164. Donabedian A. Evaluating the Quality of Medical Care. *Milbank Mem Fund Q*. 2005;83(4):166–203.
  165. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *International Journal for Quality in Health Care*. 2003;15(1):31–45.
  166. Brook RH, McGlynn EA, PD Cleary. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N Engl J Med*. 1996;335(13):966–70.
  167. Blumenthal D. Part 1: Quality of care-What is it? *N Engl J Med*. 1996;12:891–4.
  168. WHO working group. The principles of quality assurance. *Qual Assur Health Care*. 1989;1:79–95.
  169. Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51–9.
  170. Valori R, Sint Nicolaas J, de Jonge V. Quality assurance of endoscopy in colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(4):451–64.
  171. Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut*. 2015;64(6):982–90.
  172. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the Technical Performance of Colonoscopy and the Continuous Quality Improvement Process for Colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1296–308.
  173. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, et al. Clinical practice Guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. Spanish Society of Gastroenterology; Spanish Society of Gastrointestinal Endoscopy Working Group. 2012;44(4):444–51.
  174. Paterson WG, Depew WT, Paré P, Petrunia D, Switzer C, Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. Canadian consensus on medically acceptable wait times for digestive health care. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(6).

175. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of Bowel Preparation on Efficiency and Cost of Colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1696–700.
176. Rex DK, Petrini John L, Baron Todd H, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(4):873–85.
177. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic Miss Rates of Adenomas Determined by Back-to-Back Colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997;112(1):24–8.
178. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty A, Johanson JF, Greenlaw RL, et al. Colonoscopic Withdrawal Times and Adenoma Detection during Screening Colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2533–41.
179. Lund M, Trads M, Njor SH, Erichsen R, Andersen B. Quality indicators for screening colonoscopy and colonoscopist performance and the subsequent risk of interval colorectal cancer: A systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2019;17(11):2265–300.
180. Ruiz Rebollo M, Alcaide Suarez N, Burgueño Gómez B. Tasa de detección de adenomas e intubación cecal: indicadores de calidad de la colonoscopia. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(4):253–5.
181. Shine R, Bui A, Burgess A. Quality indicators in colonoscopy: an evolving paradigm. *ANZ J Surg*. 2020;90(3):215–21.
182. Martínez ME, Baron JA, Lieberman D, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A Pooled Analysis of Advanced Colorectal Neoplasia Diagnoses After Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136(3):832–41.
183. Zubarik R, Fleischer DE, Mastropietro C, Lopez J, Carroll J, Benjamin S, et al. Prospective analysis of complications 30 days after outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(3):322–8.
184. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017;49(4):378–97.
185. Portillo I, Arana-Arri E, Idigoras I, Bilbao I, Martínez-Indart L, Bujanda L, et al. Colorectal and interval cancers of the Colorectal Cancer Screening Program in the Basque Country (Spain). *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2731–42.

186. De Jonge Msc V, Sint J, Lalor EA, Wong CK, Walters B, Bala A, et al. A prospective audit of patient experiences in colonoscopy using the Global Rating Scale: A cohort of 1187 patients. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(10).
187. Burón A, Macià F, Andreu M, Castells X, Grau J. Population-based colorectal cancer screening: Interval cancers and relationship with the quantitative faecal immunological for hemoglobin. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(8):303–6.
188. Sanduleanu S, Le Clercq CMC, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: A proposal for standardising nomenclature. *Gut*. 2015;64(8):1257–67.
189. Domènech X, Garcia M, Benito L, Binefa G, Vidal C, Milà N, et al. Interval cancers and episode sensitivity in population-based screening programmes for colorectal cancer: A systematic review. *Gac Sanit*. 2015;29(6):464–71.
190. Patel SG, Ahnen DJ. Prevention of interval colorectal cancers: What every clinician needs to know. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(1):7–15.
191. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375–89.
192. Singh Harminder, Nugent Zoann, Demers A, Bernstein CN. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: A population-based study. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2588–96.
193. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):385–91.
194. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2018 Sep 1;155(3):909-925.e3.
195. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1298–306.
196. Shaukat A, Rector TS, Church TR, Lederle FA, Kim AS, Rank JM, et al. Longer Withdrawal Time Is Associated With a Reduced Incidence of Interval Cancer After Screening Colonoscopy. *Gastroenterology*. 2015;149(4):952–7.
197. McGill S.K, Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. The learning curve for detection of non-polypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms. *Gut*. 2015;64(1):184–5.

198. Hardcastle J.D, Chamberlein J, Sheffield J, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472–7.
199. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sørensen HT, et al. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: A nationwide population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(8):1332–40.
200. Moller J, Fenger C, Kronborg O. Interval Cancers in Screening with Fecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992;27(9):779–82.
201. Tazi MA, Faivre J, Lejeune C, Bolard P, Phelip JM, Benhamiche AM, et al. Interval cancers in a community-based programme of colorectal cancer screening with faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev*. 1999;8(2):131–5.
202. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. *Gut*. 2014 Jun 1;63(6):949–56.
203. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10):858–64.
204. Richter JM, Pino MS, Austin TR, et al. Genetic Mechanisms in Interval Colon Cancers. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2255–63.
205. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365–71.
206. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467–71.
207. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: Third version (2003). *Annals of Oncology*. 2003;14(7):973–1005.
208. Recomendación del Consejo de la Unión Europea de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer (2003/878/CE). *Diario Oficial de la Unión Europea* de 16/12/2003.
209. European Commission Cancer screening in the European Union Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening First Report.

210. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: A global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64(10):1637–49.
211. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632–42.
212. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, von Wagner C, et al. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut*. 2012;61(10):1439–46.
213. Propuesta de estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. . Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2006.
214. Pérez-Riquelme F, Cruzado J, Carballo L, Torrella Cortés E, Lázaro Agustín MD, Cavas Martínez MC, et al. La Prevención del Cáncer de Colon y Recto en la Región de Murcia. Proyecto Piloto. In: Consejería de Sanidad de la Region de Murcia Serie de informes N°50. Murcia; 2008.
215. Brugos-Llamazares V, González Á, Linos A, Vada-Sánchez J, Terán-Lantarón Á. Resultados del programa de detección precoz de cáncer colorrectal en cantabria durante el periodo noviembre de 2008 a marzo de 2010. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84.
216. Portillo Villares I, Arana-Arri E, Idigoras Rubio I, Espinás Piñol JA, Pérez Riquelme F, de la Vega Prieto M, et al. Lesiones detectadas en seis programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal en España. Proyecto cribea. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91.
217. Grazzini G, Visioli C, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: Number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100(2):259–65.
218. Garcia M., Domènech X., Vidal C, Torné E, Milà N, Binefa G, et al. Interval cancers in a population-based screening program for colorectal cancer in Catalonia, Spain. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:672410.
219. Strum WB, Boland CR. Interval Colorectal Cancer 2006–2015: Novel Observations. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):855–60.
220. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844–57.

221. Solé Llop ME, Cano del Pozo M, García Montero JI, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. Colorectal cancer screening programme in Aragon (Spain): preliminary results. *Gac Sanit.* 2018;32(6):559–62.
222. Málaga López A, Salas Trejo D, Sala Felis T, Ponce Romero M, Goicoechea Sáez M, Andrés Martínez M, et al. Programa de cribado de cáncer colorrectal de la comunidad valenciana. Resultados de la primera ronda: 2005-2008. *Rev Esp Salud Pública.* 2010;84.
223. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana E, Luis Hurtado J, Basurko R, et al. Lesiones detectadas en el programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco: Primera ronda 2009-2011. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(5):301–8.
224. Moss S, Campbell C, Melia J, Coleman D, Smith S, Parker R, et al. Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. *Gut.* 2012;61(1):101–7.
225. Steele RJC., McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut.* 2009;58(4):530–5.
226. Faivre Jean, Dancourt Vincent, Lejeune Catherine, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1674–80.
227. Kooyker AI, Toes-Zoutendijk E, Opstal-van Winden, Annemieke WJ, Spaander MCW, Buskermolen M, et al. The second round of the Dutch colorectal cancer screening program: Impact of an increased fecal immunochemical test cut-off level on yield of screening. *Int J Cancer.* 2020;147(4):1098–106.
228. Blom J, Kilpeläinen S, Hultcrantz R, Törnberg S. Five-year experience of organized colorectal cancer screening in a Swedish population - increased compliance with age, female gender, and subsequent screening round. *J Med Screen.* 2014 Jan 1;21(3):144–50.
229. Morris EJA, Whitehouse LE, Farrell T, et al. A retrospective observational study examining the characteristics and outcomes of tumours diagnosed within and without of the English NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer.* 2012;107(5):757–64.
230. Clarke N, Gallagher P, Kearney P, McNamara D, Sharp L. Impact of gender on decisions to participate in faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a qualitative study. *Psychooncology.* 2016;25(12):1456–62.

231. Molina-Barceló A, Salas Trejo D., Peiró-Pérez R, Málaga López A. To participate or not? giving voice to gender and socio-economic differences in colorectal cancer screening programmes. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20(5):669–78.
232. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N, Waldron WR, Ambs AH, Nadel MR. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2011;20(8):1611–21.
233. Klabunde C, Blom J, Bulliard JL, Garcia M, Hagoel L, Mai V, et al. Participation rates for organized colorectal cancer screening programmes: An international comparison. *J Med Screen*. 2015;22(3):119–26.
234. Binefa G, Garcia M, Mila N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators after Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep*. 2016;6.
235. Hurtado JL, Bacigalupe A, Calvo M, Esnaola S, Mendizabal N, Portillo I, et al. Social inequalities in a population based colorectal cancer screening programme in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
236. Wools A, Dapper EA, Leeuw JRJD. Colorectal cancer screening participation: A systematic review. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):158–68.
237. Chao A, Connell CJ, Cokkinides V, Jacobs EJ, Calle EE, Thun MJ, et al. Underuse of Screening Sigmoidoscopy and Colonoscopy in a Large Cohort of US Adults. *American Journal of Public Health Public Health*. 2004;94(10):1775–81.
238. Seeff LC, Nadel MR, Klabunde CN, Thompson T, Shapiro JA, Vernon SW, et al. Patterns and Predictors of Colorectal Cancer Test Use in the Adult U.S. Population. *Cancer*. 2004;100(10):2093–103.
239. von Wagner C, Good A, Wright D, Rachet B, Obichere A, Bloom S, et al. Inequalities in colorectal cancer screening participation in the first round of the national screening programme in England. *Br J Cancer*. 2009;101:S60–3.
240. Pornet C, Dejardin O, Morlais F, Bouvier V, Launoy G. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health (1978)*. 2010;64(4):318–24.
241. Dupont-Lucas C, Dejardin O, Dancourt V, Launay L, Launoy G, Guittet L. Socio-geographical determinants of colonoscopy uptake after faecal occult blood test. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(9):714–20.
242. Frederiksen B, Jørgensen T, Brasso K, Holten I, Osler M. Socioeconomic position and participation in colorectal cancer screening. *Br J Cancer*. 2010;103(10):1496–501.

243. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795–803.
244. Schoenfeld PS, Cohen J. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy. *Tech Gastrointest Endosc*. 2013;15(2):59–68.
245. Van Rossum LGM, Van Rijn AF, Van Munster IP, Jansen JB, Fockens P, Laheij RJ, et al. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med*. 2009;67(5):186–6.
246. Garcia M, Milà N, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000-2010. *J Med Screen*. 2012;19(2):77–82.
247. Domper Arnal MJ, García Mateo S, Hermoso-Durán S, Abad D, Carrera-Lasfuentes P, Velazquez-Campoy A, et al. False-positive fecal immunochemical test results in colorectal cancer screening and gastrointestinal drug use. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(9):1861–9.
248. Dube C, Tinmouth J. Number of samples in faecal immunochemical test screening: more might be less. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(8):577–8.
249. Cai SR, Zhu HH, Huang YQ, Li QL, Ma XY, Zhang SZ, et al. Cost-Effectiveness between Double and Single Fecal Immunochemical Test(s) in a Mass Colorectal Cancer Screening. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6830713.
250. Liles EG, Perrin N, Rosales A, Smith DH, Feldstein AC, Mosen DM, et al. Performance of a quantitative fecal immunochemical test for detecting advanced colorectal neoplasia: A prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
251. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J, et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer*. 2009;125(5):1127–33.
252. Goede S, Lucas, Van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut*. 2013;62(5):727–34.
253. Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen LS, Chen HH. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(8):1211–6.



254. Ribbing Wilén Hanna, Blom Johannes, Höjjer Jonas, Hultcrantz R. Fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: Colonoscopy findings by different cut-off levels. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2019;34(1):103–12.
255. van Turenhout, Sietze T, Oort FA, Visscher AP, Terhaar sive Droste JS, Scholten P, et al. Prospective cross-sectional study on faecal immunochemical tests: Sex specific cut-off values to obtain equal sensitivity for colorectal cancer? *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1).
256. Arana-Arri E, Idigoras I, Uranga B, Pérez R IA, Gutiérrez-Ibarluzea I, Fraser CG, et al. Population-based colorectal cancer screening programmes using a faecal immunochemical test: Should faecal haemoglobin cut-offs differ by age and sex? *BMC Cancer*. 2017;17(1).
257. Richter JM, Campbell E, Chung DC, Campbell E, Szymonifka J, Russo AL. Interval colorectal cancer after colonoscopy. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(1):46–51.
258. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008;9(149):627–37. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
259. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;142(3):497–504.
260. Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. Follow-up of patients undergoing both semiquantitated immunochemical fecal occult blood and colonoscopy examinations. *European Journal of Cancer Prevention*. 2012;21(3):247–53.
261. Morris EJA, Whitehouse LE, Farrell T, et al. A retrospective observational study examining the characteristics and outcomes of tumours diagnosed within and without of the English NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer*. 2012;107(5):757–64.
262. De Wijkerslooth T, Stoop E, Bossuyt P, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced Neoplasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(10):1570–8.
263. Paimela H, Malila N, Palva T, Hakulinen T, Vertio H, Järvinen H, et al. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *British Journal of Surgery*. 2010 Oct;97(10):1567–71.

264. Hol L, Van Leerdam M, Van Ballegooijen M. Screening for colorectal cancer: Randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010;59(1):62–8.
265. Lisi D, Hassan C, Crespi M. Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: An Italian, multicentre, randomized population study. *Digestive and Liver Disease*. 2010 May;42(5):371–6.
266. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Stocco FC, Banovich F, Bortoli A, et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut*. 2011 Jul;60(7):944–9.
267. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Lifshitz I, Chared I, Maoz E, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2415–24.
268. Kjaerum N, Stahl Madsen M, Kronborg O. Participation in Mass Screening for Colorectal Cancer with Fecal Occult Blood Test.
269. Steele RJC, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, Brewster DH, et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: Implications for stage, gender and tumour site. *Gut*. 2012;61(4):576–81.
270. Giai J, Exbrayat C, Boussat B, Poncet F, Bureau du Colombier P, Colonna M, et al. Sensitivity of a colorectal cancer screening program based on a guaiac test: A population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(1):106–11.
271. Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer*. 2012;107(3):417–21.
272. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: Experimental design. *BMJ*. 2008;337(7682):1341–4.
273. Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(1):36–42.
274. Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(11):2457–64.
275. Gonzalez E, Roetzheim R, Ferrante J, Campbell R. Predictors of Proximal vs. Distal Colorectal Cancers. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:251–8.

276. Morikawa T, Kuchiba A, Qian Z, Mino-Kenudson M, Hornick JL, Yamauchi M, et al. Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1944–53.
277. Stock C, Ihle P, Sieg A, Schubert I, Hoffmeister M, Brenner, et al. Adverse events requiring hospitalization within 30 days after outpatient screening and nonscreening colonoscopies. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(3):419–29.
278. Ko CW, Riffle S, Michaels L, Holub J, Shapiro JA, Ciol MA, et al. Serious Complications Within 30 Days of Screening and Surveillance Colonoscopy Are Uncommon. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(2):166–73.
279. Castro G, Azrak M, Seeff LC, Royalty J. Outpatient colonoscopy complications in the CDC’s Colorectal Cancer Screening Demonstration Program: A prospective analysis. *Cancer*. 2013;119(Suppl 15):2849–54.
280. Ibáñez J, Vanaclocha-Espí M, Pérez-Sanz E, Valverde MJ, Sáez-Lloret I, Molina-Barceló A. Severe complications in colorectal cancer screening colonoscopies in the Valencian Community. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):553–61.
281. Peris M, Espina JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borràs JM, et al. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain) Cancer Screening Pilot Programme Group. *J Med Screen* [Internet]. 2007;14:81–6. Available from: [www.jmedscreen.com](http://www.jmedscreen.com)
282. Adler A, Lieberman D, Ainalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, et al. Data quality of the German Screening Colonoscopy Registry. *Endoscopy*. 2013;45(10):813–8.
283. Levin Theodore R, Zhao Wei, Conell C, Seeff LC, Manninen D, Shapiro JA, et al. Complications of Colonoscopy in an Integrated Health Care Delivery System. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2006;12(145):880–6. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
284. Lee TJW, Rutter M, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, et al. Colonoscopy quality measures: Experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut*. 2012;61(7):1050–7.
285. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Głowacki J, Nałecz A. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(7):1004–9.
286. Tolliver K, Rex DK. Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):229–51.
287. Fyock CJ, Draganov PV. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol*. 2010;16(29):3630–7.

288. Park D, Kim H, Park J, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, et al. Factors affecting abdominal pain during colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:695–9.
289. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: a large population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 SUPPL.):654–64.
290. Rabeneck L, Paszat L, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and Perforation After Outpatient Colonoscopy and Their Risk Factors in Usual Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6).
291. Day L, Kwon A, Inadomi J, Walter LC, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):885–96.
292. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of Perforation After Colonoscopy and Sigmoidoscopy: A Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2003;95(3):230–6. Available from: <http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/>