



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Aproximación a las causas del cáncer colorrectal de intervalo en colonoscopia en el Área II del Servicio Murciano de Salud

**D<sup>a</sup>. Violeta M<sup>a</sup> Sastre Lozano**

2018



Directores:

Dr. Senador Morán Sánchez

Dr. José García Solano





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Senador Moran, Profesor de Universidad del Área de Medicina Digestiva en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " Aproximación a las causas del cáncer colorrectal de intervalo en colonoscopia en el Área II del Servicio Murciano de Salud ", realizada por D<sup>a</sup> Violeta María Sastre Lozano , bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de Abril de 2018

Mod:T-20





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. JOSÉ GARCÍA SOLANO, Profesor Titular de La Universidad Católica San Antonio de Murcia del Área de Ciencias de la Salud en el Departamento de Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "**Aproximación a las causas del cáncer colorrectal de intervalo en colonoscopia en el Área II del Servicio Murciano de Salud**", realizada por D. VIOLETA M<sup>a</sup> SASTRE LOZANO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de ABRIL de 2018

Mod:T-20





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

D. José Luis Alonso Romero, Profesor asociado de Universidad  
del Área de Medicina en el Departamento de Medicina Interna,  
**AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Aproximación a  
las causas del cáncer colorrectal de intervalo en colonoscopia en el  
Área II del Servicio Murciano de Salud", realizada por D. Violeta M<sup>a</sup>  
Sastre Lozano, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que  
presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de  
Murcia.

En Murcia, a 09 de Abril de 2018

Fdo: Dr. José Luis Alonso Romero



Código seguro de verificación: RUxFMnLC-v/3ew8mu-6U11juc4-wFMudOJs

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <http://sede.um.es/validador/>



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Senador Morán Sánchez, por creer desde el principio en este proyecto y enseñarme a disfrutar de la investigación. Por su tiempo y dedicación a esta Tesis. Por su docencia y paciencia.

Al Dr. José García Solano, porque la ciencia avanza gracias a la generosidad de los que dejan las puertas abiertas en líneas de investigación previas. Por su esfuerzo y gran trabajo en la recogida de los datos histopatológicos.

A la Dra. Guadalupe Ruiz Merino, por su ayuda incondicional en el análisis estadístico e interpretación de resultados. A cualquier hora del día.

A la Dra. Patricia Romero Cara y a D. José Juan Martín Ibáñez, por su cariño y cercanía en los momentos de “*flaqueza*”. Por su incondicional apoyo y confianza en mi trabajo.

A todos los integrantes de los Servicios de Digestivo y Anatomía Patológica del Hospital Santa Lucía de Cartagena por su disposición de ayuda en todo momento.

A todos aquéllos que sin nombraros habéis estado ahí. Gracias a todos.



## **DEDICATORIA**

*A mi abuela, que sabía que lo conseguiría antes de empezar. A mi madre, que sabía que me acompañaría desde el día que empecé. A mi marido, que se dio cuenta de lo que había logrado el día que la terminé. Y a mi hijo que, sin querer, lo ha sabido por el tiempo que no le dediqué.*



Los costes económicos de esta tesis doctoral han sido financiados por el *Grupo Digestivo Cartagena*



# INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	7
II.	EPIDEMIOLOGÍA.....	12
	II.1. Incidencia y Mortalidad.....	12
	II.2. Pronóstico.....	18
	II.2.1. Estadiaje del cáncer colorrectal.....	19
	II.2.2. Supervivencia según estadio del cáncer colorrectal .....	21
III.	ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	23
	III.1. Factores carcinogénicos.....	23
	III.2. Mecanismos mutacionales.....	26
	III.3. Vías etiopatogénicas del cáncer colorrectal.....	29
	III.3.1. “Vía Tradicional de la carcinogénesis”.....	29
	III.3.2. “Vía Serrada de la carcinogénesis”.....	30
	III.3.3. Otras vías: Micro ARNs y cáncer colorrectal.....	31
	III.4. Lesiones precursoras. Adenomas colorrectales.....	32
	III.4.1. Clasificación histopatológica.....	32
	III.4.2. Clasificación morfológica.....	35
	III.4.3. Aspectos endoscópicos. Clasificación de Paris.....	36
IV.	TIPOS DE CÁNCER COLORRECTAL.....	38
	IV.1. Clasificación histológica según la Organización Mundial de la Salud.....	38
	IV.2. Clasificación molecular del cáncer colorrectal.....	40

V.	FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL.....	43
	V.1. Síndromes hereditarios.....	43
	V.2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	49
	V.3. Factores de riesgo modificables.....	50
	V.3.1. Dieta.....	51
	V.3.2. Tabaco.....	56
	V.3.3. Sedentarismo.....	58
	V.3.4. Obesidad y síndrome metabólico.....	58
	V.3.5. Acohol.....	59
	V.3.6. Quimioprevención.....	60
VI.	PREVENCIÓN.....	63
	VI.1. Cribado poblacional.....	63
	VI.2. Métodos de cribado poblacional de cáncer colorrectal.....	66
	VI.2.1. Métodos de cribado no invasivos.....	67
	VI.2.1.1. Test de sangre oculta en heces.....	67
	VI.2.1.2. Test de detección de ADN fecal.....	71
	VI.2.1.3. Otros métodos de cribado no invasivos.....	73
	VI.2.2. Métodos de cribado invasivos.....	75
	VI.2.2.1. Estudios endoscópicos.....	75
	VI.3. Situación del cribado de cáncer colorrectal en España.....	83
VII.	CÁNCER COLORRECTAL DE INTERVALO.....	85
	VII.1. Antecedentes del tema.....	85
	VII.1.1. Terminología de interés.....	87
	VII.1.2. Definición.....	88
	VII.2. Causas del cáncer colorrectal de intervalo.....	91

VII.2.1. <i>Missed Lesions</i> .....	97
VII.2.2. Resección incompleta de adenomas.....	100
VII.2.3. Lesiones “ <i>de novo</i> ”.....	102
VII.3. Prevención del cáncer colorrectal post-colonoscopia.....	106
VII.3.1. Preparación catártica.....	107
VII.3.2. Intubación cecal.....	109
VII.3.3. Tasa de detección de adenomas.....	110
VII.3.4. Seguimiento y vigilancia.....	112
VII.4. Indicadores de calidad en colonoscopia.....	116
VII.5. Tasa de cáncer colorrectal post-colonoscopia.....	124
VIII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	128
VIII.1. Objetivos principales.....	128
VIII.2. Objetivos secundarios.....	130
IX. PACIENTES Y MÉTODO.....	133
IX.1. Diseño del estudio.....	133
IX.1.1. Criterios de exclusión.....	134
IX.1.2. Recursos para la obtención de datos.....	135
IX.2. Definición de caso de cáncer colorrectal post-colonoscopia.....	136
IX.3. Algoritmo de selección de la población.....	137
IX.4. Descripción de variables.....	138
IX.4.1. Estudio anatomopatológico.....	138
IX.4.1.1. Tipos de carcinoma colorrectal.....	138
IX.4.1.2. Estudio histopatológico.....	139

IX.4.1.3. Análisis de perfiles de expresión mediante arrays.....	143
IX.4.2. Localización.....	144
IX.4.3. Preparación catártica.....	145
IX.4.4. Tasa de detección de pólipos del endoscopista....	146
IX.4.5. Intubación cecal.....	149
IX.4.6. Polipectomía previa al diagnóstico de cáncer colorrectal.....	149
IX.4.7. Características del paciente.....	150
IX.4.8. Diagnóstico de cáncer colorrectal en intervención quirúrgica urgente.....	151
IX.4.9. Estadíaje TNM.....	153
IX.4.10. Detección en la colonoscopia índice de pólipos mayores de 1 cm.....	154
IX.4.11. Tipo de adenoma.....	155
IX.4.12. Indicación clínica de realización de la primera colonoscopia.....	156
IX.5. Análisis estadístico.....	157
X. RESULTADOS.....	159
XI. DISCUSIÓN.....	209
XI.1. Aproximación a las causas del Cáncer colorrectal post-colonoscopia en el área II del Servicio Murciano de Salud.....	220
XII. CONCLUSIÓN.....	249
XIII. ANEXOS.....	253
ANEXO I.....	253

ANEXO II.....	269
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	279



# I. INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer colorrectal (CCR) a nivel mundial es el tercer cáncer en frecuencia si se analizan ambos sexos conjuntamente. Representa la cuarta causa de muerte por cáncer <sup>[1]</sup>.

En España, sin embargo, es el más frecuente para ambos sexos, diagnosticándose aproximadamente unos 33.000 nuevos casos anuales, y es la segunda causa de muerte por cáncer con 15.000 fallecidos al año <sup>[1, 2]</sup>.

Según datos de la *American Cancer Society* <sup>[2, 3]</sup>, la tasa de incidencia ha disminuido en los últimos 20 años atribuyéndose este descenso al uso de programas de cribado, permitiendo la detección y extirpación de pólipos colorrectales antes de su progresión a carcinoma.

El riesgo de padecer CCR aumenta con la edad. En 2010, el 90% de casos fue diagnosticado en individuos mayores de 50 años. Tras la instauración del cribado poblacional la incidencia anual ha disminuido en torno a un 4.5 % en mayores de 50 años desde el año 2008 al 2012. Sin embargo, en menores de 50 años ha aumentado a razón del 1.8% anual, en dicho periodo, por causas que aún se desconocen <sup>[2, 3]</sup>.

Hoy en día, la colonoscopia es la técnica diagnóstica de elección en CCR, si bien sus resultados pueden ser falsamente negativos [4, 5], produciendo un retardo en el diagnóstico del cáncer colorrectal.

El principal factor pronóstico que condiciona la evolución del CCR es el estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Por este motivo, se emplean mayores esfuerzos en la detección de lesiones preneoplásicas o CCR en estadio inicial [6]. El diagnóstico de CCR después de una colonoscopia en la que no se diagnosticó un cáncer, y antes de la próxima colonoscopia de control prevista, se denomina “CCR de Intervalo” o “CCR post-colonoscopia”. La prevalencia de estos cánceres es muy variable según los estudios disponibles en la bibliografía, que a su vez presentan características metodológicas muy heterogéneas [7, 8].

Sus causas no están del todo definidas y supone un gran reto, identificar de forma adecuada su etiología. Todos los estudios apuntan a los déficits en calidad técnica de la colonoscopia, como la principal causa de estos casos. Y cada vez se hace más hincapié en el adecuado manejo y registro de los indicadores de calidad del procedimiento endoscópico.

Pero, a su vez, existe un porcentaje no despreciable de casos derivados de vías de carcinogénesis acelerada, CCR post-colonoscopia “de nueva aparición” (*de novo*).

Las vías por las que se producen estos cánceres post-colonoscopia, según la bibliografía, son tres [7, 9, 10]:

- Lesiones existentes en la colonoscopia índice, no visualizadas por el endoscopista.
- Lesiones identificadas, pero no extirpadas completamente, con recidiva a nivel local de la lesión.
- Lesiones que aparecen “de novo” después de una colonoscopia y que tienen características moleculares que les permiten un rápido crecimiento tumoral.

La importancia del CCR post-colonoscopia no sólo radica en aquellos casos en los que se realiza la colonoscopia con un objetivo diagnóstico y terapéutico en pacientes sintomáticos. Es especialmente relevante en cribado poblacional, en donde la “no identificación” de adenomas o cáncer colorrectal, retrasa el diagnóstico, empeora su pronóstico y disminuye la rentabilidad del mismo [11].

Desde las distintas sociedades científicas, se recomienda mejorar la calidad técnica de las exploraciones, ya sean de cribado o no, para disminuir la tasa de CCR de intervalo y evitar así sus factores de riesgo “modificables” [12].

Por otro lado, debemos continuar ahondando en la investigación de las causas “no modificables” y que son intrínsecas a las características moleculares del tumor. Son escasos los estudios de la bibliografía que abordan el CCR post-colonoscopy o “de intervalo” desde su análisis molecular [13-17] y no hemos encontrado estudios en la bibliografía que comparen las características histopatológicas entre el CCR post-colonoscopy y el CCR esporádico.

Las bases de datos disponibles con mayor número de casos de CCR de intervalo (sobre todo bases poblacionales de Estados Unidos), poseen a su vez multitud de sesgos derivados de la heterogeneidad asociada a la calidad con que se realiza la colonoscopy. Aquellos estudios realizados en condiciones óptimas de calidad técnica, y homogéneos (mismos endoscopistas, pacientes de un solo centro, colonoscopias realizadas por endoscopistas...), poseen menor número de casos para su estudio. Lo que en ocasiones impide la obtención de resultados estadísticamente significativos. Los estudios con bases poblacionales amplias generalmente son multicéntricos o, en el caso de los estudios estadounidenses, se utilizan colonoscopias realizadas por diferentes unidades de endoscopia y diferentes especialistas, entre los que existen muchas diferencias científico-técnicas a la hora de realizar una colonoscopy (internistas, cirujanos, gastroenterólogos...).

Sin embargo, se debe seguir trabajando, para poder definir las características del CCR post-colonoscopy de crecimiento acelerado.

Es imprescindible protocolizar los indicadores de calidad que debe recoger el informe endoscópico <sup>[18]</sup>. Unificar criterios en las distintas unidades de endoscopia nacionales, así como favorecer programas de entrenamiento y capacitación en colonoscopia. Optimizando así la calidad técnica y minimizando al máximo aquéllos CCR post-colonoscopia que se originan por lesiones no identificadas o resecaadas de forma incompleta. De este modo, sería posible plantear estudios multicéntricos en España, homogéneos con base poblacional amplia.

En el presente trabajo se analizan las causas del CCR post-colonoscopia en un área de salud. Se estudian los factores relacionados más relevantes, expuestos por la bibliografía, con la ventaja que supone la homogeneidad desde el punto de vista técnico. Las colonoscopias y CCR incluidos, están realizadas y diagnosticados por el mismo grupo de endoscopistas, en un mismo centro. Con esto se consigue una población similar de pacientes. Permitiendo el abordaje de las características histológicas y su comparación con los casos de CCR esporádico.

## II. EPIDEMIOLOGÍA

### II.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD:

El Cáncer Colorrectal (CCR) es un importante problema de salud a nivel mundial actualmente. Cada año se diagnostican aproximadamente 1.361.000 nuevos casos. De los cuales fallece el 50% por esta causa (Tabla 1).

CIFRAS ESTIMADAS (MILES)	HOMBRES			MUJERES			AMBOS SEXOS		
	CASOS	MUERTES	PREVALENCIA A 5 AÑOS	CASOS	MUERTES	PREVALENCIA A 5 AÑOS	CASOS	MUERTES	PREVALENCIA A 5 AÑOS
GLOBAL	746	374	1953	614	320	1590	1361	694	3544
PAÍSES DESARROLLADOS	399	175	1164	338	158	966	737	333	2130
PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO	347	198	789	276	163	624	624	361	1414
ÁFRICA (OMS)*	16	11	32	15	11	31	31	22	63
AMÉRICA (OMS)*	125	57	362	121	55	342	246	112	705
EUROPA ZONA EURO (OMS)*	255	120	686	216	108	573	471	228	1258
SUDESTE ASIÁTICO (OMS)*	68	48	122	52	37	93	120	85	216
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	69	29	214	65	27	199	134	55	413
CHINA	147	79	338	107	60	245	253	139	583
INDIA	37	28	50	27	21	37	64	49	87
UNIÓN EUROPEA	193	83	536	152	69	417	345	152	953
*OMS: Datos estimados por la Organización Mundial de la Salud									

**Tabla 1.** Incidencia, Mortalidad y Prevalencia-5 años estimadas en 2012 para Cáncer Colorectal distribuidas por área geográfica. Datos numéricos expresados en miles (n x 1000). Fuente: IARC. Globocan 2012.

Existe gran variabilidad en la tasa de incidencia entre los diferentes países, siendo más elevada en países desarrollados.

Sin embargo, la mortalidad aumenta en países subdesarrollados debido a la menor accesibilidad a recursos sanitarios tanto diagnósticos como terapéuticos <sup>[19]</sup> (Figura 1).

El CCR es la tercera causa de cáncer en hombres a nivel mundial (746.000 casos), tras pulmón y próstata; y la segunda en mujeres (640.000 casos), tras el cáncer de mama. Si consideramos ambos sexos conjuntamente, se trata del tercer cáncer en frecuencia tras pulmón y mama <sup>[19]</sup>.

En cuanto a mortalidad global para ambos sexos conjuntamente, el CCR es la cuarta causa de muerte por cáncer (693.933 casos en 2012) tras pulmón, hígado y estómago. En países desarrollados, la tasa de mortalidad es significativamente más baja que en países subdesarrollados. Esto se debe al peor pronóstico derivado del retraso diagnóstico y terapéutico en los países en vías de desarrollo <sup>[19]</sup> (Tabla 2).

En España, teniendo en cuenta ambos sexos, es ya la primera causa de cáncer (32.240 casos anuales) lo que supone el 15% del total de cánceres diagnosticados <sup>[1, 2]</sup>. Se trata de la segunda causa de muerte por cáncer, tras el de pulmón, con 14.700 casos estimados en 2012 (Tabla 3).

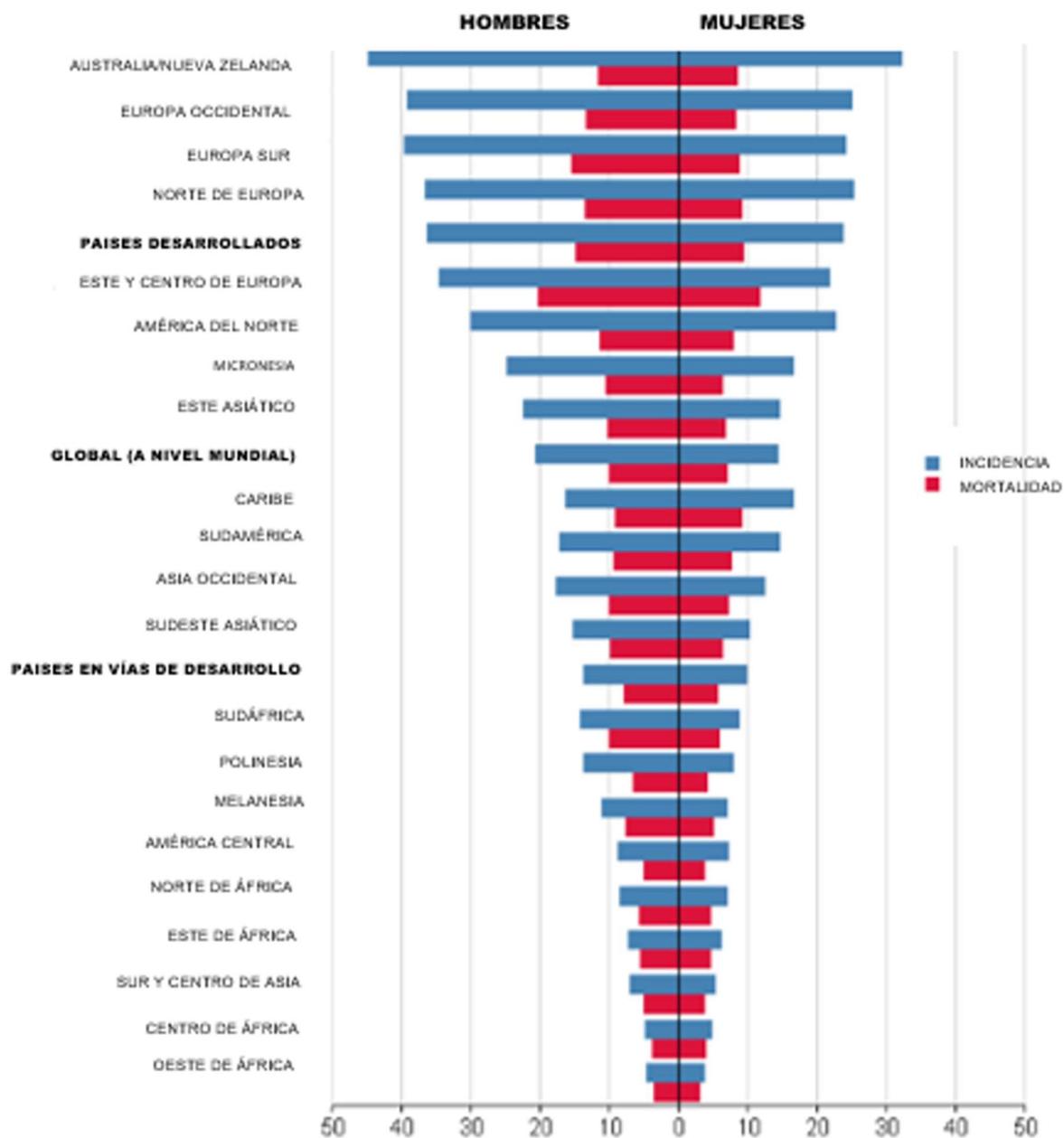


Figura 1. Tasa de incidencia global de cáncer colorrectal distribuida por área geográfica y estandarizada por edad.

Fuente: IARC, Globocan 2012.

TIPO CÁNCER	AMBOS SEXOS A NIVEL MUNDIAL			
	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	Nº absoluto (%)		Nº absoluto (%)	
PULMÓN	1824701	13	1589925	19
MAMA	1671149	12	521907	6
COLORRECTAL	1360602	10	693933	9
PRÓSTATA	1094916	8	307481	4
ESTÓMAGO	951594	7	723073	9
HÍGADO	782451	5	745533	9
CÉRVIX UTERINO	527624	4	265672	3
ESÓFAGO	455784	3	400169	5
VEJIGA	429793	3	165084	2
OTROS	4969280	35	2788798	34

Tabla 2. Incidencia y Mortalidad de distintos tipos de cáncer a nivel mundial para ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2012 (IARC) *Section of Cancer Surveillance* (21/8/2016).

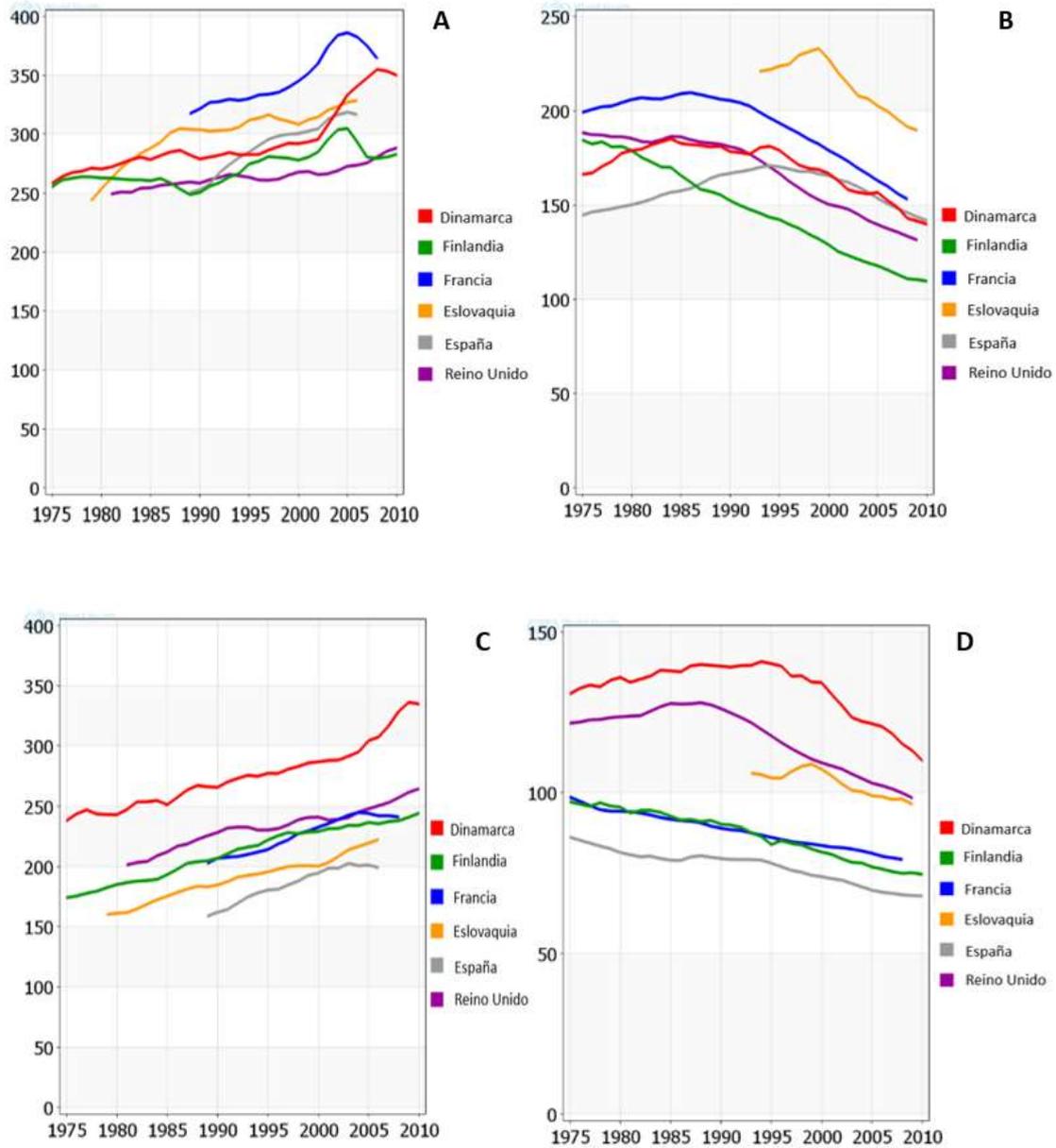
TIPO CÁNCER	MUJERES (ESPAÑA)				TIPO CÁNCER	HOMBRES (ESPAÑA)			
	INCIDENCIA		MORTALIDAD			INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	Nº absoluto (%)		Nº absoluto (%)			Nº absoluto (%)		Nº absoluto (%)	
MAMA	25215	29	6075	16	PRÓSTATA	27853	22	5481	9
COLORRECTAL	12979	15	5958	15	PULMÓN	21780	17	17430	27
CÉRVIX UTERINO	5121	6	1211	3	COLORRECTAL	19261	15	8742	14
PULMÓN	4935	6	3688	9	VEJIGA	11584	9	4102	6
OVARIO	3236	4	1878	5	ESTÓMAGO	4866	4	3335	5
PÁNCREAS	3032	3	2717	7	RIÑÓN	4346	3	1531	2
ESTÓMAGO	2944	3	2054	5	HÍGADO	4006	3	3049	5
LINFOMA NO HODGKIN	2751	3	1071	3	LINFOMA NO HODGKIN	3379	3	1266	2
MELANOMA	2718	3	440	1	PÁNCREAS	3335	2	3003	5
OTROS	24053	28	14091	36	OTROS	28140	22	15640	25

Tabla 3. Incidencia y Mortalidad por cáncer en mujeres y hombres en España. Fuente: IARC. Globocan 2012.

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia del CCR a nivel mundial.

Concretamente en España se ha observado un aumento importante de la misma, cuando tradicionalmente era considerado un país de baja incidencia de CCR [20].

Sin embargo, desde hace relativamente poco tiempo y, coincidiendo con la implantación de los programas de cribado poblacional, se empieza a obtener una tendencia a la baja, tanto en la incidencia como en la mortalidad por CCR. Sobre todo, en países desarrollados, debido fundamentalmente a la detección de lesiones preneoplásicas (Figura 2) y al tratamiento de CCR detectados en estadios iniciales [6, 19, 20].



**Figura 2.** Tendencia de la Tasa de Incidencia hasta el año 2010 en hombres (A). Tendencia de la Tasa de Mortalidad hasta el año 2010 en hombres (B). Tendencia de la Tasa de Incidencia hasta el año 2010 en mujeres (C). Tendencia de la Tasa de Mortalidad hasta el año 2010 en mujeres (D). Gráficas ajustadas por edad. Fuente: IARC Globocan 2012.

## II.2. PRONÓSTICO:

La resección quirúrgica es el tratamiento principal del CCR en estadios precoces (I-III). Y después de una actitud quirúrgica curativa, la herramienta más potente que se posee para determinar el pronóstico es, en estos estadios precoces, el estudio histopatológico del tipo de tumor (tipo histológico y grado de diferenciación). Estos dos factores, van a determinar la evolución de la enfermedad a largo plazo y que, en términos de supervivencia para casi todas las enfermedades neoplásicas, se mide a 5 años.

En el caso del CCR, aquellos pacientes que se encuentren en estadio IV, el marcador pronóstico más importante, es la localización y extensión de las metástasis a distancia.

En términos de supervivencia, los estudios apuntan a que no existen diferencias entre los CCR de localización proximal o distal <sup>[21]</sup>. Sin embargo, cuando existe enfermedad metastásica, parece que existe peor pronóstico en los casos de CCR proximal <sup>[22]</sup>.

El CCR sincrónico al diagnóstico, supone el 3-5 % de todos los casos de CCR. Si se excluyen pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de CCR como el síndrome de Lynch, la incidencia se encuentra en torno al 2.5%, y su

pronóstico no varía por el hecho de presentarse en más de una localización, sino que únicamente depende del estadiaje [23].

### **II.2.1 ESTADIAJE DEL CÁNCER COLORRECTAL:**

La diseminación del CCR se puede producir vía linfática o hematológica, así como por contigüidad y diseminación peritoneal. Las vías metastásicas más frecuentes son:

- Ganglios linfáticos regionales
- Hígado
- Pulmones

El drenaje venoso de recto distal se lleva a cabo mediante el plexo venoso hemorroidal inferior a la vena cava inferior, sin paso hepático. Y es por este motivo que generalmente metastatizan directamente a pulmón.

El estadiaje tumoral, se lleva a cabo mediante la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) que tiene en cuenta:

T: Tamaño-extensión tumoral

N: Afectación linfática regional

M: metástasis a distancia

A continuación, se muestra dicha clasificación TNM y su distribución en estadios para el CCR <sup>[24]</sup> (Tabla 4 y 5):

**Tabla 4.** Clasificación TNM. American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). 2017.

<b>EXTENSIÓN TUMORAL (T)</b>	
TX	Tumor primario no evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis (Tumor In Situ)	Tumor limitado a la mucosa. In situ.
T1	Invasión de submucosa sin alcanzar la muscular propia
T2	Invasión de muscular propia
T3	Desde la muscular propia hasta los tejidos que rodean el colon sin alcanzar peritoneo
T4a	Afectación del peritoneo visceral
T4b	Afectación de órganos vecinos
<b>AFECTACIÓN GANGLIONAR (N)</b>	
NX	No evaluados
N0	No evidencia de adenopatías regionales
N1	1-3 adenopatías regionales positivas
N1a	1 adenopatía positiva
N1b	2-3 adenopatías positivas
N1c	No hay adenopatías regionales positivas, pero sí hay depósitos tumorales en: - Subserosa - Mesenterio - Región pericólica no peritoneal, zona perirrectal o mesorrecto
N2	>4 adenopatías regionales positivas
N2a	4-6 adenopatías positivas
N2b	≥7 adenopatías positivas
<b>METÁSTASIS (M)</b>	
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1a	Afectación de un órgano a distancia (sin afectación peritoneal)
M1b	Afectación de más de un órgano a distancia (sin afectación peritoneal)
M1c	Afectación peritoneal (carcinomatosis peritoneal con o sin afectación de órganos a distancia)

**Tabla 5.** Estadiaje tumoral a partir de la clasificación TNM. 2017.

ESTADIOS	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1-2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-2 T1	N1-N1c N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1-N1c N2a N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b
<b>IVC</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1c

## II.2.2. SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Desde mediados de los años 80, los fallecimientos debidos al CCR han disminuido drásticamente en EE. UU. y otros países occidentales. Como se ha explicado anteriormente, esto es fruto del diagnóstico precoz y la detección-extirpación de pólipos colónicos.

Más del 90% de los CCR invasivos se diagnostican en pacientes mayores de 50 años, y aproximadamente dos tercios de éstos superan los 65 años [25].

La supervivencia global a 5 años, sin clasificar el CCR por estadios, es del 65% aproximadamente. Según el estadiaje tumoral basado en el TNM, la supervivencia varía de la siguiente manera:

- Estadio I: 93%
- Estadio IIA: 85%
- Estadio IIB: 72%
- Estadio IIIA: 83%
- Estadio IIIB: 64%
- Estadio IIIC: 44%
- Estadio IV: 8%

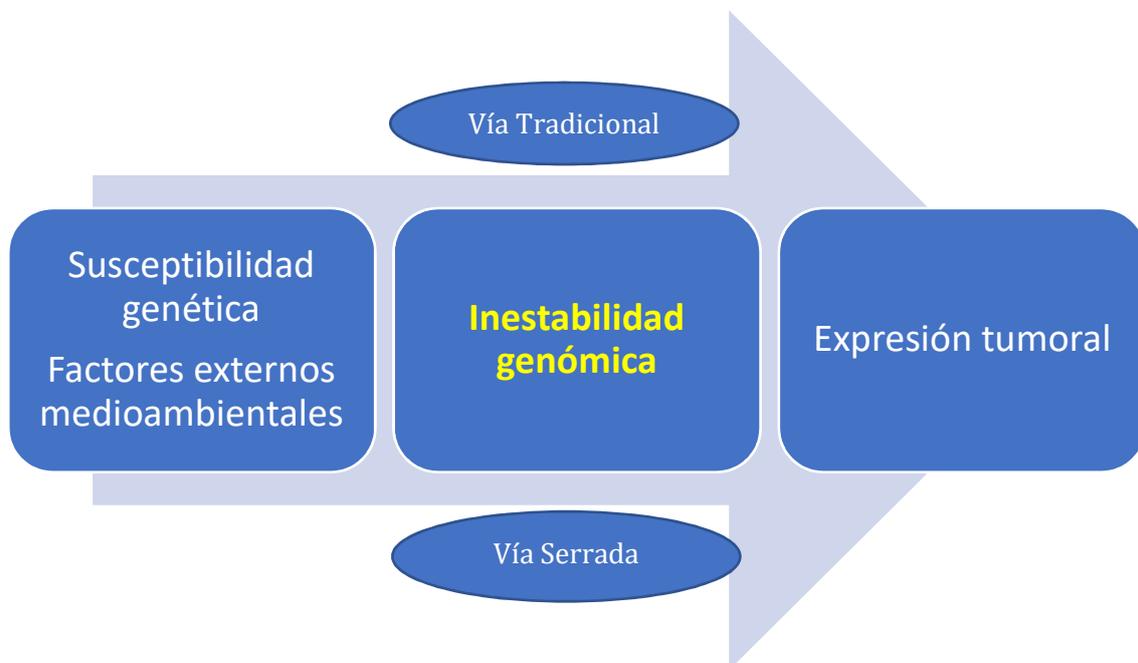
A pesar de un tratamiento quirúrgico curativo, el 40% de los pacientes que son diagnosticados en estadio II o III, presentan una recaída de su enfermedad dentro de los 5 primeros años [26].

# III. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

## III.1. FACTORES CARCINOGENÉTICOS:

Debemos entender la carcinogénesis del CCR como un proceso multifactorial que puede desencadenarse a distintos niveles. Además, estos niveles están relacionados entre sí y puede influir uno sobre otro para originar dicha patología, determinando su comportamiento clínico posteriormente [27]

(Figura 3).



**Figura 3.** Carcinogénesis: influencia de factores externos del entorno y de la susceptibilidad genética de cada individuo sobre el epitelio colorrectal que finalmente favorecen la aparición del tumor.

La enfermedad comienza siendo una lesión benigna adenomatosa que se transforma en adenoma avanzado con displasia de alto grado (DAG) y, finalmente en cáncer invasor [6, 27].

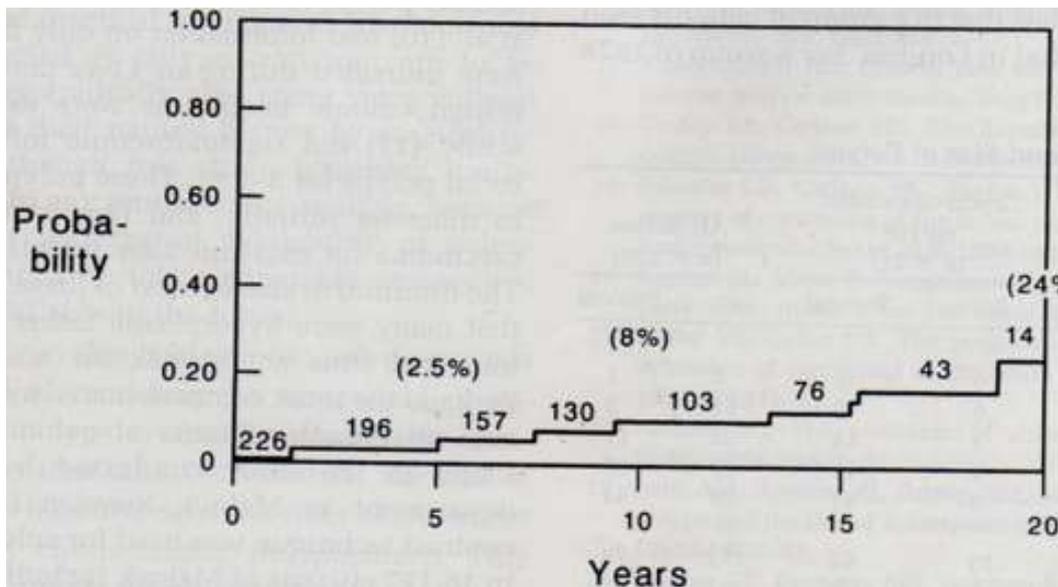
Esta premisa sobre la “secuencia adenoma-carcinoma” es aceptada de forma generalizada por todos los grupos de estudio, ampliamente abordada en la bibliografía y fue utilizada por primera vez en 1951 por Jackman y Mayo [6, 28].

Steven J, y cols. realizaron un estudio en el que se determinó la incidencia de CCR en un grupo de pacientes con pólipos. Comprobaron que la probabilidad de tener un carcinoma en el lugar donde se había identificado un pólipo inicialmente suponía un 2.5, 8 y 24 % a los 5,10 y 20 años de seguimiento respectivamente [6] (Figura 4).

Actualmente sabemos que existen tres vías de carcinogénesis diferenciadas en la patogenia del CCR que siguen la “secuencia Adenoma-Carcinoma”[14, 29-31]:

- Vía Tradicional que, a su vez engloba dos vías de carcinogénesis:
  - Vía supresora o de Inestabilidad Cromosómica
  - Inestabilidad de Microsatélites

- Vía Serrada: vía de carcinogénesis asociada a metilación de las islas CpG del ADN (CIMP). Origina aproximadamente un 15 % de los CCR esporádicos a partir del grupo de lesiones serradas del colon [32].



**Figura 4.** Probabilidad de aparición de CCR en la localización de un pólipo identificado previamente, en pacientes en seguimiento a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico inicial. Fuente: Steven J. y cols, 1987.

La mayoría de CCR son esporádicos u ocurren de forma aleatoria (75-85%) y no se relacionan con factores de riesgo como la EIIC (<1%) o los síndromes hereditarios (2-3%). En un porcentaje no bien establecido (10-30%) existen diversos grados de agregación familiar, aunque sin cumplir los criterios para las formas hereditarias [33].

Los factores externos que pueden favorecer la aparición de cáncer colorrectal son objeto de estudio en prevención primaria, ya que se consideran

factores de riesgo modificables. Los más relacionados con el CCR son la dieta, el tabaco, el alcohol y la obesidad [33].

### **III.2. MECANISMOS MUTACIONALES:**

La pérdida de estabilidad del genoma conduce al desarrollo tumoral mediante numerosas mutaciones genéticas [27]:

#### **1. INESTABILIDAD CROMOSÓMICA (CIN):**

Se trata de la vía patogénica más frecuente en el CCR (85%) y en ella se producen alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas que codifican *genes supresores de tumores* tales como el APC (asociado a poliposis adenomatosa familiar), TP53 o SMAD4 [34].

#### **2. MUTACIONES DE GENES REPARADORES DEL ADN:**

Hay un subgrupo de pacientes en los que se produce la *inactivación de genes reparadores del ADN*.

- Esta inactivación puede ser *congénita*, como ocurre en *el Síndrome de Lynch* (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) en el que la

inactivación de genes reparadores del ADN (MLH1 y MSH2) se encuentra en las células de línea germinal y los pacientes presentan un riesgo de padecer cáncer colorrectal de un 80% a lo largo de su vida. Son tumores de rápida progresión ya que pueden desarrollar un cáncer invasor en menos de 3 años desde la última colonoscopia normal [31].

- Por otro lado, la inactivación de genes reparadores del ADN puede ser *adquirida* a lo largo de la vida a través de mecanismos de “silenciación” de genes que codifican proteínas reparadoras del ADN. La inactivación somática de estos genes ocurre aproximadamente en el 15% de pacientes con CCR esporádico [31].
- Los pacientes portadores de dos alelos del gen MYH inactivos en células de línea germinal (herencia autosómica recesiva), desarrollan un fenotipo polipósico con un riesgo de desarrollar cáncer colorrectal cercano al 100% alrededor de los 60 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes en los que se identifican 15 pólipos o más, presentan “poliposis asociada a MYH” [35].

## **2.1. “MECANISMOS MUTACIONALES EN GENES REPARADORES DE TUMORES”:**

- **Inestabilidad de Microsatélites:** secuencias del ADN repetidas que impiden la expresión de estos genes. Son más frecuentes en colon proximal, en pacientes de edad avanzada y en mujeres [34].
- **Metilación aberrante del ADN:** en el genoma normal, la metilación de Citosina ocurre en secuencias del ADN que se repiten fuera de los exones (áreas codificadoras del ADN). En esta vía de la carcinogénesis colorrectal, se produce una metilación aberrante del ADN en áreas promotoras que impiden la expresión de genes.

Los CCR en los que predomina este mecanismo mutacional se denominan “CIMP-High” o de fenotipo metilador [36].

El pronóstico empeora significativamente en estos pacientes, a pesar de que esta vía patogénica del cáncer colorrectal todavía no es bien conocida [30].

### **3. ACTIVACIÓN DE ONCOGENES:**

La activación de oncogenes inicia cascadas de proteínas que favorecen la proliferación celular y la mitosis incontrolada de las células.

BRAF/KRAS activan la cascada de la “proteín quinasa activadora de mitosis (MAPK)”.

Las mutaciones del oncogén BRAF son más frecuentes en pólipos hiperplásicos, adenomas serrados y cáncer de colon proximal, sobre todo en aquellos con fenotipo metilador [30, 31].

Los CCR asociados a Inestabilidad cromosómica (CIN) se desarrollan mediante pérdida de heterocigosidad alélica de los cromosomas. Hay estudios que apuntan a un peor pronóstico de aquellos CCR con fenotipo “CIN High” [37].

En el caso de los CCR asociados a Inestabilidad de microsatélites (MSI) se desarrollan por defectos en genes reparadores de tumores y se dividen en MSI-High (MSI-H) y MSI-Low (MSI-L) con mejor pronóstico en el caso de “MSI-High”.

### **III.3. VÍAS ETIOPATOGÉNICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL:**

#### **III.3.1. “VÍA TRADICIONAL DE LA CARCINOGENÉISIS”**

Las lesiones preneoplásicas adenomatosas por excelencia, características de esta vía de la carcinogénesis son los adenomas tubulares y vellosos. Generalmente, su morfología no es tan aplanada como en los adenomas precursores de la vía serrada de la carcinogénesis, siendo en este caso sésiles o pediculados en su mayoría.

Por otra parte, no presentan fenotipo metilador (CIMP) y tampoco expresan el oncogén BRAF. En su lugar, expresan otros oncogenes como el KRAS con más frecuencia [14].

La carcinogénesis procedente de la vía Tradicional se basa fundamentalmente en la *Inestabilidad cromosómica (vía supresora)* con alteraciones del cariotipo que conllevan la pérdida de genes supresores de tumores como el APC, TP53, SMAD4; y en la vía de *Inestabilidad de microsatélites (vía reparadora)* por inactivación heredada (Síndrome de Lynch) o adquirida de genes reparadores de “errores de emparejamiento del ADN” (dMMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [14].

### **III.3.2. “VÍA SERRADA DE LA CARCINOGENESIS”**

Entre el 7.5 y 15% de CCR proceden de esta vía de la carcinogénesis según la bibliografía. Las características comunes de los tumores que proceden de la vía serrada son: la mutación del oncogén BRAF y el fenotipo CIMP (hipermetilación CpG de la zona promotora de genes reparadores del ADN con la consiguiente “silenciación” de al menos tres de ellos) [29-31, 38, 39].

Los pólipos serrados se dividen en hiperplásicos, adenoma/pólipo serrado sésil (más frecuentes en colon proximal) y adenoma serrado tradicional (más frecuentes en colon distal) [40]. Los adenomas serrados sésiles se caracterizan

por tener morfología aplanada, mucosidad adherida en su superficie y mayor facilidad para pasar desapercibidos en la exploración endoscópica del colon [34].

Por este motivo adquieren gran importancia en la prevención del cáncer colorrectal, debido a la mayor dificultad de detección de lesiones preneoplásicas o adenocarcinomas serrados en estadio inicial [41] y su mayor velocidad de crecimiento [40].

### **III.3.3. OTRAS VÍAS: MICRO-ARNs Y CÁNCER COLORRECTAL**

En los últimos años se han obtenido grandes avances en la comprensión genómica del cáncer colorrectal. Se cree que son mucho más variadas y numerosas las alteraciones epigenéticas que las genéticas en el CCR y que nos pueden ofrecer mucha más información a través de patrones de metilación y micro ARNs.

Los micro ARNs poseen una función reguladora de la transcripción de la expresión génica del ADN. Representan una de las mayores modificaciones epigenéticas en el ADN de las células, influyendo de manera muy importante en la actividad y función celular.

La alteración de micro ARNs participa en la etiopatogenia de muchas enfermedades, entre las que se encuentran algunos tipos de cáncer.

En el caso del CCR, existen micro ARNs que están sobre-expresados y micro ARNs infra-expresados, que generalmente regulan la transcripción de oncogenes y genes supresores de tumores, respectivamente.

El manejo de *arrays de expresión génica* ha permitido identificar el micro-ARN aberrante gracias a técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Estas técnicas aportan una visión concreta sobre las modificaciones o alteraciones que se producen en la función celular durante el proceso de carcinogénesis. Además, es posible detectar micro ARNs aberrantes en sangre <sup>[42]</sup>.

En un futuro cercano serán de gran utilidad en la detección precoz del CCR y en su tratamiento para mejorar el pronóstico <sup>[43]</sup>.

### **III.4. LESIONES PRECURSORAS. ADENOMAS COLORRECTALES:**

#### **III.4.1 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA:**

##### **1. PÓLIPOS ADENOMATOSOS:**

Aproximadamente dos tercios de los pólipos de colon son adenomatosos. Menos del 5% de estos pólipos malignizan, y el potencial de degeneración maligna se relaciona directamente con los “adenomas avanzados”.

El tiempo medio necesario para que un pólipo adenomatoso degenera en un cáncer de colon es aproximadamente de 7-10 años. En el caso de adenomas avanzados este tiempo de evolución no es aplicable, siendo su evolución más rápida.

La prevalencia de adenomas en la población a los 50 años es del 20-30% [44].

La clasificación histológica de pólipos adenomatosos se basa en su arquitectura glandular [45]:

- a. **Tubular** (>75% de componente tubular). Se trata del subtipo más frecuente, correspondiendo al 85% de pólipos extirpados. Se caracterizan por un epitelio adenomatoso ramificado.
- b. **Velloso** (>75% de componente velloso). Elevado potencial de malignización. El 5-15% de los pólipos son vellosos. Presentan glándulas alargadas y rectas, que se dirigen desde la superficie al centro del pólipo.
- c. **Túbulo-velloso**: tienen un 26-75% de componente velloso.

Un **adenoma avanzado** es aquél que presenta alguna de las siguientes características:

- Alto grado de displasia
- Tamaño  $\geq 10$  mm
- Componente vellosa

## 2. PÓLIPOS SERRADOS:

Histológicamente se caracterizan por presentar una distorsión arquitectural de las criptas, con dilatación y bifurcaciones irregulares, “en dientes de sierra”.

Pueden ser de tres tipos:

- a. Hiperplásicos:** éstos son los pólipos no-neoplásicos más frecuentes en el colon. Se localizan con más frecuencia en recto-sigma, generalmente miden menos de 5 mm y apenas tienen potencial de malignización. Sin embargo, en aquellos casos en los que el tamaño sea mayor o la localización sea diferente, existe un riesgo de progresión a cáncer, siendo precursores de adenocarcinomas de la vía serrada.
- b. Pólipo/Adenoma Serrado Sésil (ASS):** se localizan con más frecuencia en colon proximal y tienen un mayor potencial de malignización en comparación con los pólipos adenomatosos <sup>[46]</sup>. Se consideran precursores de los adenocarcinomas MSI-H esporádicos por sus similitudes moleculares como la metilación de

genes reparadores de ADN (MLH-1 o MGMT). La mutación del oncogén BRAF V600E es otra característica de estos pólipos. Su manejo clínico podría ser comparable al de los pólipos adenomatosos, sin embargo, sus características morfológicas macroscópicas hacen que exista un mayor riesgo de cáncer de intervalo secundario a la no identificación de lesiones planas y a la resección incompleta por sus márgenes irregulares y mal diferenciados de la mucosa normal [47].

- c. **Adenoma Serrado Tradicional (AST):** Esta lesión sí muestra, a diferencia del ASS, imagen serrada con alteraciones de neoplasia mucosa (alteraciones adenomatosas) [48]. Suele localizarse en colon distal y recto. Generalmente tiene una arquitectura vellosa [49]. Aunque se han descrito otras variantes morfológicas como el AST plano, filiforme, rico en mucina [50].

#### III.4.2. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA:

1. **Pediculados:** son aquellos pólipos que poseen un “tallo” vascularizado entre la mucosa del colon y su base.
2. **Sésiles:** pólipos cuya base se encuentra al mismo nivel que la mucosa colónica.

3. **Planos:** se diferencian de los “sésiles” en que su altura es inferior a la mitad de su diámetro.
  
4. **Deprimidos:** corresponden a menos del 1% de los pólipos del colon, y generalmente, si son de pequeño tamaño pasan desapercibidos fácilmente incrementando el número de “colonoscopias falsamente negativas”. A esto se añade un mayor potencial de malignización, incluso en aquéllos de pequeño tamaño.

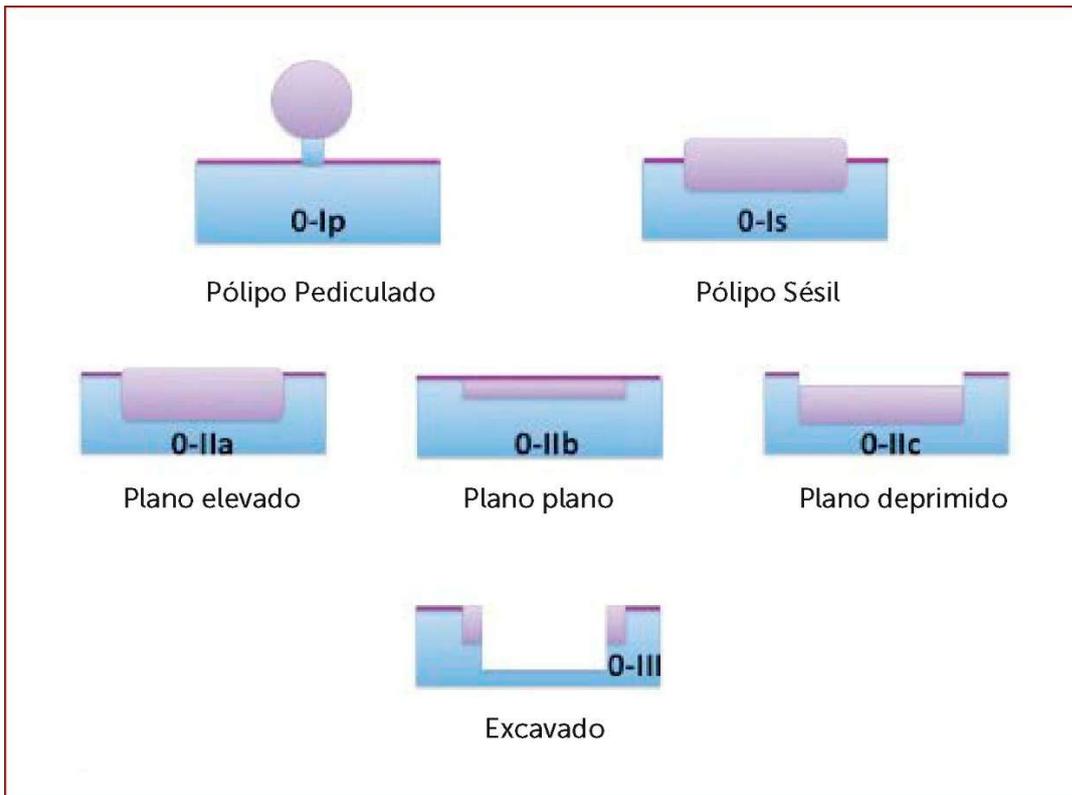
#### **III.4.3. ASPECTOS ENDOSCÓPICOS. CLASIFICACIÓN DE PARIS:**

La clasificación de Paris es muy importante en la identificación endoscópica de los pólipos del colon.

Ofrece una descripción objetiva y unificada de la lesión encontrada en la colonoscopia <sup>[51]</sup> (Figura 5).

Además, su correcta clasificación en uno u otro tipo de pólipo, acompañado de otros datos como localización y tamaño nos ofrece gran información pronóstica, así como para adoptar un correcto manejo y seguimiento del paciente.

Los pólipos que corresponden a los tipos 0-IIc y 0-III de la clasificación de Paris, tienen mayor incidencia de CCR independientemente del tamaño del pólipo.



**Figura 5.** Clasificación de Paris. Clasificación morfológica endoscópica de las lesiones polipoides del tracto gastrointestinal. Fuente: *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointestinal Endoscopy. 2003.*

## **IV. TIPOS DE CÁNCER COLORRECTAL**

### **IV.1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

El CCR se clasifica en los siguientes tipos histológicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>[52]</sup>:

#### **1. ADENOCARCINOMA:**

- a. Cribiforme-comedo
- b. Carcinoma medular: se caracteriza por un nucléolo prominente y un citoplasma rosa muy prominente con hematoxilina-eosina. Se encuentra también un infiltrado de linfocitos intraepiteliales característico (TILs), siendo este último un factor de buen pronóstico en relación con otros tipos histológicos.
- c. Carcinoma micropapilar
- d. Mucinoso (coloide): aquellos adenocarcinomas que están compuestos en más del 50% por mucina extracelular. Muchos de

los carcinomas del tipo *Inestabilidad de Microsatélites Alta (MSI-H)* presentan a su vez esta característica.

e. Serrado

f. En anillo de sello: más del 50% de componente celular del tumor posee mucina citoplasmática que desplaza al núcleo a la periferia y ofrece una imagen típica denominada “*en anillo de sello*”.

Algunos de estos tumores tienen significación pronóstica como, por ejemplo, los **adenocarcinomas de células en anillo de sello** que son bastante agresivos generalmente, y los **carcinomas medulares** que se relacionan con alteración en la expresión de proteínas reparadoras de tumores y conllevan un mejor pronóstico.

2. CARCINOMA ADENOESCAMOSO: es un tipo histológico muy infrecuente. Se define por presentar áreas de adenocarcinoma y áreas de carcinoma escamoso.

3. CARCINOMA ESPINOCELULAR:

4. CARCINOMA EPIDERMÓIDE

5. CARCINOMA INDIFERENCIADO: se trata de un subtipo infrecuente en el que hay una pérdida de diferenciación de las células epiteliales.

Existen otros dos tipos de carcinoma colorrectal que no se recogen en la clasificación de la OMS:

1. Adenocarcinoma convencional: se define como aquél que presenta características de adenocarcinoma pero que no tiene las características de ninguno de los subtipos aceptados por la OMS.
2. Carcinoma colorrectal con Inestabilidad de Microsatélites alta (MSI-H) esporádico (la forma congénita es el que se presenta en el Síndrome de Lynch). Subtipo molecular que tampoco se recoge en la clasificación de la OMS.

## **IV.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER COLORRECTAL**

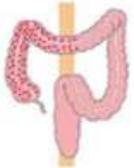
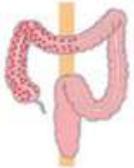
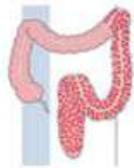
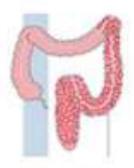
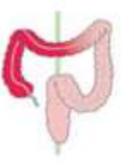
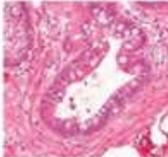
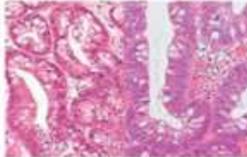
La combinación de las distintas alteraciones genéticas determina cinco subtipos de cáncer colorrectal que varían en su comportamiento, con distintas características clínicas, terapéuticas y pronósticas <sup>[30, 31]</sup> (Figura 6):

- Tipo 1: fenotipo CIMP-High/MSI-High/BRAF mutado.
- Tipo 2: fenotipo CIMP-High/MS-Stable-MSI-Low/BRAF mutado.

- Tipo 3: CIMP-Low/MS-Stable-MSI-Low/KRAS mutado.
- Tipo 4: CIMP-negativo/MS-Stable.
- Tipo 5: CIMP-negativo/MSI-High.

Los pólipos serrados son los precursores de los tipos 1 y 2. Comparten su mayor frecuencia de aparición en colon proximal, edad avanzada, sexo femenino y peor diferenciación. Pero el tipo 2 tiene peor pronóstico, mayor velocidad de crecimiento, pérdida de “Linfocitos Intraepiteliales” (TILs) y una peor respuesta a quimioterapia con 5-Fluoruracilo. Los tipos 4 y 5 proceden de la vía tradicional. El tipo 5 se trata del cáncer colorrectal típicamente encontrado en el Síndrome de Lynch. El tipo 3 puede desarrollarse a partir de cualquiera de las dos vías.

Los CCR tipo 1 y 5 son los de mejor pronóstico (MSI-High). El tipo 2 asocia mayor mortalidad que el resto (CIMP-High, MSI-Low, MS-Stable).

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
Localización Sexo* Lesión precursora	 Proximal > Distal M > H Adenoma Serrado	 Proximal > Distal M > H Adenoma Serrado	 Distal > Proximal H > M Adenoma serrado / Adenoma Tradicional	 Distal > Proximal H > M Adenoma Tradicional	 Proximal > Distal M > H Adenoma Tradicional
					
MSI+ Metilación Inestabilidad cromosómica	H +++ 2n > aneuploidías	S/L +++ 2n > aneuploidías	S/L ++ Aneuploidía > 2n	S +/- Aneuploidía > 2n	H +/- 2n > aneuploidías
MUTACIONES					
APC	+/-	+/-	+	+++	++
KRAS	-	+	+++	++	++
BRAF	+++	++	-	-	-
TP 53	-	+	++	+++	+

\*M: mujer. H: hombre.

+MSI: Inestabilidad de Microsatélites. (H: high. Traducción Castellano: alto, S: stable. Traducción Castellano: estable, L: low. Traducción Castellano: bajo).

**Figura 6.** Resumen de las características morfológicas y moleculares de los distintos subtipos de CCR. Fuente: Jass JR, 2007<sup>[31]</sup>.

## **V. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL**

### **V.1. SÍNDROMES HEREDITARIOS:**

Los síndromes polipósicos hereditarios, generalmente tienen una herencia autosómica dominante y, por tanto, indicaciones más estrictas de colonoscopia de cribado debido al elevado riesgo de padecer cáncer colorrectal a lo largo de su vida.

#### **1. POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF):**

En la PAF numerosos adenomas colónicos aparecen durante la infancia y, alrededor de los 45 años, en el 90 % de los casos aparece un CCR. En su variante, la PAF atenuada, los pólipos son menos numerosos y la edad de aparición del CCR es más tardía, alrededor de los 54 años.

La mutación que origina la PAF y la PAF atenuada ocurre en el gen APC (*adenomatous polyposis coli*) en el cromosoma 5, aunque se diferencian en la localización <sup>[53]</sup>.

## **2. SÍNDROME DE GARDNER:**

El Síndrome de Gardner se trata de una variable de la PAF, pero se caracteriza por sus manifestaciones clínicas extracolónicas: osteomas, quistes dermoides y fibromas.

Estos pacientes presentan, además, alteraciones dentales y quistes desmoides que, junto con la poliposis colónica conforman el denominado Síndrome de Gardner. Este síndrome es la expresión fenotípica de la mutación genética sobre el APC, al igual que en la PAF <sup>[54]</sup>.

## **3. SÍNDROME DE TURCOT**

El Síndrome de Turcot corresponde a otra variable clínica de la PAF, que además de presentar una adenomatosis colónica, se relaciona con tumores del sistema nervioso, generalmente, meduloblastomas.

Así mismo, el síndrome de Turcot, puede asociarse con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch), pero en este caso, su asociación con los tumores del sistema nervioso es más frecuentemente, en forma de gliomas <sup>[55]</sup>.

#### **4. MUTYH ASOCIADA A POLIPOSIS**

Se trata de un síndrome de herencia autosómica recesiva con una mutación en un gen reparador de tumores (MUTYH).

La aparición de adenomas es menos numerosa que en la PAF, pero el gen APC es muy susceptible de ser dañado, y su mutación somática da lugar a un fenotipo polipósico.

Dada su herencia autosómica recesiva, en ocasiones es difícil el diagnóstico familiar de este síndrome asociado a cáncer colorrectal familiar [35, 56].

#### **5. SÍNDROME DE LYNCH**

También llamado “cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis”. Su herencia es autosómica dominante y es más frecuente que la PAF.

Corresponde aproximadamente al 3 % de todos los adenocarcinomas de colon. Se debe sospechar cuando existe una historia familiar de CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres.

La mutación se puede producir en varios genes reparadores de tumores (los más frecuentes son *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *PMS2*). Estos pacientes suelen tener una mutación germinal de uno de los alelos y posteriormente se produce la inactivación somática del otro alelo, dando lugar a la expresión fenotípica (pérdida de heterocigosidad alélica).

Los tumores que se producen en el Síndrome de Lynch se caracterizan por su edad temprana de aparición, alrededor de los 48 años, y predilección por el colon proximal (70 % en colon proximal). El 10 % tienen lesiones sincrónicas o metacrónicas al diagnóstico [57, 58].

## **6. CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR**

A pesar de no asociarse a ninguna mutación genética específica que determine un síndrome polipósico, los pacientes con CCR familiar también presentan un riesgo aumentado de padecer CCR a lo largo de su vida y, por tanto, ha de tenerse en cuenta para su prevención.

Sobre todo, en aquéllos que presenten casos de CCR en familiares de primer grado menores de 60 años [59].

## **7. SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL:**

El síndrome de poliposis juvenil se trata de una condición clínica de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, que se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal [60]. Los pacientes que lo padecen tienen riesgo aumentado para padecer cáncer gástrico y colorrectal.

La mutación que origina este síndrome se produce en la línea germinal de la vía de señalización patogénica de TGF-beta. Los genes mutados con más frecuencia son el SMAD4 y el BMPR1A, que se alteran en el 60 % de los pacientes. El resto se producen por mutaciones *de novo* [61].

Estos pacientes poseen un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal, entre el 17 y el 22% a los 35 años, y alrededor del 68 % sobre los 60 años. Además, aumenta el riesgo de cáncer gástrico un 20-30 % con diagnóstico inicial alrededor de los 58 años [62, 63].

## **8. SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS:**

El Síndrome de Peutz-Jeghers es otro síndrome polipósico de herencia autosómica dominante, caracterizado por la aparición de numerosos pólipos

hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal y no gastrointestinal.

Se produce por una mutación en línea germinal del gen STK11 [64].

## **9. SÍNDROME DE COWDEN**

El Síndrome de Cowden es otro síndrome hamartomatoso y de herencia autosómica dominante por la mutación en línea germinal de gen PTEN.

Se caracteriza por fibromas orales, tricolemomas y queratosis palmoplantar, acompañados de aumento de riesgo de cáncer de mama, endometrio, tiroides, riñón y colorrectal [65].

## **10. SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA**

Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hiperplásicos más allá del recto-sigma.

La OMS determina que debe existir al menos uno de los siguientes criterios [45]:

- Al menos 5 pólipos serrados en la región proximal al sigma, de los cuales dos deben ser mayores de 1 cm.
- Cualquier número de pólipos serrados en pacientes con familiares de primer grado afectados de poliposis serrada.
- Más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño, localizados por el colon.

## **V.2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA:**

### **1. COLITIS ULCEROSA:**

La colitis ulcerosa (CU) presenta una asociación con la aparición de cáncer colorrectal bien establecida.

Sobre todo, depende de la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad. La pancolitis supone aproximadamente, de 5 a 15 veces más riesgo que en la población general. Sin embargo, la proctitis no aumenta apenas el riesgo de CCR <sup>[66]</sup>.

La inflamación crónica supone un factor de riesgo fundamental en la aparición del cáncer colorrectal. Por ello, es necesario mantener la vigilancia en estos pacientes y lograr la quiescencia de la enfermedad <sup>[67]</sup>.

La asociación de CU y colangitis esclerosante primaria (CEP), así como la presencia de abundantes y complejos pseudopólipos, supone un aumento significativo del riesgo de CCR en pacientes con esta enfermedad.

## **2. ENFERMEDAD DE CROHN:**

En este caso, los datos no son tan consistentes como en la CU. El factor inflamatorio juega un papel fundamental y, por tanto, también supone un elevado riesgo de CCR la pancolitis por Enfermedad de Crohn (EC) al igual que en CU.

Las guías recomiendan vigilancia en estos pacientes cuando la enfermedad afecta a más de un tercio de la mucosa colónica <sup>[68]</sup>.

## **V.3. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:**

Se concibe que existen factores medioambientales que favorecen la aparición de cáncer colorrectal mediante estudios realizados en inmigrantes que viajan a países occidentalizados, demostrando que adquieren las tasas de incidencia de cáncer colorrectal del país de acogida <sup>[20]</sup>.

Es importante conocer cuáles son los factores externos que podemos controlar para disminuir la morbi-mortalidad por cáncer colorrectal.

Esto se puede conseguir si modificamos la dieta y los estilos de vida. Con este objetivo, debemos tenerlos en cuenta en “Prevención Primaria”.

### **V.3.1. DIETA:**

Es difícil relacionar alimentos con el riesgo de cáncer colorrectal, debido a la complejidad que entraña aislar macronutrientes para su estudio <sup>[69]</sup>.

#### **A. MACRONUTRIENTES:**

##### **A.1. Grasas:**

Los estudios disponibles en la bibliografía ofrecen resultados controvertidos en cuanto a la relación entre el contenido de grasas de la dieta y su efecto en el riesgo de cáncer colorrectal <sup>[70]</sup>.

Sin embargo, en un metaanálisis que compara 7 estudios de cohortes se objetiva que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 tiene un papel protector significativo para cáncer de colon en varones <sup>[71, 72]</sup>.

La dieta rica en grasas aumenta la excreción intestinal de ácidos biliares que pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal y convertirse en carcinógenos.

También puede inducir cambios en la composición de esta microbiota e inducir cambios inmunológicos implicados en la carcinogénesis del epitelio intestinal.

Sin embargo, la evidencia es limitada en cuanto a la asociación de la ingesta total de grasas y el riesgo de CCR <sup>[73]</sup>.

#### **A.2. Carne:**

Estudios observacionales ofrecen resultados contradictorios a este respecto. Sin embargo, varios metaanálisis relacionan el consumo de carne roja y procesada con un aumento de riesgo de padecer CCR <sup>[74, 75]</sup>.

Esto ocurre sobre todo en personas predispuestas genéticamente para transformarlas en productos intermedios activos, y más en el caso de carne procesada que con la carne roja <sup>[76]</sup>.

El World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research concluye que existe suficiente evidencia para relacionar la carne roja y procesada con un aumento del riesgo de CCR <sup>[77]</sup>.

### **A.3. Fibra, Fruta y Verduras:**

Los resultados de la mayoría de estudios no logra demostrar claramente que la dieta rica en frutas y verduras disminuya el riesgo de CCR [20].

Por otra parte, un metaanálisis que incluye 13 estudios prospectivos concluye que la dieta rica en fibra se asocia de manera inversamente proporcional con el cáncer colorrectal, cuando se ajusta por edad. Pero, no encuentra una reducción significativa del riesgo de cáncer de colon cuando se tienen en cuenta otros factores de riesgo dietéticos [78].

Dada la plausibilidad biológica y los datos procedentes de estudios observacionales, la fibra ha sido considerada por los expertos del World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research como factor protector frente al CCR [77].

Recientemente un metaanálisis concluye que el riesgo de CCR disminuye un 10 % por cada 10 g/día de ingesta de fibra total diaria. Por tanto, se recomienda el elevado consumo de fibra en la dieta [79].

#### **A.4. Productos lácteos:**

Una revisión sistemática que incluye 10 estudios prospectivos muestra una reducción del riesgo de cáncer colorrectal con ingestas superiores a 250 g de leche diarios.

Así mismo, la ingesta total de calcio también se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer de colon y recto <sup>[80]</sup>.

Este hecho se fundamenta en la hipótesis de que el calcio iónico intraluminal se une a ácidos grasos y ácidos biliares evitando así su absorción y participación en mecanismos de carcinogénesis.

Así mismo, el calcio extracelular forma parte del proceso de señalización de receptores de membrana que mantienen la homeostasis entre la microbiota intestinal y la respuesta del sistema inmune <sup>[73]</sup>.

#### **B. MICRONUTRIENTES:**

##### **B.1. Ácido fólico y vitamina B6:**

Una dieta pobre en ácido fólico y vitamina B6 aumenta el riesgo de CCR mediante la sobreexpresión de p53 <sup>[20]</sup>.

Se trata de dos micronutrientes que favorecen la adecuada síntesis de ADN en las células y su correcta metilación, fundamental en el proceso de carcinogénesis [73].

## **B.2. Vitamina D:**

Participa en la regulación del 3-5 % del genoma de forma directa o indirecta, favoreciendo también la disminución de angiogénesis, de proliferación celular, y aumentando la apoptosis [73].

Dos metaanálisis de estudios observacionales muestran que la ingesta de altas dosis de vitamina D (1000-2000 UI/día) reduce significativamente el riesgo de CCR. No ocurre lo mismo con dosis bajas (200-400 UI/día) y más aún si no se acompaña de exposición solar [20, 81, 82].

A pesar de estos datos, diferentes ensayos clínicos realizados posteriormente no han podido corroborarlo y no encuentran diferencias significativas en la aparición de adenomas entre pacientes con suplementos de vitamina D a dosis altas y pacientes que toman placebo [83-85].

Entre los factores que pueden justificar estos datos controvertidos en los ensayos clínicos aleatorizados, se encuentra la variabilidad en el consumo de tabaco o las diferentes dosis de suplemento vitamínico administrado. Por este motivo se tiene en cuenta la bibliografía basada en estudios observacionales.

### **B.3. Antioxidantes:**

Las vitaminas A, C y E se consideran beneficiosas para la salud de manera global porque reducen lesiones oxidantes en el ADN, pero no se ha establecido con suficiente evidencia que, suplementar dichas vitaminas, reduzca de forma notable la incidencia de CCR. Sobre todo, en poblaciones no desnutridas [73, 86].

### **V.3.2. TABACO:**

Actualmente conocemos que el tabaco contiene multitud de carcinógenos capaces de producir lesiones irreversibles en el ADN de las células y que éste participa en la aparición de diversos cánceres directa e indirectamente [87].

No obstante, la relación entre tabaco y cáncer colorrectal todavía es discutible y en los estudios publicados es difícil encontrar resultados estadísticamente significativos debido a varios factores:

- Periodo de latencia largo hasta la aparición de CCR.
- Periodos de seguimiento de las cohortes de estudio insuficientes para alcanzar el momento de aparición del CCR <sup>[88]</sup>.

Sin embargo, sí existe una fuerte evidencia del aumento del riesgo de aparición de adenomas que, por otra parte, son las lesiones precursoras del CCR.

En un metaanálisis reciente, se comparan 42 estudios observacionales y concluye que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de aparición de adenomas y de que éstos sean más agresivos.

Además, el número de paquetes-año también aumenta ese riesgo de forma directamente proporcional. Siendo el riesgo de aparición de adenomas para fumadores habituales, exfumadores y fumadores ocasionales de 2.14 (95% IC, 1.86-2.46), 1.47 (95% IC, 1.29-1.67), y 1.82 (95% IC, 1.65-2.00) respectivamente <sup>[89]</sup>.

Algunos estudios recientes también muestran que los fumadores activos tienen mayor riesgo de cáncer rectal (RR = 1.95; 95% IC: 1.10-3.47), pero no encuentra asociación significativa con el cáncer de colon <sup>[90]</sup>.

### **V.3.3. SEDENTARISMO:**

El sedentarismo está muy extendido en la cultura occidental actualmente. Un metaanálisis que compara 23 estudios de casos y controles observa una asociación estadísticamente significativa entre el sedentarismo y el cáncer de colon. En el caso del cáncer de recto no se alcanza la significación estadística pero hay estudios de cohortes que sugieren que también existe una asociación entre ambos <sup>[91]</sup>.

### **V.3.4. OBESIDAD y SÍNDROME METABÓLICO:**

La obesidad es un factor de riesgo de CCR bien establecido <sup>[77]</sup>, pero los mecanismos que participan en su relación son aún desconocidos. En un estudio de casos y controles (662 casos y el mismo número de controles), se estudiaron 11 biomarcadores que participan en el metabolismo de las grasas.

Concluyeron que existe una asociación entre el perímetro abdominal y el cáncer colorrectal mediante su relación con tres biomarcadores: la adiponectina, el nivel de HDL y el receptor soluble de leptina.

Así mismo aumentaba el riesgo de CCR en relación con el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) pero sólo en el caso de los varones <sup>[92]</sup>.

El síndrome metabólico cumple al menos tres de los cinco siguientes criterios: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, bajos niveles de HDL y alteración de glucosa en ayunas. La relación entre el síndrome metabólico y el cáncer colorrectal no está del todo aclarada en la bibliografía. Estudios epidemiológicos sugieren una relación entre éste y el aumento de mortalidad por cáncer colorrectal <sup>[93]</sup>. Estudios observacionales encuentran una relación significativa entre las patologías que forman parte del síndrome metabólico y su frecuencia entre los pacientes que padecen cáncer de colon <sup>[94]</sup>.

### **V.3.5. ALCOHOL**

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para padecer cáncer colorrectal <sup>[95]</sup>. El gen ADH1B codifica una enzima que participa en el metabolismo del alcohol y, por tanto, la alteración de este gen supone el acúmulo de acetaldehído y daño oxidativo incluyendo el riesgo de CCR <sup>[96]</sup>.

Una ingesta de alcohol superior a 30-45 g/día implica un riesgo del 1.16 (95% IC, 0.99-1.36) y del 1.41 (95% IC, 1.16-1.72) para un consumo superior a 45 g/día <sup>[20]</sup>.

### **V.3.6. QUIMIOPREVENCIÓN:**

#### **1. Ácido acetil salicílico (AAS) y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):**

Los resultados de una revisión de la Cochrane muestra que el AAS disminuye la recurrencia de adenomas de forma significativa después de tres años de seguimiento (RR = 0.77; 95% IC: 0.61-0.96) <sup>[97]</sup>

En un metaanálisis también se muestra que el uso de aspirina puede prevenir el desarrollo de adenomas, y el riesgo de cáncer colorrectal <sup>[98]</sup>.

#### **2. Terapia hormonal sustitutiva en postmenopausia:**

En algunos metaanálisis de estudios observacionales se muestra una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres postmenopáusicas.

Sin embargo, en ensayos clínicos aleatorizados no se confirma su efecto protector.

El Women Health Initiative (WHI) muestra un efecto protector (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92) que no alcanza la significación estadística tras el ajuste (RR: 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24) <sup>[99]</sup>.

Otro análisis reciente revela que este efecto protector desaparece después de tres años de la suspensión del tratamiento <sup>[100]</sup>.

Los resultados del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study muestra un efecto protector que no alcanza la significación estadística (RR = 0.81; IC 95%: 0.46-1.45) <sup>[101]</sup>.

Por este motivo no hay recomendaciones ni premisas extendidas a este respecto.

### **3. Metformina:**

El tratamiento con Metformina se ha asociado con aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

En un estudio retrospectivo, se determinó la supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal y diabetes mellitus en tratamiento con metformina, y la supervivencia en los tratados con otros antidiabéticos. Se tuvo

en cuenta el factor de confusión de la severidad de la diabetes. Llegando a la conclusión de que el uso de metformina mejoraba la supervivencia en un 13 % en comparación con el uso de otros antidiabéticos (OR 0.87; IC 95 %:0.79-0.95, P=0.003) <sup>[102]</sup>.

En un metaanálisis reciente, se comparan ocho estudios de cohortes y tres estudios de casos y controles encontrando que la incidencia del cáncer colorrectal se reduce, hasta un 25% en los diabéticos que toman Metformina (RR=0.75, IC 95%: 0.66-0.86) <sup>[103]</sup>.

## **VI. PREVENCIÓN:**

El cambio en los estilos de vida y factores de riesgo “modificables”, es importante para disminuir la incidencia del cáncer colorrectal, así como su morbilidad y mortalidad. De la intervención sobre estos factores, se encarga la “Prevención Primaria”.

El cáncer colorrectal es un problema de salud pública que cumple los requisitos para someterse a “cribado poblacional”, o “Prevención Secundaria”. Su historia natural es conocida, las exploraciones de cribado permiten detectar la enfermedad en estadios precoces y los tratamientos son más eficaces en fases iniciales [20].

### **VI.1. CRIBADO POBLACIONAL:**

El cribado de cáncer es una actividad de prevención, cuyo objetivo es diagnosticar la enfermedad en estadios precoces o detectar lesiones preneoplásicas, para reducir los daños derivados de sus estadios avanzados cuando aparecen los síntomas [104].

El cribado poblacional es un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, en el que todas las actividades están coordinadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de

eficiencia y equidad. El cribado debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual <sup>[104]</sup>.

La ESGE recomienda introducir los métodos de cribado que hayan probado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, así como su coste-efectividad en los distintos sistemas de salud, teniendo en cuenta las características individuales de cada territorio nacional. En la guía actual europea, el método de cribado recomendado es la realización de un test de sangre oculta en heces a hombres y mujeres entre 50-74 años <sup>[11]</sup>, que es la población considerada como de “riesgo intermedio”, sin antecedentes personales ni familiares de CCR.

El “*gold estándar*” para el diagnóstico del cáncer colorrectal es la colonoscopia <sup>[5]</sup>. El cribado de cáncer colorrectal únicamente es accesible a la población de países desarrollados. Dados los costes elevados que supone para el screening poblacional, se han llevado a cabo numerosos estudios que evalúan el rendimiento de otros métodos diagnósticos como son la sangre oculta en heces (SOH) y la sigmoidoscopia flexible.

El *Minnesota Colon Cancer Control Study* demostró la eficacia de estos métodos en términos de reducción de mortalidad e incidencia de cáncer colorrectal tras un seguimiento de 30 años en el que se efectuaron 11 rondas de cribado anual y 6 en el grupo bienal. Se demostró que el efecto del cribado mediante SOH, se mantiene a largo plazo. La reducción de mortalidad con test

de SOH anual fue del 32% (IC 95%, 18-44%) y bienal fue del 22% (IC 95%, 7-35%) [105, 106].

El *National Polyp Study*, fue diseñado para establecer el intervalo de vigilancia más adecuado en pacientes con adenomas y, gracias a él, se objetivó el beneficio obtenido con la identificación de lesiones premalignas y su tratamiento mediante polipectomía [107].

Otro estudio que afianza el valor de las estrategias actualmente aceptadas en cribado de CCR es el *Harvard Medical School de Boston*. Este estudio investigó la magnitud y duración del efecto protector de la colonoscopia y sigmoidoscopia comparando individuos explorados endoscópicamente y/o sometidos a polipectomía con sujetos de las mismas características, pero no sometidos a endoscopia. La incidencia de CCR fue significativamente menor tras la realización de una polipectomía, sigmoidoscopia negativa y colonoscopia negativa [108]. De todos modos, la ESGE realiza una recomendación especial de seguimiento para aquellos pacientes en los que se detecten adenomas en la colonoscopia índice y compara la incidencia de neoplasia avanzada durante el periodo de seguimiento en pacientes de alto riesgo (con al menos 5 adenomas o alguno de ellos mayor de 2 cm) y de riesgo intermedio. Adaptando a los de alto riesgo, por su mayor incidencia de neoplasia, los plazos de vigilancia endoscópica para su prevención. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de neoplasia avanzada entre pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio a los 3 años de seguimiento [109].

Estados Unidos es el único país donde se observan ya, claramente, los efectos beneficiosos del cribado poblacional sobre la incidencia y mortalidad del CCR [110, 111].

## **VI.2. MÉTODOS DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL:**

Se estima que el CCR cuesta por paciente 13 años de vida ajustados por calidad de vida [112]. La progresión de la “secuencia adenoma-carcinoma”, transcurre durante aproximadamente 10 años. Siendo este largo periodo de tiempo el que hace, al CCR, un perfecto candidato al cribado poblacional [113].

Diversos métodos de *screening* están aceptados en todo el mundo, incluyendo el test de sangre oculta en heces (TSOH), la sigmoidoscopia flexible, colonoscopia, enema opaco, colono-TC, y detección de ADN fecal [114].

La última guía de la American College of Gastroenterology, divide los métodos de cribado en aquéllos que previenen el CCR y aquéllos que detectan el CCR. Los primeros, se corresponden con exploraciones en las que sea posible el tratamiento de lesiones premalignas antes de su evolución a CCR [114]: colonoscopia, sigmoidoscopia y colono-TC. Los métodos que se limitan a la detección de neoplasia avanzada o CCR son la detección de ADN fecal y el TSOH [113].

Los dos métodos de cribado más frecuentes en la práctica clínica son la colonoscopia y el test de sangre oculta en heces.

## **VI.2.1. MÉTODOS DE CRIBADO NO INVASIVOS:**

### **VI.2.1.1. Test de Sangre Oculta en Heces**

El test de sangre oculta en heces (TSOH) se basa en la premisa de que adenomas avanzados y CCR son lesiones friables que sangran levemente como consecuencia de microtraumatismos, por el contenido y las contracciones intestinales, sin llegar a causar un sangrado macroscópico.

Existen dos tipos de TSOH:

- **Test con Guaiaco o Hemoccult® (G-TSOH):** Este test ha sido un método muy utilizado por los programas de cribado. Se trata de la detección del grupo Hemo, en las heces mediante el Guaiaco, que es una resina que contiene un reactivo de peroxidasa de hidrógeno. El grupo Hemo unido a hemoglobina es capaz de romper la hidrogeno-peroxidasa y cuando el Hemo se mezcla con Guaiaco éste se vuelve azul, resultando positivo el test <sup>[113]</sup>. La especificidad del test es variable según la bibliografía, entre un 88-98%. Sin embargo, la sensibilidad fue mucho menor. Se vio que

Hemocult II tenía una sensibilidad del 25-38% de acuerdo con una revisión de 9 estudios que realizó la US Preventive Services Task Force [115].

- **Test Inmunológico (I-TSOH):** El I-TSOH es el método más reciente. Utiliza anticuerpos dirigidos contra la globina que forma la hemoglobina. Existen diferentes kits de test inmunológicos. Lo que los diferencia, es el valor de lectura de un resultado positivo. Según un metanálisis de estudios de cohortes la sensibilidad del test fue del 79% y la especificidad del 94% [116]. Existen dos tipos de I-TSOH [117, 118]:
  - **Cualitativos** (*InSure®*, *ImmoCARE®*, *MonoHaem®*, *OC Light FIT CHEK®*): usan la inmunocromatografía para analizar la presencia de hemoglobina.
  - **Cuantitativos** (*Oc Auto Micro®*): miden directamente la concentración de hemoglobina.

Decidir utilizar un test cualitativo o cuantitativo, así como la frecuencia y el punto de corte para definirlo como positivo, son algunos aspectos que están siendo investigados todavía. Aunque hay algunas evidencias de que ambos son similares, el hecho de tener un punto de corte numérico con el test cuantitativo, hace que éste sea elegido en la mayoría de ocasiones para cribado [117].

Un estudio reciente <sup>[119]</sup>, se identificó un nivel de >177 µg de hemoglobina/g de heces como un factor de riesgo independiente para padecer neoplasia avanzada tras ajuste por sexo y edad (OR 3.8; 95% IC: 3.07-4.71).

En los estudios en los que se compara el G-TSOH con no realizar cribado, se demuestra su eficacia en la disminución de mortalidad por CCR de un 14-16% (RR 0.85, CI: 0.78-0.92) <sup>[120]</sup>.

La diferencia principal entre el G-TSOH y el I-TSOH, es que el primero detecta cualquier tipo de sangre (grupo hemo), mientras que el segundo detecta solamente sangre humana (globina).

El I-TSOH no precisa modificaciones dietéticas ni farmacológicas, lo que supone otra ventaja de éste. El G-TSOH precisa restricciones dietéticas específicas, ya que la carne y la vitamina C pueden producir falsos positivos en el test.

Además, el primero detecta sangre procedente de cualquier tramo del tracto gastrointestinal, mientras que el segundo tiene más afinidad por sangre procedente de tramos bajos del tracto gastrointestinal.

Los componentes de la hemoglobina detectados por el I-TSOH, se rompen por la acción de las enzimas de los tramos gastrointestinales altos y por lo tanto, no aparecen como tales en las heces <sup>[113]</sup>.

Así mismo, se recomienda la suspensión de AINEs y anticoagulantes de 3-7 días antes del test para evitar falsos positivos. Aunque existen controversias al respecto, debido a los resultados de varios estudios randomizados, que no muestran diferencias significativas entre los grupos que suspenden y los que no, dicha medicación <sup>[121-123]</sup>. En cuanto al I-TSOH, su valor predictivo positivo (VPP), tampoco se ve afectado por la toma de antiagregantes o anticoagulantes <sup>[124, 125]</sup>.

Otro aspecto importante en los test usados para cribado es su coste. Sin tener en cuenta los resultados obtenidos con cada uno de los test, el I-TSOH es más costoso que el G-TSOH <sup>[113]</sup>.

No existen ensayos clínicos específicos sobre cuál es el mejor intervalo de tiempo para la realización del test, pero un estudio de Minnesota, demostró una reducción del 21% en la mortalidad por CCR (RR = 0.79; 95% IC = 0.62-0.97) con periodicidad bienal <sup>[126]</sup>.

Hay evidencia razonable derivada de un ensayo clínico aleatorizado, de que el test inmunológico reduce la mortalidad por cáncer de recto. El estudio evaluó la eficacia del I-TSOH después de 8 años de seguimiento objetivando una

reducción de mortalidad por cáncer de recto estadísticamente significativa del 32%, mientras que no hubo significación estadística en la reducción de mortalidad global por CCR [127].

Y hay evidencia derivada de estudios de casos y controles, de que el I-TSOH disminuye la mortalidad global por CCR. Además, los estudios disponibles apuntan a que es superior la tasa de detección y el VPP para adenomas y cáncer que el G-TSOH [11, 128].

En la última guía de práctica clínica del American College of Gastroenterology, se inclina la balanza hacia el I-TSOH frente al G-TSOH para aquellos pacientes a los que se les va a aplicar un cribado de cáncer colorrectal con un TSOH [114].

#### **VI.2.1.2. Test de Detección de ADN Fecal:**

La identificación de biomarcadores asociados al desarrollo de CCR y adenomas avanzados puede mejorar el rendimiento de las pruebas no invasivas de cribado de CCR [129].

El test de detección de ADN fecal se ha estudiado y utilizado como prueba de cribado de CCR, basado en las alteraciones detectadas en el ADN de las células que se desprenden de la mucosa del colon y aparecen en las heces. Fue

aprobado para su uso en Estados Unidos en 2014 <sup>[113]</sup>. Es el primer test no invasivo que consigue detectar tanto la hemoglobina humana, como alteraciones genéticas específicas de los colonocitos <sup>[130]</sup>.

Su denominación comercial es *Cologuard*® y posee diversos marcadores moleculares: metilación aberrante de BMP3 y NDRG4, mutaciones de KRAS, y  $\beta$ -actina como control interno <sup>[117, 129, 131]</sup>.

Los colonocitos se desprenden continuamente a la luz intestinal. Las células neoplásicas tienen una tasa de recambio más rápida, por lo que es más fácil detectar su ADN <sup>[118]</sup>. La sensibilidad del test no se modifica por la localización anatómica del CCR <sup>[132]</sup>.

Comparado con el I-TSOH, el ADN fecal tiene una sensibilidad del 92% vs 79%. Pero, a pesar de ello, la especificidad es mayor para el I-TSOH (95% vs 87%). La detección de ADN fecal parece ser superior al I-TSOH en la detección de displasia de alto grado (69% vs 46%), adenomas avanzados (42% vs 24%) y adenomas serrados sésiles mayores de 1 cm (42% vs 5%) <sup>[113, 131]</sup>.

Sin embargo, el coste de la detección de ADN fecal es muy superior al del I-TSOH. Además, la recogida de muestras es más compleja para los pacientes y también para su análisis en el laboratorio. Por este motivo, su implantación está siendo muy cuestionada como método de cribado poblacional <sup>[117]</sup>.

### VI.2.1.3. Otros métodos de cribado no invasivos:

- **Detección de proteínas:**
  - Proteínas no específicas de cáncer (calprotectina, calgranulina B y lactoferrina).
  - Proteínas específicas de cáncer (tumor M2 piruvato quinasa, clusterina).

Entre las proteínas detectadas en heces, la calprotectina fecal y la M2 piruvato quinasa, son las más estudiadas.

En un estudio noruego, el *Norwegian Colorectal Cancer Prevention*, la calprotectina fecal fue inferior al I-TSOH en sensibilidad y especificidad (67% vs 90%, y 76% vs 90% respectivamente) <sup>[133]</sup>. Los estudios sobre la M2 piruvato quinasa, ofrecen resultados no concluyentes.

En un reciente metaanálisis de ocho estudios sobre la M2 piruvato quinasa con un punto de corte de 4U/mL, se observa una sensibilidad, especificidad y rendimiento diagnóstico del 79% (IC 73%-83%), 80% (IC 73%-86%) y 85% (IC 82%-88%) respectivamente. Lo que lo convierte en un potencial test de cribado no invasivo <sup>[134]</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios para extrapolar resultados <sup>[118]</sup>.

- **Detección de ARN/microARN:**

- Sobreexpresado (miR-21, miR-92a, miR106a, miR-135b).
- Infraexpresado (miR-9, miR-29b, miR-143) <sup>[117]</sup>.

Los micro ARNs son secuencias cortas y no codificadoras de ADN que regulan la expresión de genes que, por otra parte, participan en procesos de la carcinogénesis que incluyen la angiogénesis y la diseminación metastásica.

El *miR-21* es el micro ARN oncogénico más estudiado, y que se sobreexpresa en el CCR. Los resultados son todavía, muy controvertidos. En un estudio japonés, se muestra que su expresión es similar en los colonocitos de voluntarios sanos comparados con pacientes con CCR <sup>[135]</sup>. Sin embargo, en otro estudio de 2012, se mostró que su expresión estaba incrementada en pacientes con CCR, sin encontrar diferencias entre pacientes con y sin adenomas <sup>[136]</sup>.

- **Detección de ADN en plasma:**

La detección de ADN en plasma, sobre todo de genes con metilación aberrante como el SEPT9, ha sido evaluada como potencial prueba de cribado no invasiva. Un estudio multicéntrico y prospectivo en población de cribado,

determinó una sensibilidad y especificidad del 48 y 91% respectivamente, mientras que, para adenomas avanzados, la sensibilidad fue del 11% [137].

Por otra parte, los datos en los distintos estudios son muy variables y por tanto no se pueden extrapolar las conclusiones a la población general ni aceptar la detección de ADN en plasma como método de cribado por el momento [138, 139].

## **VI.2.2. MÉTODOS DE CRIBADO INVASIVOS**

### **VI.2.2.1. Estudios endoscópicos:**

Con el screening endoscópico es posible visualizar lesiones de la mucosa colónica y extirparlas en el momento del diagnóstico. La diferencia principal entre la sigmoidoscopia y la colonoscopia es que la primera, no nos permite el estudio completo del colon.

#### **A. Sigmoidoscopia:**

La sigmoidoscopia permite la visualización de la mucosa colónica hasta 60 cm. Un resultado positivo, supone la necesidad de completar la exploración mediante colonoscopia.

Estudios de casos y controles estiman que la sigmoidoscopia posee un efecto protector de hasta 9-10 años. Por ello, se acepta según la bibliografía con prudencia, un periodo de cinco años como intervalo de screening [140-142].

La evidencia de la eficacia de la sigmoidoscopia como método de screening, nos la dan tres ensayos clínicos en los que se evalúa la disminución de incidencia y mortalidad por CCR en la población de Noruega y Reino Unido:

-Telemark study [143].

- NORCCAP study [144].

- UK study [145].

El único que encuentra una disminución significativa de la mortalidad por CCR de un 31% es el *UK study*. Tanto el *UK study* como el *Telemark study*, encuentran una disminución significativa en la incidencia.

No existe evidencia consistente en cuanto a un mayor rendimiento de la combinación de la sigmoidoscopia y el TSOH. En dos ensayos clínicos se concluye que la combinación del TSOH más sigmoidoscopia, no supera la capacidad de detección de CCR y adenoma avanzado de la sigmoidoscopia [146, 147].

## **B. Colonoscopia:**

La colonoscopia permite la visualización de toda la mucosa colónica para la detección y extirpación de lesiones preneoplásicas. Para que se considere una exploración “completa”, se debe alcanzar el fondo del ciego e identificar la válvula ileocecal y el orificio apendicular. Se trata de un método de cribado invasivo y que requiere una preparación específica del paciente con recomendaciones dietéticas en los días previos, bajas en residuos y limpieza anterógrada del colon mediante laxantes. La exploración minuciosa del colon se realiza durante la retirada del endoscopio en la que deben emplearse, al menos 6-8 minutos [20].

La sensibilidad de la colonoscopia alcanza el 95% para la detección de pólipos mayores de un centímetro y cáncer colorrectal [148].

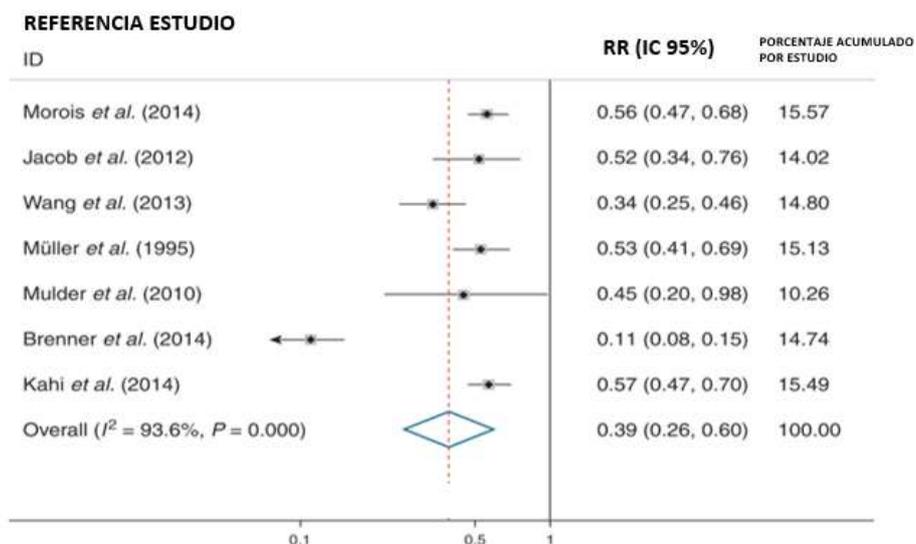
Existen varios estudios en marcha actualmente, para comparar la eficacia de la colonoscopia con la de otros test no invasivos como el I-TSOH. El estudio COLONPREV es uno de los más importantes y se está llevando a cabo en ocho comunidades autónomas españolas con programas de cribado en población de riesgo intermedio. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el que se compara la prueba de sangre oculta en heces mediante método inmunológico y la colonoscopia. Su objetivo es evaluar la reducción de la mortalidad específica por CCR a 10 años obtenida con el cribado mediante método inmunológico de sangre oculta en heces bienal en relación con la de la colonoscopia en población de riesgo intermedio. La comparación de la eficacia

de la prueba de detección de SOH y la colonoscopia adquiere su validez en un escenario de cribado poblacional, ya que, a nivel individual, es evidente la superioridad diagnóstica de la colonoscopia [106, 149-151].

En un metaanálisis reciente de estudios observacionales se observa que la colonoscopia reduce la incidencia y la mortalidad de CCR un 61% (RR 0.39; IC 95%: 0.26-0.60. RR 0.39; IC 95%: 0.35-0.43, respectivamente) en pacientes con hallazgos endoscópicos no malignos. Este efecto protector dentro de la colonoscopia de cribado aumenta considerablemente hasta una reducción del 89% en la incidencia de CCR (RR 0.11; IC 95%: 0.08-0.15) (Figura 7). Sin embargo, como método de *screening* no ha sido implantada, por el momento, en numerosos países de la UE y la mayoría de los países del Este asiático [152].

La colonoscopia utilizada como método de cribado tiene efectos adversos que pueden producirse en sujetos sanos. La mortalidad asociada al procedimiento es de 0.3 casos por 1000 exploraciones. La tasa de perforación o hemorragia es de 1 a 5 casos por 1000 exploraciones [20, 153].

Debido a que la colonoscopia se considera el método de referencia, es difícil analizar su validez interna [20].



**Figura 7:** Diagrama de bosques que representa el efecto protector de la colonoscopia frente a la aparición de CCR en los diferentes estudios observacionales, en pacientes con hallazgos endoscópicos no malignos. Fuente: Pan, Xin et al. 2016.

A diferencia de la sigmoidoscopia, la colonoscopia es capaz de evaluar el colon proximal. Esto genera controversia en los estudios en cuanto a la reducción de incidencia y mortalidad de la sigmoidoscopia comparada con la colonoscopia, debido a la posibilidad de lesiones en colon proximal no evaluado en sigmoidoscopia [108].

Un limitado número de estudios han comparado el I-TSOH y la colonoscopia como métodos de cribado. La colonoscopia es, significativamente, mejor que el I-TSOH en la detección de adenomas avanzados, adenomas no avanzados y cualquier tipo de neoplasia [150]. El I-TSOH tiene más falsos negativos en lesiones proximales que en distales [154]. Además, en comparación con la colonoscopia, el I-TSOH tiene menor sensibilidad para la detección de

adenoma avanzado y CCR. La colonoscopia posee la ventaja de ser terapéutica en caso de encontrar lesiones preneoplásicas. El American College of Physicians en 2009 recomendó la colonoscopia como primera opción en cribado poblacional y el I-TSOH como alternativa en aquellos pacientes que rechazaran someterse a la colonoscopia [114].

Sin embargo, es importante tener en cuenta la situación socioeconómica del país para implementar uno u otro método.

Uno de los problemas a los que se enfrenta el cribado de CCR es la adherencia por parte de la población diana, al método de *screening*. En Estados Unidos, en 2010, sólo el 59% de las personas mayores de 50 años estaban sometidas adecuadamente al cribado. En 2012 se alcanzó un 65% de la población a la que se le ofreció el cribado. Se cree que el motivo principal es que la colonoscopia se trata de un método de *screening* invasivo y, por tanto, es posible que la adherencia al programa de cribado mejorase con los métodos no invasivos [113, 118].

En el estudio de *Nishihara et al.* se observó que el efecto protector de la colonoscopia sobre la incidencia de CCR no superaba los 5 años en pacientes con antecedentes de esta neoplasia en familiares de primer grado [108]. Sin embargo, el *American College of Gastroenterology* (ACG), considera que los pacientes con familiares de primer grado mayores de 60 años y cáncer

colorrectal, pueden ser cribados de la misma forma que la población general. Así como aquéllos que presenten antecedentes familiares de primer grado de adenomas tubulares, tampoco se consideran pacientes de alto riesgo. El cribado en pacientes que tengan familiares de primer grado menores de 60 años con CCR debe comenzar a los 40 años o 10 años por debajo de la edad de diagnóstico de dicho familiar, y debe ser mediante colonoscopia con una periodicidad de 5 años [114].

### **C. Colonoscopia virtual**

El colono-TC o colonoscopia virtual, consiste en la obtención de imágenes del colon tras insuflar aire o dióxido de carbono, consiguiendo la reconstrucción en 2D o 3D en un ordenador. Esta exploración requiere la misma preparación que una colonoscopia, pero no precisa sedación. También se está evaluando la realización del colono-TC sin preparación catártica e identificando los restos fecales con un marcador de heces con contraste oral. Si el resultado es positivo, entonces será necesario realizar una colonoscopia. No existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia del colono-TC en cuanto a reducción de incidencia y mortalidad por CCR [20].

En un estudio observacional randomizado, que compara la colonoscopia y el colono-TC, no se vieron diferencias significativas en la tasa de detección de pólipos > 1cm y de CCR, 10.7% con colono-TC vs 11.4% con colonoscopia,  $p=0.69$  [155].

Según los estudios de la última revisión de la *US Prevention Services Task Force*, la sensibilidad de la colonoscopia virtual para detectar adenomas >10 cm comprende desde el 66.7% (IC 95%, 45.4-83.7%) al 93.5% (IC 95%, 83.6-98.1%). Y la especificidad comprende desde el 86% (IC 95%, 84.6-87.3%) al 97.9% (IC 95%, 95.7-99.1%). Así mismo, concluye que los problemas de validez del colono-TC se plantean en cuanto a la dificultad en la detección de lesiones planas, y la experiencia del radiólogo, así como la preparación para la mejor interpretación de las imágenes <sup>[156]</sup>.

Otro valor añadido del colono-TC es su capacidad para detectar lesiones extra colónicas, que va desde un 4.5-16% de todos los pacientes evaluados. Sin embargo, los perjuicios derivados de la exposición a la radiación no han sido evaluados <sup>[20, 156]</sup>.

Según la guía de práctica clínica de cribado de CCR de la ACG, el colono-TC cada 5 años es la exploración radiológica de elección en pacientes que se opongan a la realización de una colonoscopia, dejando en segundo plano el enema opaco <sup>[114]</sup>.

### **VI.3. SITUACIÓN DEL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA:**

En 2006, comenzaron los programas de cribado de CCR en Valencia y Murcia, siguiendo los pasos de Cataluña, pionera en el año 2000. El éxito derivado de estos programas hizo que en 2009 la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, estableciera como objetivo la implantación y extensión del cribado poblacional para el CCR al resto del territorio nacional. Se asignó la evaluación y control de calidad a la Red de Programas de Cribado de Cáncer de España. Esta estrategia fue refrendada en el año 2013, por el Consejo Interterritorial del SNS, incluyendo el cribado de CCR en la cartera de servicios comunes, con entrada en vigor en 2014 <sup>[104]</sup>.

El cribado de CCR se estructura por las siguientes bases:

- Población objetivo de 50-69 años. Sin perjuicio de su posterior extensión hasta los 74 años.
- Test de cribado: I-TSOH
- Intervalo de exploración: 2 años
- Cobertura nacional del 50 % de la población diana para el año 2015.

En 2013, ocho comunidades autónomas tenían programas de cribado en marcha, con una ronda completa o más: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Cantabria, País Vasco, Canarias, Castilla y León y La Rioja.

La tasa de participación en 2013 era del 48.19%, con un 5.82 % de test positivos. El 87.63% aceptó someterse a colonoscopia. La tasa de lesiones detectadas, sobre el total de TSOH adecuado (positivos y negativos), fue: 0.96% para adenomas de bajo riesgo, 2.05% adenomas avanzados y 0.3% cáncer invasivo <sup>[104]</sup>.

El Servicio Canario de Salud en 2010, mediante el "Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en la población general", concluye que el cribado de cáncer colorrectal en el grupo de edad a partir de 50 años mediante I-TSOH, es coste-efectivo.

Los pacientes considerados de "alto riesgo" para cáncer colorrectal tienen un seguimiento específico.

## VII. CÁNCER COLORRECTAL DE INTERVALO:

### VII.1. ANTECEDENTES DEL TEMA:

A pesar de que la colonoscopia se considera la exploración “gold estándar” para el diagnóstico del CCR, existe un número no despreciable de éstos que se diagnostica en los meses posteriores a una colonoscopia negativa. Son los denominados cánceres de intervalo o CCR post-colonoscopia <sup>[157]</sup>.

En los primeros estudios que apuntaban a la existencia de estas lesiones no diagnosticadas y, que intentaban explicar sus causas, se hacía hincapié en la importancia médico-legal que tenían, en tanto en cuanto, se informaba al paciente sobre el riesgo-beneficio de la colonoscopia. Así como se animaba a reevaluar a aquellos pacientes que presentaban una discordancia clínica-endoscópica, aunque se hubiera practicado una colonoscopia reciente <sup>[158]</sup>.

La duda principal, y objeto de sucesivas investigaciones, es la etiología de estos cánceres. Desde los primeros grupos de trabajo <sup>[159]</sup>, se barajaban dos opciones:

- Lesiones no identificadas en la colonoscopia basal.
- Lesiones de nueva aparición y, por tanto, de crecimiento rápido.

La evidencia actual, apunta a que los cánceres post-colonoscopia son debidos con más frecuencia a lesiones no identificadas en la colonoscopia basal y, en menor medida, a vías rápidas de carcinogénesis [16, 160].

El cáncer de intervalo representa entre el 3.5 y el 9% de todos los cánceres diagnosticados. En un metaanálisis reciente de estudios poblacionales se determinó la prevalencia global de CCR post colonoscopia que fue del 3.7% (95% IC 2.8-4.9%) [157, 161, 162] .

El número total de “adenomas no identificados”, asciende hasta un 22% en algunos estudios de colonoscopia en tándem. Siendo esta tasa de un 2% en el caso de adenomas avanzados (aquéllos mayores de 10 mm) [5, 163]. Este hecho preocupa sobre todo en los programas de cribado, donde los pacientes que se someten a la “invasividad” de la colonoscopia, son sujetos sanos o asintomáticos. La no detección de un CCR en estos pacientes supone generalmente la salida del paciente del programa de cribado con las consecuencias que conlleva la detección tardía de lesiones neoplásicas avanzadas.

La tasa actual de lesiones no identificadas en colonoscopia en la práctica clínica se desconoce. Siendo, por otro lado, un factor fundamental para establecer el seguimiento adecuado de pacientes con adenomas [5].

### VII.1.1. TERMINOLOGÍA DE INTERÉS:

Algunos términos que se deben conocer al estudiar el cáncer colorrectal de intervalo son:

- *Colonoscopia limpia o Libre de lesiones (“colonoscopia negativa”)*: es aquella en la que no se hallan lesiones o en caso de hallarlas, son extirpadas en su totalidad.
- *Adenoma avanzado*: se considera adenoma avanzado a todo aquél que sea mayor o igual a 10 mm de tamaño, que el resultado histológico presente arquitectura vellosa, o que tenga displasia de alto grado.
- *Estudios de Colonoscopia en Tándem*: aquéllos en los que se analizan pacientes a los que se realizan dos colonoscopias el mismo día, llevadas a cabo por dos exploradores distintos que desconocen los resultados del primer explorador.
- **Cáncer colorrectal de intervalo**: aquél CCR diagnosticado después de una colonoscopia de cribado o de vigilancia en la que no se diagnosticó un cáncer, y antes de la próxima colonoscopia de control prevista.
- **CCR post-colonoscopia**: aquél que se diagnostica después de una colonoscopia “negativa” indicada por cualquier motivo, y antes de la siguiente colonoscopia prevista.
- *“Detected CCR”*: aquél que se diagnostica dentro del periodo de 6 meses tras la colonoscopia índice o durante el periodo de seguimiento, pasados

36 meses. Término utilizado en aquellos estudios que restringen a 36 meses post-colonoscopy la aparición de cáncer de intervalo.

- *Tasa de Detección de Adenomas*: número de colonoscopias en las que se detecta al menos un adenoma / total de colonoscopias realizadas por un endoscopista x100.

### VII.1.2. DEFINICIÓN:

Se han empleado distintos términos para acuñar aquellos cánceres de colon y recto que se diagnostican en pacientes con una colonoscopia negativa reciente: "CCR post-colonoscopy", "*missed cancer*" o "CCR de intervalo".

Nuestro conocimiento sobre la prevalencia real del cáncer de intervalo y sus causas es limitado. A pesar de la definición establecida por la *World Endoscopy Association* [8] como **"aquél CCR diagnosticado después de una colonoscopia de cribado o de vigilancia en la que no se diagnosticó un cáncer, y antes de la próxima colonoscopia de control prevista"**, no existe una definición estandarizada utilizada de forma uniforme en los distintos estudios de cáncer colorrectal de intervalo. Éstos, utilizan distintos modelos definitorios con diferentes criterios de exclusión de pacientes y diferentes periodos temporales post-colonoscopy (3, 5 ó 10 años), para establecer las tasas de cáncer de intervalo [164].

Resulta difícil establecer una definición unificada y consensuada del cáncer de intervalo. La dificultad reside, sobre todo, en la ausencia de datos sólidos poblacionales que permitan identificar los intervalos temporales necesarios para la aparición de lesiones preneoplásicas y neoplásicas, así como las fases clínicas que permiten su detección. Los estudios disponibles en la bibliografía utilizan el periodo de tiempo de diagnóstico del cáncer de intervalo, que aparece en otros estudios de referencia [165]. Basándose en el tiempo de latencia del CCR en el que no es posible su detección mediante métodos de cribado no invasivos [5, 166]. Este periodo de tiempo, se ha estimado en 2 años y 6 meses, a partir de la población de cribado francesa entre 55 y 64 años [165], sin incluir los primeros seis meses tras la colonoscopia índice [5].

En 2014 se acuñó el término **“cáncer colorrectal post-colonoscopia”** para abarcar un mayor número de lesiones que aparecen en el intervalo de seguimiento de un paciente tras una colonoscopia “negativa”, ya sea o no de cribado, y así ampliar el estudio de éstas para su prevención [167, 168]. De este modo, se pone de manifiesto la importancia en materia de calidad de la colonoscopia, también fuera de los programas de cribado de CCR.

*Le Clercq, et al.* confeccionan una definición más amplia para el cáncer colorrectal que aparece entre dos colonoscopias de seguimiento, basándose en el algoritmo de “cáncer colorrectal de intervalo” aportado por *Pabby et al.* [167-169]:

- CCR no identificado en colonoscopia índice:
  - Cualquier tamaño o estadio, diagnosticado *en los 36 primeros meses* tras la colonoscopia índice.
  - CCR avanzado  $\geq 2\text{cm}$  y estadio TNM III/IV, diagnosticado más allá de los 36 primeros meses post-colonoscopia.
  
- CCR de nueva aparición o “crecimiento acelerado”:
  - Aquellos cánceres que no cumplan las dos premisas anteriores, diagnosticados posteriormente a los 36 meses post-colonoscopia con un máximo de 60 meses. Y sin adenoma previo en la misma localización.

La ***tasa de cáncer colorrectal post-colonoscopia*** nos aproxima el conocimiento de la *sensibilidad* de la colonoscopia, sobre todo, cuando se calcula a partir de un periodo de seguimiento post-colonoscopia breve.

Por tanto, ***el número de CCR post-colonoscopia, dividido por el número total de colonoscopias en las que se diagnostica un cáncer (CCR esporádico + CCR post-colonoscopia), es igual a la “Tasa de cáncer colorrectal post-colonoscopia” y a (1 – sensibilidad de la colonoscopia)<sup>[164]</sup>.***

Las variaciones en la tasa de cáncer colorrectal post-colonoscopy se encuentran sobre todo en las diferencias técnicas, en materia de calidad de la endoscopia, con la que se realiza la exploración en los distintos centros.

Para profundizar en nuestro conocimiento sobre la etiología del cáncer colorrectal post-colonoscopy o de intervalo, es preciso utilizar las definiciones establecidas por los comités de consenso internacional. Su integración en los estudios de forma homogénea permitirá extrapolar los resultados a la población general y obtener conclusiones de mayor evidencia científica.

## **VII.2. CAUSAS DEL CÁNCER COLORRECTAL DE INTERVALO:**

Entre las causas que se han implicado en el cáncer de intervalo, los estudios más recientes, apuntan a *factores inherentes al procedimiento endoscópico*, sobre todo, a lesiones no identificadas en la colonoscopia índice y la resección incompleta de lesiones. Todos estos factores definen la calidad técnica de la endoscopia (Figura 8).



**Figura 8.** Esquema de causas de CCR de Intervalo. Fuente: Colonoscopias de vigilancia: riesgo de neoplasia colorrectal. LM Ruiz<sup>[157]</sup>.

La colonoscopia de calidad es aquella que incluye, una exploración completa del colon hasta fondo de ciego y cara interna de la válvula, una preparación adecuada según escalas validadas, como la de Boston, y un tiempo de retirada apropiado superior a 6 minutos. Es fundamental la inspección minuciosa de los pliegues de la mucosa o zonas poco visibles de las haustras. Los endoscopistas que emplean más tiempo en la inspección de la mucosa del colon tienen mayor tasa de detección de adenomas <sup>[170, 171]</sup>.

Las mejoras técnicas en endoscopia podrían, así mismo, reducir la tasa de lesiones no identificadas. Por ejemplo, el Narrow Banding Imaging (NBI) o cromoendoscopia virtual, aumenta el número total de adenomas detectados sin prolongar el tiempo de exploración <sup>[172]</sup>. Sin embargo, no se encuentran diferencias significativas entre el NBI y la luz blanca cuando se trata de CCR <sup>[160, 173, 174]</sup>.

En un estudio multicéntrico <sup>[175]</sup> se compara la eficiencia del colonoscopio convencional (ángulo de visión hasta 170°), con el colonoscopio FUSE (ángulo de visión de 330°). De este modo, compara las tasas de adenomas no detectados entre ambas técnicas.

Se incluyeron 185 pacientes a los que el mismo día se realizaron dos colonoscopias por el mismo endoscopista. Se dividió a los pacientes en dos brazos de observación: uno de ellos primero se sometía al procedimiento con el endoscopio convencional y otro con el FUSE y, posteriormente, se repetía la exploración con el FUSE y el Convencional respectivamente, para comprobar el número de adenomas no detectados en la primera exploración en uno u otro grupo. Siendo la tasa de adenomas no detectados para el grupo de colonoscopio convencional del 41.7% y para el de endoscopio FUSE del 7.6%.

Los “*missed CRC*” son especialmente importantes porque, evitando o corrigiendo el factor técnico, pueden ser diagnosticados en estadios tempranos y potencialmente tratables de forma curativa.

A pesar de realizar colonoscopias de alta calidad, seguimos encontrando cánceres diagnosticados tras una colonoscopia negativa reciente. De lo que se deduce que no todos proceden de lesiones no identificadas previamente o resecaadas de forma incompleta. Hay pocos estudios en la bibliografía que hayan analizado las características moleculares de estos cánceres <sup>[16, 17, 47, 164, 176]</sup> (Tabla 6).

Aspectos como la biología tumoral, la *carcinogénesis acelerada* o la implicación de la vía serrada de la carcinogénesis, pueden explicar hasta el 30% de los CCR de intervalo <sup>[157]</sup>.

Los estudios encontrados en la bibliografía destacan que el predominio derecho y mejor pronóstico de estas neoplasias orientan a que la biología tumoral de estos cánceres sea diferente al CCR convencional <sup>[157]</sup>.

**Tabla 6. Estudios que caracterizan el CCR post-colonoscopia en base a sus propiedades moleculares**

Muestra poblacional	Año de publicación del estudio	Número de casos (N)	Hallazgos
Base de datos de Veteranos (EE. UU.)	2006	51 CCR post-colonoscopia 112 CCR esporádicos	<b>MSI (Inestabilidad de microsatélites):</b> 30.4% CCR post colonoscopia vs 10.3% CCR esporádico. (Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante ajustado por edad y localización: OR = 3.7; IC 95% 1.5-9.1)
	2010	63 CCR post-colonoscopia 131 CCR esporádicos	<b>BRAF mutado:</b> 28% CCR post-colonoscopia vs 19% CCR esporádico (no se encontraron diferencias estadísticamente significativas después de emparejar por localización y presencia de MSI)
	2012		<b>KRAS mutado:</b> 12.9% CCR post-colonoscopia vs 28.9% CCR esporádico. (Encontraron diferencias significativas en el análisis de regresión multivariante: OR = 0.36; IC 95% 0.15-0.90)
	2010		<b>Fenotipo CIMP:</b> 57% CCR post-colonoscopia vs 33% CCR esporádico. (Diferencias estadísticamente significativas en el análisis de regresión multivariante que incluía localización y MSI: OR = 2.41; IC 95% 1.2-4.9)
Nurses Health Study	2013	62 CCR post-colonoscopia 606 CCR esporádicos	En CCR post-colonoscopia se encuentra con más frecuencia el <b>fenotipo CIMP</b> (OR = 2.19; IC 95% 1.14-4.21) y <b>MSI</b> (OR = 2.1; IC 95% 1.1-4.02). La <b>mutación de BRAF, KRAS y PIK3CA</b> no se asoció a CCR post-colonoscopia.

Massachusetts General Hospital	2014	42 CCR post-colonoscopy 226 CCR previamente caracterizados	<b>MSI:</b> El 41% de los CCR post-colonoscopy presentó MSI-H pero la prevalencia en un grupo control no fue posible determinarla. <b>Análisis multigénico:</b> Se observó una frecuencia similar de presentación de la mutación de los oncogenes BRAF, KRAS, NRAS y PIK3CA en el CCR post-colonoscopy y en el grupo de CCR previamente caracterizado de CCR esporádico. No se realizó ajuste.
Base de datos poblacional de Dinamarca	2016	562 CCR post-colonoscopy (periodo de seguimiento de 10 años) 8266 CCR esporádicos	Detección del <b>déficit de genes reparadores de tumores:</b> 29.5% de CCR post-colonoscopy presentaban déficit de estos genes vs 16.6% de los CCR esporádicos. Tras ajustar por edad, sexo y localización, se encontraron diferencias estadísticamente significativas: OR = 1.28; IC 95% 1.14-3.01

**Tabla 6.** Fuente: Baxter NN, et al.

En un estudio realizado por Stoffel et al. en el que se estudia la población de cáncer post-colonoscopy de 12 hospitales daneses en los que se realiza de forma rutinaria el análisis inmunohistoquímico para la detección de déficit de genes reparadores de tumores, se observó que el 26.5% de los cánceres post-colonoscopy presentaban déficit de genes reparadores de tumores, mientras que éste sólo estaba presente en el 14.4% de los cánceres esporádicos.

Cuando se estratificaba por localización, la relación era más fuerte en CCR distal (OR = 1.85; IC 95%, 1.14-3.01) que en CCR proximal (OR = 1.18; IC 95%, 0.91-1.54). También investigaron la presencia de los oncogenes BRAF, KRAS, NRAS y PIK3CA, pero no pudieron emparejarlos con un grupo control y por tanto no pudieron extraer conclusiones [13, 164].

Los estudios publicados sobre CCR de Intervalo, coinciden en que los CCR detectados en los primeros años tras una colonoscopy negativa,

generalmente pertenecen a la vía serrada, son más agresivos, más frecuentes en mujeres, colon proximal y pacientes de edad avanzada <sup>[106]</sup>. En un metaanálisis reciente, se observó que la tendencia del CCR de intervalo es a aparecer con más frecuencia **en colon proximal** (6.5%; IC 95%: 4.9-8.6%) que en colon distal (2.9%; IC 95%: 2.0-4.2%) y en pacientes de **edad avanzada** (>65-70 años vs <65-70 años: OR=1.15; IC 95%: 2.0-4.2%) con **comorbilidades** (elevado índice de Charlson: OR=2.0; IC 95%: 1.02-1.30) y **divertículos** (OR=4.25; IC 95%=2.58-7.00). Es necesario destacar la marcada **heterogeneidad** entre los estudios comparados <sup>[162]</sup>.

Para la mayoría de CCR post-colonoscopia, es difícil determinar la causa exacta de su aparición. En la comunidad científica hay consenso en la postulación de tres situaciones que dan lugar al cáncer de intervalo:

- Lesiones no identificadas en colonoscopia índice (50-60%)
- Lesiones de nueva aparición, no presentes en colonoscopia índice, (~25%)
- Lesiones resecaadas de forma incompleta en colonoscopia índice (~20%)

Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos que profundicen en la explicación de su etiología y en la postulación de soluciones técnicas para evitar su aparición en la práctica clínica diaria.

En la Tabla 7, se exponen los estudios publicados sobre CCR post-colonoscopía.

### VII.2.1. MISSED LESIONS:

Probablemente, las lesiones no identificadas en la colonoscopia índice, son las que más contribuyen a la aparición del CCR de intervalo (70-80%)<sup>[10]</sup>. La mejor evidencia científica para comprender la tasa de *missed lesions*, nos la dan los estudios de colonoscopias en tándem.

En el *Landmark study* llevado a cabo por Rex et al.<sup>[177]</sup>, la tasa de lesiones no identificadas fue del 6% para adenomas > 1cm, del 13% para adenomas entre 6-9 mm y ascendiendo al 27% para adenomas < 5mm.

Tabla 7. Estudios retrospectivos de CCR post-colonoscopía a partir de la población con CCR de varios países							
Referencia (Autor)	País	Periodo de estudio	CCR-PC /total de casos de CCR	Prev. CCR-PC (%)	CCR-PC colon proximal %(N)	CCR-PC colon distal %(N)	Intervalo temporal CCR-PC
Singh	Canadá	1992-2008	388/4883	7,9	58 (225)	38 (147)	6-36 meses
Bressler	Canadá	1997-2002	430/12487	3,4	55 (238)	45 (192)	6-36 meses
Baxter	Canadá	2000-2005	1260/14064	9	54 (676)	46 (584)	7-36 meses

Le Clercq	Holanda	2001-2010	147/5107	2,9	60 (87)	40 (60)	<60 meses
Erichsen	Dinamarca	2000-2009	982/38064	2,6	45 (441)	44 (433)	12-60 meses
Cooper	EE. UU.	1994-2005	4192/57839	7,2	68 (2851)	30 (1253)	6-36 meses
Samadder	EE. UU.	1995-2009	159/2659	6	55 (88)	40 (63)	6-60 meses
Arain	EE. UU.	1989-2004	63/1323	4,8	63 (40)	37 (23)	<60 meses
Corley	EE. UU.	1998-2010	712/8730	8,2	60 (427)	38 (267)	6-120 meses
Brenner	Alemania	2003-2007	78/1945	4	56 (44)	41 (32)	12-120 meses
<b>Ferrández</b>	<b>España</b>	<b>2003-2005</b>	<b>27/386</b>	<b>6,7</b>	<b>22 (6)</b>	<b>78 (21)</b>	<b>&lt;36 meses</b>

\*Continuación Tabla 7.

**Tabla 7.** Estudios realizados en distintos países sobre CCR de intervalo. Muestra los años de estudio, la prevalencia de CCR de intervalo (Prev.), su localización, y el período en el que se define el cáncer de intervalo dentro del estudio. CCR post-colonoscopia = CCR-PC. Fuente: Adler, et al. Am J Gastroenterol. 2015<sup>[161]</sup>.

En un análisis que encontró 6 estudios de colonoscopia en tándem, utilizando las bases de datos de *PUBMED*, *EMBASE* y *la Cochrane Library*, esta tasa fue del 2.1% para pólipos > 10 mm aunque ascendía hasta el 26 % para pólipos < 5 mm <sup>[163]</sup>.

La morfología de los pólipos juega un papel fundamental en su detección endoscópica. Aquellos pólipos sésiles o planos son cinco veces más difíciles de detectar que los pediculados <sup>[178]</sup>.

Los factores que se relacionan directamente con la técnica endoscópica y que contribuyen a que estas lesiones pasen desapercibidas (“Adenoma missed rate”) son: el tamaño, la localización, preparación catártica, tiempo de retirada y la experiencia del endoscopista <sup>[179]</sup> (Tabla 8).

Los estudios multicéntricos y retrospectivos evalúan mejor los aspectos técnicos de calidad endoscópica que pueden influir en la tasa de lesiones no identificadas (“adenoma missed rate”), debido a que la realización de la colonoscopia es más heterogénea que en los estudios de “colonoscopia en tándem” realizados en las mismas condiciones de limpieza y generalmente, llevados a cabo por dos endoscopistas de una misma unidad de endoscopia.

Tabla 8. "Adenoma miss rate" (tasa de lesiones no identificadas) y factores de riesgo para no detección de adenomas planos durante colonoscopia (Fuente: Xiang, 2014).							
Factor de riesgo	Total (n=916)	Diagnosticados (n=510)	No identificados (n=406)	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
				Test $\chi^2$	p	OR (IC 95%)	P
<b>Tamaño adenoma</b>				122,706	<0,001		
≥10mm	172	159 (92,4%)	13 (7,6%)			1	
6-9mm	391	202 (51,7%)	189 (48,3%)			9,299 (4,306-19,824)	<0,001
<6mm	353	149 (42,2%)	204 (57,8%)			19,613 (8,984-42,822)	<0,001
<b>Localización</b>				74,571	<0,001		
Recto	184	152 (82,6%)	32 (17,4%)			1	
Colon distal	322	175 (54,3%)	147 (45,7%)			2,866 (1,623-5,062)	<0,001
Colon proximal	410	183 (44,6%)	227 (55,4%)			3,259 (1,819-5,838)	<0,001
<b>Preparación</b>				45,773	<0,001		
Óptima	757	460 (60,8%)	297 (39,2%)			1	
Subóptima	159	50 (31,4%)	109 (68,6%)			4,389 (2,314-8,352)	<0,001

<b>Tiempo de retirada</b>				6,069	<0,014		
≥6min	254	158 (62,2%)	96 (37,8%)			1	
<6min	662	352 (53,2%)	310 (46,8%)			1,958 (1,276-3,006)	0,02
<b>Experiencia del endoscopista</b>				28,18	<0,001		
>1000 casos	585	363 (62,1%)	222 (37,9%)			1	
500-1000 casos	234	109 (46,6%)	125 (53,4%)			2,219 (1,397-3,525)	0,001
<500 casos	97	38 (39,2%)	59 (60,8%)			3,003 (1,568-5,574)	0,001

\*Continuación Tabla 8.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que los adenomas de la vía serrada y, sobre todo, los adenomas serrados sésiles, poseen características que hacen que sean difíciles de identificar precozmente: suelen ser pólipos planos, ocultos por mucosidad adherida y restos de heces, que se localizan habitualmente en colon ascendente [157].

## VII.2.2. RESECCIÓN INCOMPLETA DE ADENOMAS:

El CCR de intervalo, también puede originarse como consecuencia de una polipectomía incompleta durante la colonoscopia índice, pudiendo explicar el 10-27% de los casos [10, 180].

El **CARE study** analiza este aspecto en profundidad [10]. Se realizan biopsias de los márgenes de la polipectomía cuando el endoscopista considera macroscópicamente que ha realizado una resección completa del pólipo, y se comprueba la presencia de tejido adenomatoso no resecado. En un 10% de las polipectomías que el endoscopista creyó haber realizado de forma completa, se

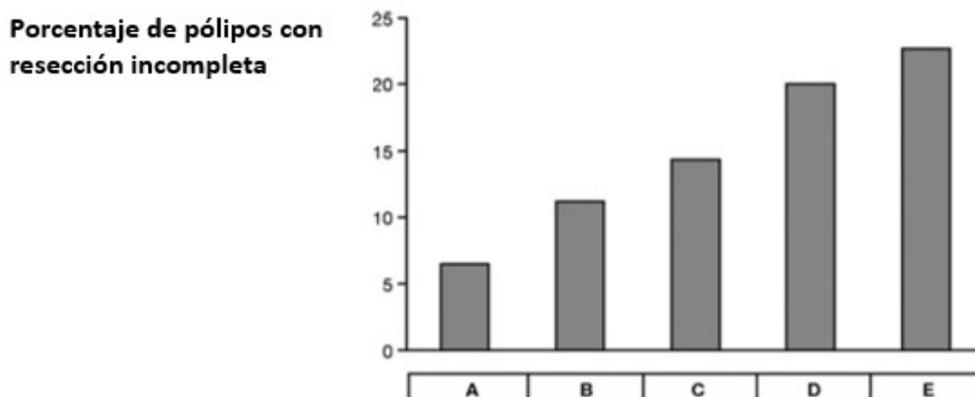
identificó material adenomatoso no resecado. Los factores de riesgo para la resección incompleta de pólipos según este estudio son:

- **Tamaño del pólipo** (17% para aquellos adenomas > 1 cm y 6.8% en los < 1 cm)
- **Pólipos serrados sésiles** cuando se comparan con los adenomas convencionales (31 vs 7.2% respectivamente. RR=3.7)
- **Resección endoscópica en fragmentos** cuando se compara con resección en bloque (20.4 vs 8.4%) en pólipos < 2 cm. En pólipos > 2 cm la resección en fragmentos aumenta mucho su tasa de resección incompleta <sup>[181]</sup>.

También se observó que el riesgo de resección incompleta de adenomas se relaciona con la experiencia del endoscopista y su tasa de resección incompleta (Figura 9).

Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados sobre la tasa de recidiva postpolipectomía, se basa en estimaciones indirectas que analizan la aparición de un *CCR post-colonoscopia* en un segmento en el que se había realizado previamente una polipectomía. Aunque resulta útil para hacernos una idea de la magnitud del problema, seguimos sin poder afirmar que estos

cánceres no sean el resultado de una vía acelerada de carcinogénesis, siendo cánceres *de novo* en una localización colónica con una polipectomía previa.



ENDOSCOPISTA	A	B	C	D	E
<b>POLIPECTOMÍA INCOMPLETA (%)</b>	6,5	11,1	14,3	20	22,7
<b>Análisis Univariado: RR (IC 95%)</b>	1 (Referencia)	1,72 (0,42-7,05)	2,21 (0,77-6,32)	3,09 (1,11-6,61)	3,51 (1,38-8,95)
<b>Análisis Multivariado: RR (IC 95%)</b>	1 (Referencia)	1,98 (0,51-7,75)	2,87 (1,02-8,03)	2,04 (0,71-5,93)	3,45 (1,35-8,81)

**Figura 9.** Representación del riesgo de polipectomía incompleta en función de la tasa de resección incompleta de cada endoscopista. A menor porcentaje de resecciones incompletas, menor riesgo de estas. Fuente Pohl 2013.

### VII.2.3. LESIONES “DE NOVO”:

Obtener evidencia científica directa sobre la contribución de lesiones de nueva aparición al cáncer de intervalo, no es imposible.

Robertson et al., analizan la frecuencia de aparición de CCR post-colonoscopia y sus posibles causas.

Utilizan los datos de pacientes de ocho estudios americanos, concluyendo que aproximadamente el 24% de casos de cáncer post-colonoscopia, supone un cáncer de nueva aparición tras una colonoscopia negativa <sup>[182]</sup>.

El algoritmo que utilizan para clasificar el CCR post-colonoscopia según la causa se basa en los trabajos de Pabby et al. <sup>[169, 182]</sup>, agrupando el cáncer de intervalo en cuatro grupos:

1. Cáncer de nueva aparición
2. Lesiones no identificadas en colonoscopia previa (*missed lesions*)
3. Resección incompleta de adenomas
4. Detección anatomopatológica fallida

Según este algoritmo, para adjudicar un cáncer como cáncer *de novo*, deben pasar al menos tres años entre la colonoscopia índice y la colonoscopia en la que se detecta el cáncer, con un máximo de cinco años.

Este aspecto es relevante en cuanto a la heterogeneidad de los estudios que investigan las causas del CCR de intervalo, ya que muchos de ellos utilizan un intervalo de 36 meses entre la colonoscopia índice y la diagnóstica.

También hay que destacar, que la mayoría de los estudios que amplía este periodo a cinco años, no realiza la clasificación del CCR post-colonoscopia en *missed lesions* o lesiones *de novo* mediante dicho algoritmo <sup>[161]</sup> (Tabla 9).

Además de pasar al menos tres años, no deben existir adenomas previos en esta localización. En caso de existencia de adenoma previo resecado en la misma localización, se clasificará como resección incompleta de adenoma.

Por otro lado, se clasifican como *missed lesions* aquéllas detectadas en los primeros tres años post-colonoscopia y sin adenomas previos en dicha localización.

Según los datos de Robertson et al., el 75% de los CCR de intervalo se podría haber detectado precozmente y habría sido evitable <sup>[182]</sup>.

La dificultad que entraña elegir si un CCR post-colonoscopia se corresponde con una *missed lesion* o con una lesión *de novo*, también se debe a que la mayoría de estimaciones, sugieren que existe un intervalo prolongado de tiempo desde que aparece un adenoma hasta que se desarrolla un cáncer en estadio temprano (7.6-24.2 años) y, mayor aún, hasta que éste ocasiona síntomas (10.6-25.8 años) <sup>[183]</sup>.

Merece la pena subrayar que, cada vez existe mayor evidencia científica sobre las vías de carcinogénesis acelerada. En este punto, la vía de carcinogénesis que parte de los adenomas serrados, posee una mayor agresividad y rapidez de progresión a adenocarcinoma [46]. Además, se han relacionado con esta vía de la carcinogénesis, la presencia del oncogén BRAF que no aparece de forma característica en los adenomas tradicionales [184] y que se relaciona con patrones específicos de metilación aberrante CpG (CCR con fenotipo metilador CpG o CIMP) [185]. La existencia de fenotipo metilador CIMP High apunta a una vía de carcinogénesis acelerada en el origen del CCR.

El CCR de intervalo posee con más frecuencia, según los estudios, el fenotipo metilador CIMP-High (57 vs 33%) y la inestabilidad de microsatélites MSI-H (30.4 vs 10.3%) [47, 108, 176].

Tabla 9. Estudios retrospectivos de CCR post-colonoscopia a partir de la población con CCR de varios países (Fuente: Adler, 2015)							
Referencia (Autor)	País	Periodo de estudio	casos de CCR post-colonoscopia/total de casos de CCR	Prevalencia de CCR post-colonoscopia (%)	Porcentaje de CCR post-colonosocopia localizados en colon proximal (N)	Porcentaje de CCR post-colonosocopia localizados en colon distal	Intervalo post-colonosocopia utilizado para definir el CCR post-colonosocopia
Singh	Canadá	1992-2008	388/4883	7,9	58 (225)	38 (147)	6-36 meses
Bressler	Canadá	1997-2002	430/12487	3,4	55 (238)	45 (192)	6-36 meses
Baxter	Canadá	2000-2005	1260/14064	9	54 (676)	46 (584)	7-36 meses

Le Clercq	Holanda	2001-2010	147/5107	2,9	60 (87)	40 (60)	<60 meses
Erichsen	Dinamarca	2000-2009	982/38064	2,6	45 (441)	44 (433)	12-60 meses
Cooper	EE. UU	1994-2005	4192/57839	7,2	68 (2851)	30 (1253)	6-36 meses
Samadder	EE. UU	1995-2009	159/2659	6	55 (88)	40 (63)	6-60 meses
Arain	EE. UU	1989-2004	63/1323	4,8	63 (40)	37 (23)	<60 meses
Corley	EE. UU	1998-2010	712/8730	8,2	60 (427)	38 (267)	6-120 meses
Brenner	Alemania	2003-2007	78/1945	4	56 (44)	41 (32)	12-120 meses
Ferrández	España	2003-2005	27/386	6,7	22 (6)	78 (21)	<36 meses

\*Continuación Tabla 9.

### VII.3. PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL POST-COLONOSCOPIA

Tras conocer la existencia del CCR de intervalo y sus consecuencias, se han puesto en marcha en los últimos años, una serie de mecanismos que mejoran la calidad de la colonoscopia y de la endoscopia en general, para optimizar el diagnóstico de lesiones malignas en estadios precoces y de lesiones premalignas, que hasta ahora podían pasar desapercibidas. Por otro lado, el elevado porcentaje de cáncer post-colonoscopia que puede ser evitado, ha obligado a las instituciones científicas a elaborar consensos de práctica clínica y recomendaciones precisas para mejorar la técnica endoscópica <sup>[11]</sup>.

Actualmente, la optimización de calidad en colonoscopia se centra en la existencia de una preparación catártica adecuada, una tasa mínima recomendada de intubación cecal y de detección de adenomas por parte del endoscopista, así como un algoritmo apropiado de seguimiento de pólipos y vigilancia post-colonoscopia.

### **VII.3.1. PREPARACIÓN CATÁRTICA:**

Uno de los puntos más importantes en la calidad de la endoscopia es la limpieza intestinal, pues es la que va a permitir una correcta evaluación de la mucosa colónica. Una preparación incorrecta, nos puede llevar a no identificar lesiones neoplásicas, realizar exploraciones incompletas y más prolongadas, así como a aumentar la incidencia de complicaciones técnicas <sup>[157]</sup>.

La valoración adecuada de la mucosa colónica es indispensable para un correcto diagnóstico de lesiones preneoplásicas y para evitar el CCR post-colonoscopia derivado de lesiones no identificadas o de resecciones incompletas de adenomas debido a la mala visualización de los bordes.

Con los protocolos de preparación habituales, hasta un tercio de las colonoscopias tenían un nivel subóptimo de preparación <sup>[186, 187]</sup>.

Simplemente, con la adopción de algunas premisas es posible mejorar esta situación de forma significativa.

- Administrar la preparación catártica en régimen de "*split dose*" o dosis partida: en un metaanálisis de cinco estudios en el que se compara *split dose* vs dosis completa de polietilenglicol (PEG), se observa una mejora en el porcentaje de colonoscopias con preparación óptima, significativa (OR=3.7; IC 95% 2.8-4.9) y una disminución del número de repetición de colonoscopias (OR=1.8; IC 95% 1.1-2.9) [157, 188].
- Incrementar los esfuerzos en la educación del paciente.
- Además, las guías actuales, recomiendan aproximar la última dosis de preparación, lo máximo posible a la realización de la colonoscopia [189, 190].

Por otro lado, es fundamental utilizar escalas de valoración de la preparación catártica validadas por las sociedades científicas. Éstas, son útiles para evaluar la calidad de la preparación en colonoscopia de forma objetiva y unificar el informe endoscópico. De este modo, será posible el seguimiento adecuado del paciente. La más utilizada actualmente, es la *Escala de Limpieza del Colon de Boston* por su fácil manejo y objetividad (Figura 10) [191]. Otorga una puntuación de 0 a 3, a cada tramo del colon y el resultado es la suma de todos ellos [192, 193].

ELCB		3	2	1	0
3 = Excelente 2 = Buena 1 = Mala 0 = Inadccuada					
CI	<input type="checkbox"/>				
CT	<input type="checkbox"/>				
CD	<input type="checkbox"/>				
ELCB = <input type="checkbox"/>					

**Figura 10.** Escala de limpieza del colon de Boston (ELCB). CI: colon izquierdo. CT: colon transverso. CD: colon derecho. Fuente: Lai EJ, et al. Gastrointestinal Endoscopy.

### VII.3.2. INTUBACIÓN CECAL:

En un estudio realizado por Baxter et al., se demostró que los pacientes sometidos a una colonoscopia en la que el endoscopista tiene una tasa de intubación cecal superior al 95%, tienen un 30% menos de riesgo de ser diagnosticados de un CCR proximal post-colonoscopia, que aquellos en los que tienen una tasa inferior al 80%.

Los factores que dificultan la intubación cecal son:

- Formación de asas colónicas.
- Dolor abdominal durante la exploración.

- Existe mayor predisposición al fracaso en la intubación cecal en mujeres. En ellas, el CCR post-colonoscopia es más frecuente.

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan una tasa de intubación cecal superior al 90% y, en caso de colonoscopia de cribado, superior al 95%<sup>[194]</sup>.

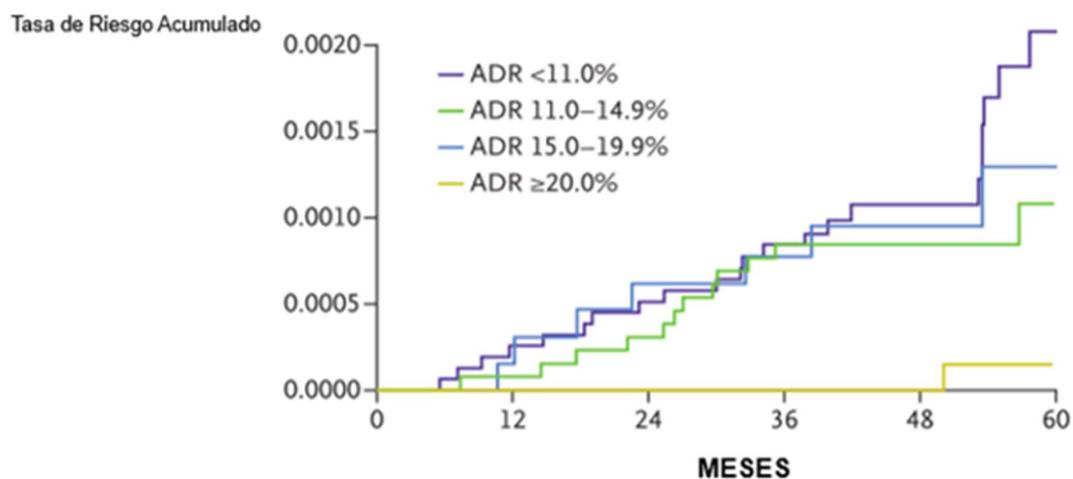
### **VII.3.3. TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS (TDA):**

Se define como la proporción de pacientes sometidos a una colonoscopia en la que se ha detectado como mínimo un adenoma. Y se calcula según la siguiente fórmula: “número de colonoscopias en las que se detecta al menos un adenoma/total de colonoscopias realizadas por un endoscopista x 100”.

La TDA se corresponde con el indicador más importante en cuestión de calidad de la colonoscopia en la bibliografía. Multitud de estudios relacionan este dato con el CCR post-colonoscopia. *Kaminski et al.*, demostraron que una TDA inferior a 20% se asociaba a un mayor riesgo de aparición de cáncer de intervalo <sup>[195]</sup> (Figura 11).

En otro estudio que amplía el anterior, se observa que el cáncer de intervalo disminuye entre un 48 y un 62% cuando se tienen TDA superiores al 33% comparado con TDA inferiores al 20%. Por cada 1% de incremento en la TDA, el riesgo de CCR de intervalo disminuye un 3%. Hay que destacar, que

existe una gran variabilidad en la TDA recogida en los distintos estudios de la bibliografía (7.4-52.5%). En programas de cribado, en los que es más frecuente encontrar lesiones preneoplásicas, la TDA recomendada para cumplir los estándares de calidad es del 25%. Por sexo, aumenta al 30% en varones y es del 20% en mujeres [161, 194].



**Figura 11.** Tasas de riesgo acumulado de CCR post-colonoscopia en función de la TDA del endoscopista. ADR (Adenoma Detection Rate) = Tasa de Detección de Adenomas (TDA). Fuente: Kaminski 2010. N Eng Jour.

Es posible, actualmente, aumentar la TDA de los endoscopistas. Se recomienda tener un registro de ésta en las distintas unidades de endoscopia, realizar programas de entrenamiento en la técnica a los endoscopistas y programas de capacitación para el reconocimiento de lesiones.

- Algunos autores abogan por inspeccionar la mucosa del colon ascendente y ángulo hepático dos veces, debido a que la prevalencia de CCR de intervalo es más frecuente en esta localización [196].
- La distensión adecuada de la luz colónica es imprescindible para la detección de adenomas en retirada. En un estudio prospectivo se comprobó que los cambios posturales durante la retirada aumentan significativamente la TDA comparado con el grupo control (42.4 vs 33%,  $p=0.002$ ) [197].
- La identificación de lesiones colónicas se realiza, en su mayor parte, durante la retirada del endoscopio. Ésta debe ser minuciosa para no pasar desapercibidas lesiones difíciles de localizar, como aquéllas que se encuentran detrás de pliegues o haustras, en la cara interna de la válvula ileocecal o en los ángulos hepático y esplénico, La mayoría de los estudios recomiendan un tiempo mínimo de retirada de 6 minutos para prevenir el CCR post-colonoscopia.

#### **VII.3.4. SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA:**

La supervivencia en CCR viene determinada principalmente por el estadio tumoral (TNM) al diagnóstico. En el caso de CCR de intervalo, el retraso diagnóstico viene dado por un intervalo de vigilancia inadecuado, ya sea porque existiera una lesión en la colonoscopia índice no visualizada, o bien por la

existencia de una carcinogénesis acelerada que requiera periodos de seguimiento más cortos.

Sin embargo, la colonoscopia es una técnica no exenta de riesgos y, por tanto, puede tener un impacto negativo en la salud del paciente. Actualmente, existen guías de práctica clínica basadas en evidencia científica en materia de seguimiento de pólipos y CCR, pero se ha demostrado que en muchas ocasiones no se llevan a cabo <sup>[198-201]</sup>.

Los algoritmos de seguimiento de pólipos en población general deben cumplirse en base a una colonoscopia índice de alta calidad en la que se haya conseguido la intubación cecal, con una meticulosa inspección de la mucosa colónica adecuadamente preparada y que, en caso de haber encontrado lesiones preneoplásicas, haya sido posible su extirpación completa y análisis histológico.

- Se consideran pacientes de Bajo Riesgo aquellos en los que se detecten 1-2 adenomas tubulares < 10 mm con bajo grado de displasia, o aquellos con 1-2 pólipos serrados < 10 mm sin displasia. En este caso, volverán al cribado poblacional pasados 10 años después de la colonoscopia índice.
- Se consideran pacientes de Alto Riesgo aquellos en los que se detecte una lesión que cumpla alguna de las siguientes características:

- Adenoma con histología vellosa
- Adenoma de cualquier tipo con displasia de alto grado
- Adenoma de cualquier tipo  $\geq 10$  mm
- $\geq 3$  adenomas de cualquier tipo
- Pólipos serrados  $\geq 10$  mm o con cualquier grado de displasia

El algoritmo de seguimiento de pólipos propuesto por la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE) es el siguiente (Figura 12):



**Figura 12.** Fuente: Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline<sup>[200]</sup>.

Es difícil establecer la estrategia adecuada de seguimiento en los pólipos serrados. Se ha sugerido que dicha estrategia debe basarse en las mismas premisas que la de los adenomas convencionales. El intervalo de seguimiento de estas lesiones no está bien establecido y se sigue una estrategia consensuada, más que basada en evidencia.

En un estudio que determina la prevalencia y el tiempo de presentación de lesiones metacrónicas en pacientes con adenomas de la vía serrada, se incluyeron 105 pacientes con lesiones serradas entre 2008 y 2011 y se les realizó una colonoscopia de vigilancia con un periodo de seguimiento medio de 33.7 meses.

La proporción de pacientes con pólipos metacrónicos fue: 46.7% en pacientes con adenomas serrados únicamente, 55.6% en pacientes con pólipos hiperplásicos mayores de 1 cm, 30.2% en pacientes con pólipos hiperplásicos de entre 5 y 9 mm, y 60.5% en pacientes con adenomas serrados y convencionales concomitantes. Se observaron diferencias significativas en el tiempo de recurrencia de los cuatro grupos de pacientes clasificados según el tipo de pólipo detectado en la colonoscopia índice ( $p < 0.049$ )<sup>[157]</sup>.

## VII.4. INDICADORES DE CALIDAD EN COLONOSCOPIA

Las unidades de endoscopia deben poseer herramientas para medir la calidad de sus procedimientos. El parámetro concreto que se utiliza para ello se denomina *indicador de calidad*.

Generalmente se calcula mediante el cociente entre, “*número de casos en los que se lleva a cabo dicho indicador y el número de casos totales en los que se podría haber llevado a cabo*” (ej. Número de colonoscopias en las que se alcanza el polo cecal/número de colonoscopias totales realizadas).

Los indicadores de calidad se dividen en tres grupos:

- De estructura: evalúan características del entorno o sistema sanitario en el que se realiza el procedimiento. Es decir, evalúan la calidad del proveedor de servicios.
- De proceso: evalúan los procedimientos que ofrece el proveedor (ej. Colonoscopia).
- De resultado: evalúan los resultados en la medida en la que alcanzan o no los objetivos para los que se diseña dicho procedimiento o actividad. De algún modo, son medida indirecta de calidad del procedimiento.

En una revisión realizada por Rex, Schoenfeld, et al. <sup>[194]</sup> se muestran los indicadores de calidad de la colonoscopia, aceptados actualmente y que, en función de su cumplimiento, nos ofrecen una idea sobre la buena praxis de la exploración en una unidad o servicio de Endoscopia.

Existen tres momentos peri-procedimiento en los que se agrupan los indicadores de calidad en colonoscopia:

- **1. Pre-procedimiento:**

- A. Frecuencia con la que se realiza una colonoscopia en base a una *adecuada indicación* de ésta (documentada en guías de práctica clínica).
- B. Frecuencia con la que se obtiene “*consentimiento informado*” verbal y escrito, antes de llevar a cabo la colonoscopia.
- C. Frecuencia con la que se realiza una *correcta indicación de colonoscopia de vigilancia* según las guías de práctica clínica para pacientes de cribado, post-polipectomía, post-CCR intervenido, EIIC.

- **2. Intra-procedimiento:** La inspección cuidadosa de la mucosa colónica es esencial para conseguir una correcta prevención del CCR y una reducción en su mortalidad. Existen análisis de coste-beneficio de la colonoscopia de cribado, que la avalan en base al ahorro de aproximadamente 20.000 dólares por año de vida ganado. Sin embargo, los efectos adversos, la repetición de procedimientos por cualquier causa y las intervenciones quirúrgicas inapropiadas por pólipos extirpables endoscópicamente, reducen significativamente este beneficio.

Los indicadores de calidad intra-procedimiento son los siguientes:

- A. Frecuencia con la que se hace referencia a la calidad de la preparación en los informes endoscópicos.
- B. Frecuencia con la que la preparación es adecuada y permite seguir las recomendaciones de vigilancia.
- **C. Tasa de detección de adenomas (TDA) en pacientes asintomáticos o de cribado.**

La TDA global debe ser de, al menos, un 25% (En varones asciende al 30% y en mujeres se acepta un 20%). Se trata de un indicador de resultado.

La mayoría de CCR post-colonoscopia, es el resultado de lesiones no identificadas en una colonoscopia previa. Existe gran variabilidad en la TDA de los distintos endoscopistas, y esto ha hecho que las sociedades científicas pongan en marcha programas de entrenamiento para mejorar la técnica de identificación de lesiones de los especialistas.

Así mismo, hay estudios que apuntan a que la dedicación exclusiva a la práctica de la colonoscopia es un factor independiente que influye en la calidad de la colonoscopia [202].

En 2010, Kaminski et al. objetivaron que los pacientes que se someten a una colonoscopia realizada por especialistas con TDA inferior a 20% tenían más riesgo de desarrollar CCR post-colonoscopia, que aquéllos en los que la realizaba un endoscopista con TDA superior al 20% [195].

Otro estudio, demostró que los endoscopistas con altas tasas de polipectomía, protegían a los pacientes de padecer CCR proximal [203].

Recientemente, Corley et al. [204] realizaron un estudio prospectivo en el que se siguieron a 223.842 pacientes a los que se había realizado una colonoscopia englobando 136 gastroenterólogos. La TDA de los especialistas comprendía del 7.4-52.5% y se agrupó en

quintiles para su análisis. Los pacientes finalmente desarrollaron 712 casos de cáncer de intervalo. Para el grupo de endoscopistas con TDA más elevada se observaron 4.8 casos por 10.000 personas/año y para el grupo con TDA más bajas se observaron 9.8 casos por 10.000 personas/año. Hubo una reducción del 3% en la incidencia de CCR y un 5% de reducción en la mortalidad por CCR, por cada 1% de incremento en la TDA del endoscopista. El aumento de la TDA se relacionó con una reducción del riesgo tanto de CCR proximal como distal, y con una reducción del riesgo de CCR en hombres y mujeres <sup>[204]</sup> (Tabla 10).

TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS	CÁNCER DE INTERVALO (Nº CASOS)	RAZÓN DE RIESGO (IC 95%)	RIESGO NO AJUSTADO (Nº CASOS/10000 PERS-AÑO)
DATOS GLOBALES	712	0,97 (0,96-0,98)	7,7
<b>TDA AGRUPADA POR QUINTILES</b>			
QUINTIL 1: 7,35-19,05%	186	1,00 (valor de referencia)	9,8
QUINTIL 2: 19,06-23,85%	144	0,93 (0,70-1,23)	8,6
QUINTIL 3: 23,86-28,40%	139	0,85 (0,68-1,06)	8,0
QUINTIL 4: 28,41-33,50%	167	0,70 (0,54-0,91)	7,0
QUINTIL 5: 33,51-52,51	76	0,52 (0,39-0,69)	4,8

**Tabla 10.** Riesgo de CCR de Intervalo en función de la TDA de los endoscopistas. TDA de los endoscopistas agrupadas en quintiles y razones de riesgo ajustadas por edad, comorbilidad con score de Charlson, sexo, e indicación de colonoscopia. Fuente: Corley et al. 2014. N Eng J Med.

Todos los endoscopistas deberían conocer su TDA y aquéllos en los que esté por debajo del 25% deberían tomar medidas para mejorarla.

El cálculo de la TDA requiere un trabajo manual intenso, corroborando que, efectivamente, el pólipo detectado en la colonoscopia se corresponde histológicamente con un adenoma. Sin embargo, esto excede la actividad laboral de muchas unidades de endoscopia y, por tanto, el indicador de calidad más relacionado con la incidencia de CCR post-colonoscopia en los estudios, es el menos recogido por los endoscopistas. A esto se añade el problema de que, tras la identificación de un adenoma por colonoscopia, la inspección de la mucosa restante sea menos minuciosa.

Por todo esto, se han propuesto alternativas a la TDA y una de ellas, que merece especial mención, es la Tasa de Detección de Pólipos (TDP). Se define como el número de pacientes en los que se encuentra al menos un pólipo extirpado. El cálculo de ésta no requiere tanto esfuerzo para las unidades de endoscopia y hay varios estudios que demuestran que la correlación con la TDA es adecuada.

En el estudio de Francis, et al. se concluye una correlación entre ambas de 0.85 (IC 95%, 0.65-0.93,  $p=0.000001$ ), utilizando el coeficiente de correlación de Pearson [205, 206].

Un estudio canadiense demostró una buena correlación entre la TDP y la protección de CCR. Sin embargo, no se ha estudiado en qué medida mejora la calidad de los programas de cribado de forma prospectiva. Además, se presta a cierto engaño, debido a que podemos considerar dentro de la TDP todos los pólipos, incluidos aquéllos con bajo riesgo de degeneración neoplásica como son los hiperplásicos distales.

Son necesarios más estudios para incluir la TDP como indicador de calidad. Pero actualmente puede suponer una herramienta útil de medida de la calidad de la colonoscopia, dentro de servicios en los que sea difícil conocer la TDA de cada endoscopista. Este es el caso de la mayoría de los hospitales españoles hoy en día.

- D. Frecuencia con la que se registra el tiempo de retirada en colonoscopias sin lesiones patológicas.

En la Tabla 11 se muestra un resumen de los objetivos mínimos recomendados para cada indicador intra-procedimiento. Sirviendo así, como herramienta de mejora para aquellas unidades de endoscopia en las que se registren porcentajes mínimos de cumplimiento.

- **3. Post-procedimiento:** El periodo post-procedimiento abarca, desde el momento en que finaliza la exploración, hasta el seguimiento y vigilancia del paciente. Los indicadores post-procedimiento a tener en cuenta son los siguientes:
  - A. Incidencia de perforación (1:500) y hemorragia post-polipectomía (<1%).
  - B. Frecuencia con la que la hemorragia post-polipectomía se maneja sin cirugía.
  - C. Frecuencia con la que se sigue una adecuada recomendación de vigilancia endoscópica tras los resultados histológicos.

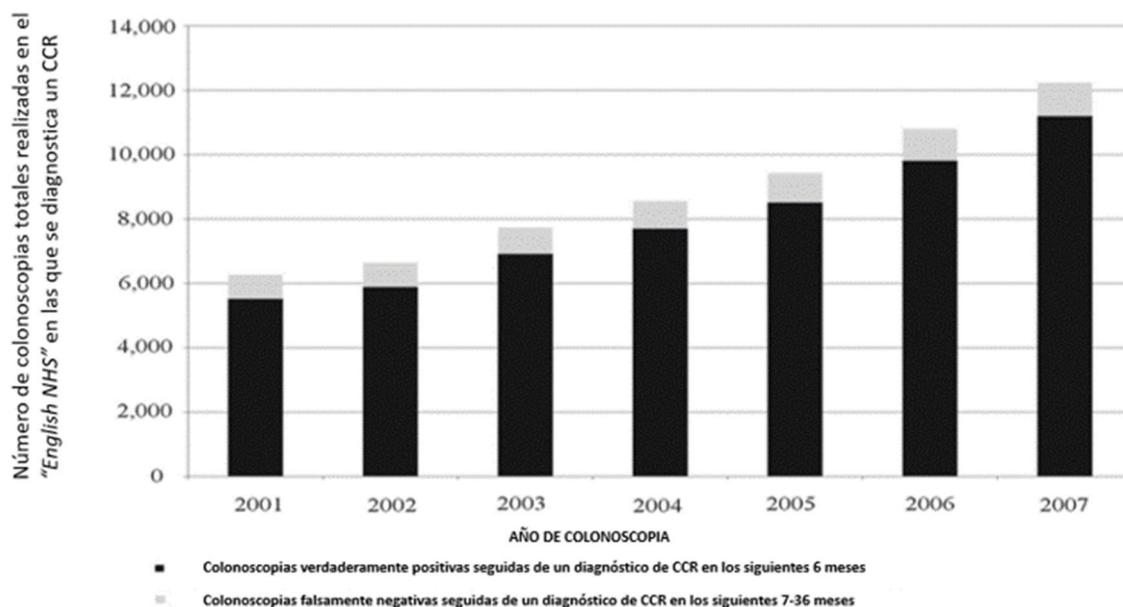
INDICADOR DE CALIDAD	GRADO DE RECOMENDACIÓN	TIPO DE INDICADOR	OBJETIVO MÍNIMO
Valoración de calidad de la preparación catártica en el informe endoscópico	3	Proceso	>98%
Porcentaje de colonoscopias con preparación adecuada para aplicar los intervalos de seguimiento recomendados	3	Proceso	≥85%
Documentación de intubación cecal (Imagen documentada de ciego: válvula ileocecal y orificio apendicular)	1C	Proceso	Colonoscopia de cribado ≥95% Colonoscopia habitual ≥90%

Tasa de Detección de Adenomas (TDA) del endoscopista	1C	Resultado	Hombres $\geq 30\%$ Mujeres $\geq 20\%$ Ambos $\geq 25\%$
Exploraciones en las que se mide el tiempo de retirada	2C	Proceso	$>98\%$
Tiempo mínimo de retirada en colonoscopias negativas en población de bajo riesgo	2C	Proceso	$\geq 6$ min

**Tabla 11.** Tabla que muestra los indicadores de calidad de la colonoscopia y el objetivo mínimo que es preciso alcanzar en una unidad de endoscopia. Fuente: Rex et al. *Gastrointest Endosc*, 2015<sup>[194]</sup>

## VII.5. TASA DE CÁNCER COLORRECTAL POST-COLONOSCOPIA

En un estudio sobre CCR post-colonoscopia llevado a cabo por Morris E, Rutter M, et al.<sup>[207]</sup> (Figura 13), se aporta una fórmula para conocer el riesgo que tienen los pacientes de someterse a una colonoscopia que sea “falsamente negativa” y de que pasen desapercibidas lesiones neoplásicas o preneoplásicas, impidiendo así su detección precoz y potencial tratamiento.



**Figura 13.** Gráfica en la que se muestra la tasa de CCR post-colonoscopia anual (7-36 meses post colonoscopia). Cada año se recoge el número de colonoscopias que se realizan y en las que se diagnostica un CCR en el English NHS (National Health System). Se revisan aquéllos pacientes que tengan una colonoscopia falsamente negativa en los 7-36 meses previos al diagnóstico de CCR y esos son los pacientes recogidos en gris claro). Fuente: Morris E 2015.

En los últimos años, además de intentar consensuar una definición homogénea del CCR post colonoscopia, se empieza a proponer el registro de la **Tasa de CCR post-colonoscopia** como criterio o indicador de calidad de la colonoscopia, sobre todo en los programas de cribado [207].

Hasta la fecha, existen cuatro **modelos de definición del CCR post-colonoscopia**, que se diferencian fundamentalmente en los criterios de exclusión. La población de partida para los cuatro métodos son aquellos pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de CCR entre el 2001-2010 en Inglaterra:

1. **Bressler et al.** En este método, se incluye para el estudio de CCR post-colonoscopy a todos los individuos con una colonoscopy en los tres años previos al diagnóstico. Los criterios de exclusión utilizados son: pacientes menores de 20 años, pacientes con EIIC, localización desconocida del tumor y aquellos pacientes a los que se ha realizado una sigmoidoscopia flexible entre la colonoscopy índice y la colonoscopy diagnóstica de CCR.
  
2. **Cooper et al.** Se incluye para el estudio de CCR post-colonoscopy a todos los individuos con una colonoscopy en los tres años previos al diagnóstico. Los criterios de exclusión son más restrictivos que los que utiliza Bressler: menores de 69 años, EIIC, historia personal de cáncer en cualquier localización, previo al diagnóstico de CCR y pacientes con colonoscopy previa incompleta.
  
3. **Singh et al.** En este método, se incluye para el estudio de CCR post-colonoscopy a todos los individuos con una colonoscopy en los tres años previos al diagnóstico. Utiliza criterios de exclusión intermedios entre Cooper y Bressler: incluye pacientes entre 50-80 años, sin antecedentes de CCR previo ni EIIC.
  
4. **Le Clerq et al.** incluye a todos los individuos con diagnóstico de CCR durante el periodo de observación (2001-2010). Los criterios de exclusión son mucho más laxos: antecedentes personales de EIIC, historia de CCR hereditario.

El modelo de Le Clerq et al. es el único que tiene en cuenta un periodo para CCR post-colonoscopia de hasta 60 meses. El resto de los modelos contemplan el CCR post-colonoscopia dentro de los primeros 36 meses tras la colonoscopia índice.

La **Tasa de CCR post-colonoscopia**, también es variable en función del método utilizado, debido a la variabilidad en el número de pacientes que se incluyen en cada uno de ellos. A pesar de que los cuatro métodos utilizan la misma base poblacional y el mismo periodo de recogida de datos, la tasa de CCR post-colonoscopia varía del 2.5 al 7.7 %. Esto indica que no es posible comparar datos entre los diferentes países si no se tiene en cuenta la metodología utilizada por cada estudio.

En el estudio de Morris et al. <sup>[207]</sup>, la tasa de CCR post-colonoscopia se define como el número de colonoscopias falsamente negativas divididas por la suma de las verdaderamente positivas más las falsamente negativas.

## **VIII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **VIII.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- a. Determinar la prevalencia de Cáncer Colorrectal Post-colonoscopia diagnosticado entre los 6 y 60 meses post-colonoscopia, en Cartagena, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014.
  - i. Calcular la prevalencia de casos de CCR Post-colonoscopia para dicho periodo.
  - ii. Calcular la prevalencia anual de CCR Post-colonoscopia.
- b. Conocer la sensibilidad de la colonoscopia en nuestra Unidad, a partir de la Tasa de Cáncer Colorrectal Post-colonoscopia.
- c. Determinar el número de casos diagnosticados en los siguientes intervalos temporales:
  - i. De 6-36 meses post-colonoscopia
  - ii. De 36 a 60 meses post-colonoscopia

Clasificándolos, posteriormente, según el algoritmo de Pabby et al. que define las causas del CCR de intervalo:

1. Lesiones no identificadas
2. Resecciones previas incompletas
3. CCR *de novo*

d. Describir las características histopatológicas de los CCR post-colonoscopia detectados entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, y compararlas con las de un grupo control de CCR esporádico, emparejados por tipo de cáncer colorrectal, estadio tumoral y localización.

i. Determinar si existen diferencias significativas entre los dos grupos:

1. Datos histológicos de *mal pronóstico*: invasión vascular, invasión linfática, invasión perineural, patrón de crecimiento tumoral (PCT) infiltrativo, extensión extratumoral discontinua, gemación tumoral de alto grado.

2. Datos histológicos de *buen pronóstico*: presencia de infiltrado linfoide en el frente invasor, infiltrado linfoide Crohn-like y linfocitos intraepiteliales.
- e. Determinar si existen diferencias significativas entre la población total de CCR post-colonoscopia y de CCR esporádico en cuanto a tipo histológico y estadio tumoral al diagnóstico (TNM).
  - f. Describir los perfiles de expresión génica mediante *arrays* en los CCR post-colonoscopia diagnosticados entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, y compararlas con los de un grupo control de CCR esporádico también diagnosticado en el mismo periodo y emparejados por tipo de carcinoma colorrectal y estadio tumoral.

## **VIII.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Evaluar los factores asociados a la aparición de CCR post-colonoscopia en el área II del SMS, en base a lo que se postula en la revisión bibliográfica:
  - i. Valorar la existencia de diferencias significativas en la localización del CCR post-colonoscopia con respecto al CCR esporádico.

- ii. Determinar si una preparación inadecuada o subóptima supone un mayor riesgo de padecer CCR post-colonoscopy. Así mismo, valorar si existen diferencias significativas en la calidad de la preparación catártica entre los CCR post-colonoscopy y los CCR esporádicos.
  
- iii. Determinar si la intubación cecal, como indicador de exploración completa, se relaciona con el CCR post-colonoscopy.
  
- iv. Valorar si la detección de pólipos en la colonoscopy índice predispone a la aparición de CCR post-colonoscopy.
  
- v. Valorar si la existencia de comorbilidad, entendida ésta como patología cardíaca, pulmonar o renal, se relaciona con la aparición de CCR post-colonoscopy.
  
- vi. Determinar si la diverticulosis aumenta el riesgo de aparición de CCR post-colonoscopy en nuestra serie.

- Evaluar la asociación entre la capacidad técnica del endoscopista (Tasa de Detección de Pólipos) y la aparición de cáncer post-colonoscopía.
  - Determinar la correlación entre la Tasa de Detección de Adenomas (TDA) y la Tasa de Detección de Pólipos (TDP) en nuestra unidad de endoscopia como validación interna de TDP como indicador de calidad de colonoscopia.
  
- Describir las características histológicas de los carcinomas colorrectales detectados en colonoscopia:
  - Localización
  
  - Tipo histológico
  
  - Estadio tumoral al diagnóstico (TNM)

## **IX. PACIENTES Y MÉTODO**

### **IX.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de casos y controles.

La población de Cartagena, que corresponde al área II del Servicio Murciano de Salud (SMS), es de 292.134 habitantes.

La población de estudio corresponde a, aquéllos pacientes, mayores de 18 años que hayan sido diagnosticados de CCR entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014 (mediante cualquier técnica o exploración diagnóstica: colono-TC, colonoscopia, ecografía, intervención quirúrgica urgente) y que se hayan sometido, al menos, a una colonoscopia diagnóstica entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2014 en la Unidad de Endoscopias de Aparato Digestivo del área de salud II del SMS.

El intervalo temporal elegido para seleccionar la población viene determinado fundamentalmente por la disponibilidad y acceso a información completa y fiable procedente de la historia clínica, informes endoscópicos y de anatomía patológica de los pacientes incluidos.

El registro de colonoscopias informatizado en la Unidad de Endoscopia Digestiva del área II del SMS, se inició el 1 de enero de 2007, por lo que no es posible confirmar la correcta clasificación de los casos en un grupo u otro de análisis tras la revisión de colonoscopias previas a esta fecha, mediante el acceso al Archivo de Historia Clínica no informatizada del área de salud II. Por este motivo, para valorar colonoscopias realizadas entre los 6 y 60 meses previos al diagnóstico de un CCR, el periodo de estudio comprende desde el 1 de enero de 2012 en adelante, evitando así un sesgo de selección importante. Por otro lado, disponemos de una base de datos de CCR desde el año 2000 accesible a través del Servicio de Anatomía Patológica.

#### **IX.1.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Los pacientes con factores de riesgo de CCR, precisan intervalos de vigilancia distintos a la población general, por lo que se excluyen del estudio aquellos pacientes que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo, previos a la primera colonoscopia negativa:

- Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn
- Antecedentes familiares de primer grado de CCR < 60 años
- Síndromes polipósicos hereditarios conocidos
- Antecedentes personales de CCR previo
- Pacientes menores de 18 años

### IX.1.2. RECURSOS PARA OBTENCIÓN DE DATOS.

El presente estudio, ha sido presentado y evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Santa Lucía de Cartagena, dando su aprobación para realizar las consultas necesarias para la obtención de datos clínicos de los pacientes seleccionados, así como para su publicación y difusión científica.

Para recoger la información necesaria para el estudio, hemos tenido acceso a los siguientes archivos informatizados:

- Informes endoscópicos de las colonoscopias realizadas en el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Santa Lucía desde el 1 de enero de 2007, hasta el 31 de diciembre de 2014, que se encuentran registradas en el formulario de *Medical Explorer*.
- Informes anatomopatológicos de los CCR del área II del SMS del Servicio de Anatomía Patológica.
- Base de datos del Biobanco del servicio de Anatomía Patológica.
- Historia Clínica e informes médicos recogidos en la misma, a través del programa informático *Selene* del Hospital Santa Lucía.

## **IX.2. DEFINICIÓN DE CASO DE CÁNCER COLORRECTAL POST-COLONOSCOPIA**

Como se ha explicado con anterioridad, la definición de CCR post-colonoscopy utilizada por los estudios es heterogénea y considera un periodo de tiempo de aparición de los casos de CCR, variable tras la colonoscopia índice. Recientemente se ha unificado la definición de CCR de intervalo y post-colonoscopy, pero no se ha delimitado el periodo temporal post-colonoscopy a utilizar para analizar los casos.

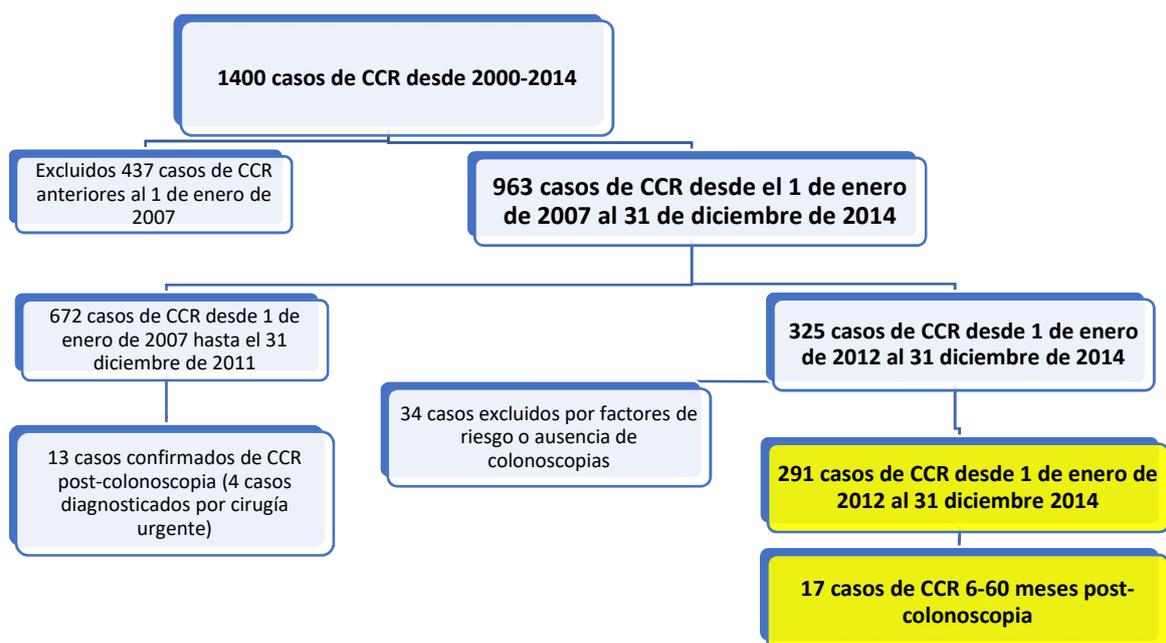
En cualquier caso, en este estudio se utiliza el modelo definitorio de CCR post-colonoscopy de Pabby, et al. En éste se clasifican como CCR post-colonoscopy, todos aquéllos pacientes que poseen una colonoscopia negativa en el periodo de 6-60 meses previos al diagnóstico de CCR.

Debido a que todavía no se ha aceptado globalmente un periodo de tiempo u otro, consideramos interesante para extraer conclusiones de nuestro estudio, tener en cuenta el periodo temporal más estricto y que, a nuestro juicio, clasifica de manera más precisa al CCR de intervalo. Por ello, hemos seleccionado la población diagnosticada de CCR desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Se nos plantea una limitación temporal en el acceso a los datos de la historia clínica, en el que no podemos asegurar que no existan colonoscopias previas al año 2007 en numerosos pacientes que han sido diagnosticados de CCR posteriormente a esta fecha. Y por ello, nos vemos obligados a reducir considerablemente la población a estudio.

Desde el punto de vista de la investigación histopatológica de estos cánceres, es importante ampliar el periodo post-colonoscopia a 60 meses para el estudio de los CCR con carcinogénesis acelerada y que teóricamente no tendrían relación con la calidad endoscópica. Por este motivo, es preciso incluir únicamente los casos diagnosticados desde 2012, para evitar de nuevo la pérdida de CCR de intervalo, que podrían sufrir un sesgo de selección.

### IX.3. ALGORITMO DE SELECCIÓN DE POBLACIÓN:



## **IX.4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

Las variables escogidas para el estudio y análisis estadístico corresponden a las recogidas en otros estudios publicados previamente y en base a las cuales se desarrollan los objetivos del estudio.

### **IX.4.1. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:**

#### **IX.4.1.1. TIPOS DE CARCINOMA COLORRECTAL:**

Se revisaron los informes anatomopatológicos de los distintos CCR del área II (291 casos) y se registró el tipo histológico de cada uno de ellos.

1. **Adenocarcinoma Convencional:** se define como aquél que presenta características de adenocarcinoma pero que no tiene las características de ninguno de los subtipos aceptados por la OMS.

#### **2. Tipos de CCR según la clasificación de la OMS:**

- a. Adenocarcinoma:
  - i. Cribiforme
  - ii. Mucinoso
  - iii. Serrado
  - iv. Células en anillo de sello

- b. Carcinoma epidermoide
- c. Carcinoma indiferenciado

3. **Inestabilidad de microsatélites (MSI-H):** subtipo molecular que tampoco se recoge en la clasificación de la OMS y que se denomina “**carcinoma colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta**” ya sea esporádico o congénito (este último, también denominado Síndrome de Lynch). La forma congénita queda excluida del estudio por ser pacientes con alto riesgo de CCR.

#### **IX.4.1.2. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO:**

Una vez identificados los casos de CCR que cumplían los criterios de CCR post-colonoscopia (n=17) en el intervalo de tiempo descrito (6-60 meses post-colonoscopia), se seleccionó del total de CCR de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica, de forma aleatoria, un grupo control de CCR esporádico (n=17) emparejados con los CCR post-colonoscopia en función de las siguientes características y en el orden que se indica a continuación:

- Tipo histológico de CCR <sup>[208]</sup> y un CCR con criterios histológicos de CCR MSI-H según los criterios de Jenkins et al. <sup>[209]</sup> que no está recogido en la clasificación de la OMS
- Grado tumoral (*bajo o alto*)

- Estadio tumoral TNM
- Localización:
  - Colon proximal (ciego, colon ascendente y transverso)
  - Colon distal (ángulo esplénico, colon descendente y sigma)
  - Recto

De este modo, se consiguen dos grupos de comparación homogéneos siendo posible comparar las características histopatológicas y moleculares entre ambos. De forma secundaria y también de forma aleatorizada se intentó emparejar el grupo control con la población de CCR post-colonoscopy en función del sexo, edad (+/- 5 años), tamaño tumoral (cm) y aspecto macroscópico del tumor en la pieza quirúrgica (úlceras, placa, pólipo, masa estenosante). Consiguiendo un emparejamiento de CCR post-colonoscopy y CCR esporádico 1:1 homogéneo en cuanto a los aspectos histológicos más relevantes (Tabla 12).

**Tabla 12.** Criterios para el emparejamiento de los CCR.

<b>Criterios de Emparejamiento principal</b>	<b>Criterios de Emparejamiento secundario</b>
Tipo histológico de CCR	Sexo
Grado histológico	Edad
Estadio TNM	Tamaño (cm)
Localización	Aspecto macroscópico

Una vez seleccionada la muestra de CCR emparejados (n=17) con los casos de CCR post-colonoscopia (n=17), se examinaron al microscopio todos los casos de nuevo, por un patólogo experto en Patología Digestiva (JGS) anotando aspectos histológicos relacionados con el pronóstico del CCR como son:

- Invasión linfática (L)
- Invasión vascular (V)
- Invasión perineural (PN)
- Existencia de gemación tumoral (GT)
- Patrón de crecimiento tumoral (PCT)
- Extensión extramural discontinua (EED)
- Grado de infiltrado inflamatorio linfoide peritumoral anotando la existencia de nódulos linfoides tipo Crohn y de linfocitos intratumorales (TILs).

Se registraron, además, otros aspectos histológicos como: la existencia o ausencia de “*moco*” en el tumor y, en caso de estar presente, su extensión (<50% CCR con moco, >50% CCR mucinoso), la existencia de “*necrosis tumoral*” y su extensión (no existencia, solo en luz glandular, extensa-confluyente), la existencia de adenomas en la pieza de colectomía/recto alejados del tumor y existencia de adenoma adyacente al tumor donde se ha podido originar.

## DEFINICIONES:

Se define **gemación tumoral (GT)** como la presencia de células tumorales sueltas o grupos de menos de 4 células adyacentes a las glándulas del frente invasor <sup>[210]</sup>. Se han contado el número máximo de gemaciones en un campo 20X en el frente invasor y se han clasificado los CCR como gemación tumoral de bajo grado (GT-BG) cuando el recuento era menor de 10 y gemación tumoral de alto grado (GT-AG) cuando el recuento era mayor de 10 considerando ésta última como factor de peor pronóstico.

El **patrón de crecimiento tumoral (PCT)** se ha valorado según los criterios de Jass y cols <sup>[211]</sup>. Se consideró PCT infiltrativo (PCT-I) a los CCR cuyas glándulas tumorales invadían y disecaban los tejidos subyacentes. Se consideró PCT expansivo (PCT-E) a los CCR que tenían un borde tumoral en el frente invasor redondeado y no cumplía los criterios del infiltrativo.

Se ha valorado el **grado de infiltrado linfoide peritumoral (LPT)** en la zona del frente invasor, considerando LPT escaso o nulo (LPT-E) cuando el infiltrado era nulo o muy escaso y no había destrucción de glándulas neoplásicas. Se consideró LPT intenso (LPT-I) cuando el infiltrado linfoide peritumoral formaba una pseudobanda en el frente invasor y había destrucción de glándulas tumorales. La existencia de **nódulos linfoides tipo Crohn y TILs** se han valorado según los criterios del trabajo de Klimtrup K, et al <sup>[212]</sup>.

La **extensión extramural discontinua (EED)** se define como depósitos de células neoplásicas en la grasa pericólica, alejados del tumor principal, de bordes irregulares y que no presentan restos de ganglio linfático regional.

#### **IX.4.1.3. ANÁLISIS DE PERFILES DE EXPRESIÓN MEDIANTE ARRAYS:**

Con el fin de conocer las funciones y genes característicos del CCR post-colonoscopia, en relación con los CCR del grupo control, se llevó a cabo el estudio de perfiles de expresión génica mediante arrays. En primer lugar, se identificaron los casos de CCR post-colonoscopia que tenían muestra congelada en el Biobanco del Servicio de Anatomía Patológica. De los 17 casos de CCR post-colonoscopia únicamente 6 tenían muestra congelada. En segundo lugar, también de forma aleatoria, se seleccionaron 6 casos de CCR esporádico del grupo control, utilizado previamente para el análisis histológico (n=17), con muestra congelada.

El ensayo de hibridación con microarrays de expresión de ARN mensajero se llevó a cabo en el “*Institute of Health Research INCLIVA*” (Valencia. España).

En primer lugar, se extrajo el ARN a partir de un cilindro de tejido congelado obtenido por punción con *punch* de 4mm de diámetro. La muestra seleccionada se conservó a – 80° C hasta su utilización. La concentración de

ARN obtenido se cuantificó midiendo la absorbancia mediante un espectrofotómetro (*GeneQuant*<sup>®</sup>, *GE Healthcare Biosciences*) y la valoración de análisis de integridad de dicho ARN se llevó a cabo mediante el *2100 Bioanalyzer*<sup>®</sup> (*Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA*).

El ARN se marcó con sondas fluorescentes y se hibridó en el array de *Affymetrix GeneChip*<sup>®</sup> *Human Gene 2.0 Array*.

Los datos obtenidos de expresión génica fueron importados al *Partek Genomics Suite*<sup>®</sup> (*Partek, Inc., St. Louis, MO*). A partir de esta base de datos que registró los genes expresados en todos los casos de CCR analizados, se identificaron aquellos genes diferencialmente expresados en ambos grupos (CCR post-colonoscopy vs CCR del grupo control) con un valor de  $p < 0.05$ .

#### **IX.4.2. LOCALIZACIÓN**

Definir la localización del CCR, es importante para valorar las diferencias existentes entre el CCR post-colonoscopy y el CCR del grupo control.

Como se refleja en la bibliografía, existe variabilidad en la técnica endoscópica a la hora de detectar lesiones en función de si nos encontramos en colon proximal o distal, siendo más frecuente el CCR post-colonoscopy en colon proximal según los estudios.

En nuestro estudio, tomamos como límite de separación el ángulo esplénico. Siendo **“proximales”**, aquellas lesiones localizadas en ciego, colon ascendente y colon transversal, y **“distales”** aquellas que se encuentran en colon descendente (incluyendo ángulo esplénico), sigma o recto.

En algunos casos, encontramos lesiones **“sincrónicas”**, proximales y distales al mismo tiempo y que serán referenciadas como tal.

#### **IX.4.3. PREPARACIÓN CATÁRTICA:**

La tendencia actual en las unidades de Endoscopia Digestiva es unificar las decisiones de seguimiento y vigilancia de los pacientes en base a colonoscopias realizadas en condiciones de máxima calidad y con unos criterios para describir la calidad de la preparación, lo más objetivos posible. Para ello, han sido validadas en los últimos años diversas escalas de valoración de la calidad de la preparación, como la de Boston.

La escala de valoración de la calidad de la preparación, utilizada en nuestra unidad de endoscopia entre el 2012 y el 2014, no era una escala validada por las sociedades científicas a nivel internacional, sino una escala unificada a nivel interno.

Se define de la siguiente forma:

- **“Óptima”**: aquélla que permite la valoración de, al menos, el 90 % de la mucosa colónica y que posibilita un seguimiento habitual del paciente según los hallazgos de la colonoscopia.
- **“Subóptima”**: aquélla que no permite la valoración de, al menos, el 90 % de la mucosa colónica y que obliga a adelantar la revisión endoscópica del paciente.

#### **IX.4.4. TASA DE DETECCIÓN DE PÓLIPOS DEL ENDOSCOPISTA**

La tasa de detección de adenomas (TDA) del endoscopista se trata de uno de los indicadores de calidad en colonoscopia más importantes. Se relaciona directamente, en la mayoría de los estudios publicados, con la aparición de CCR post-colonoscopia.

Por otro lado, entraña una gran dificultad la recogida de dicho parámetro, debido al esfuerzo requerido en la comprobación de que cada pólipo detectado se corresponda realmente en el informe anatomopatológico con un adenoma. Y es por ello, que no se conoce la TDA de los endoscopistas en la mayoría de las unidades de endoscopia.

Esta observación, ha dado lugar a que en algunos estudios se intente equiparar de manera “fiable”, la TDA a la Tasa de Detección de Pólipos (TDP) y se ha observado que existe una fuerte correlación entre ambas (0.85; IC 95%, 0.65-0.93,  $p=0.000001$ ) [205].

En nuestra unidad de endoscopia, no existe un registro de la TDA de cada endoscopista y tampoco contamos con los recursos humanos necesarios para su cálculo.

Por este motivo, consideramos necesario realizar una aproximación al manejo de la TDP en todas las unidades de endoscopia en las que no sea posible calcular la TDA, como herramienta de medida de la calidad técnica de la colonoscopia. Existen estudios que avalan este indicador, por su correlación con la TDA y, por otro lado, gracias a los formularios de recogida de datos del informe endoscópico, es muy accesible.

En nuestro caso, hemos realizado el cálculo de la TDP de cada endoscopista gracias al programa Medical Explorer® (*MedicalTec*), donde quedan registrados todos los datos del informe endoscópico.

Se define la TDP como el número de colonoscopias en las que al menos se ha detectado un pólipo, y la representamos en porcentaje.

El cálculo de ésta se realizó a partir del número total de colonoscopias realizadas por cada endoscopista desde el 1 de enero de 2011, año en que se inició el registro del informe endoscópico en Medical Explorer, y hasta el 31 de diciembre de 2014, último día del periodo de estudio.

Para evaluar la correlación existente entre la TDP y la TDA, seleccionamos una muestra aleatoria de 60 colonoscopias y se contabilizaron los pólipos detectados en ellas. Posteriormente, se identificó el número de éstos que coincidía histológicamente con un adenoma. El análisis de regresión lineal se llevó a cabo con el programa informático SPSS v.22. y permitió obtener la ecuación de correlación que estima la TDA de cada endoscopista a partir de su TDP.

Posteriormente, se agrupa a los endoscopistas en cuartiles, según la TDP de cada uno (Q1, Q2, Q3 y Q4) para evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas en la aparición de CCR post-colonoscopia. Por otro lado, se analiza también la relación entre la TDP y la detección de CCR esporádico, para evitar el sesgo derivado de que un endoscopista con TDP elevada haya realizado a su vez un mayor número de colonoscopias y, por tanto, tenga mayor posibilidad de CCR post-colonoscopia.

De estos datos se podrá derivar la “**tasa de CCR post-colonoscopia**” de cada grupo de endoscopistas, o lo que es lo mismo, para cada cuartil. Definiéndose ésta como el cociente entre el “*número de CCR post-colonoscopia*”

*cometidos*”, dividido entre el “*número total de CCR*” y representado en porcentaje.

#### **IX.4.5. INTUBACIÓN CECAL**

Consideramos que la exploración es completa, en los casos en los que el endoscopista hace referencia escrita o fotográfica, a que ha visualizado correctamente el ciego y la cara interna de la válvula.

Actualmente, es fundamental como indicador de calidad, obtener una imagen informatizada del ciego y orificio apendicular para documentarlo. Pero, en nuestro estudio, existen casos en los que no se ha recogido gráficamente y únicamente es descrito por el endoscopista.

#### **IX.4.6. POLIPECTOMÍA PREVIA AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL**

En la bibliografía, la realización de polipectomía previa es un factor de riesgo para la aparición de CCR de Intervalo.

En nuestro estudio, hemos registrado los casos en los que se había realizado alguna polipectomía previa al diagnóstico de CCR.

Sin embargo, no se ha utilizado esta variable en la comparativa de CCR esporádico frente a CCR post-colonoscopia, debido a que la mayoría de los casos de CCR esporádico se diagnosticaron la primera vez que el paciente se sometía a una colonoscopia, y por tanto los resultados se encontraban sesgados por no tener la gran mayoría de éstos, una polipectomía previa.

Por este motivo no se analizó esta variable finalmente.

#### **IX.4.7. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE**

Las características de los pacientes que se evalúan en los estudios, en relación con CCR post-colonoscopia, son las siguientes:

- Sexo
- Edad
- Diverticulosis colónica
- Patología de interés (cardiopulmonar, insuficiencia renal)

Fueron recogidas en nuestro estudio y se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre la población de CCR post-colonoscopia y la de CCR esporádico.

- Sexo: se diferenci6 entre Mujer / Hombre.
  
- Edad: se agrup6 a los pacientes en tres franjas de edad. Se tuvo en cuenta el periodo actual en que se indica la realizaci6n de cribado de CCR en la poblaci6n general. 6ste incluye a la poblaci6n con edad comprendida entre los 50 y 74 a6os.
  - Grupo 1: < 50 a6os
  - Grupo 2: 50-74 a6os
  - Grupo 3: > 74 a6os
  
- Divert6culosis: Si / No
  
- Comorbilidades significativas:
  - Insuficiencia renal
  - Patolog6a cardiopulmonar

#### **IX.4.8. DIAGN6STICO DE C6NCER COLORRECTAL EN INTERVENCI6N QUIR6RGICA URGENTE**

Para el estudio, se tuvo en cuenta los diagn6sticos de CCR realizados a ra6z de una intervenci6n quir6rgica urgente por cualquier motivo: perforaci6n, obstrucci6n intestinal.

Aquéllos pacientes con o sin colonoscopias realizadas previamente, que acuden a urgencias con cuadro clínico subsidiario de intervención quirúrgica urgente (obstrucción intestinal, perforación colónica u otras) siendo diagnosticados en este momento de CCR.

Resultaron en total 68 casos diagnosticados por una intervención quirúrgica urgente.

De los 68 casos:

- 23 casos de CCR fueron diagnosticados de CCR en una intervención quirúrgica realizada durante el periodo de estudio. En ninguno de ellos se había realizado colonoscopia previamente. Por este motivo se excluyeron del estudio.
- 45 casos de CCR se diagnosticaron previamente al 1 de enero de 2012, por lo que fueron excluidos del estudio.

Es preciso destacar que, de los 45 casos diagnosticados quirúrgicamente fuera del periodo de estudio, identificamos 4 casos en los que se había realizado una colonoscopia previamente:

- Caso 1: Adenocarcinoma convencional proximal. Colonoscopia índice incompleta. Preparación no referida en el informe. Intervalo

colonoscopia índice-diagnóstico quirúrgico = 3 meses. Diagnóstico en colonoscopia índice: pólipo distal > 1 cm (no considerado como CCR de intervalo por haber sido detectado en los 6 primeros meses después de la colonoscopia).

- Caso 2: Adenocarcinoma convencional proximal. Colonoscopia índice completa, preparación adecuada. TDP del endoscopista 20.66 %. Intervalo colonoscopia índice-diagnóstico quirúrgico = 17 meses. Diagnóstico pólipo proximal > 1 cm.
  
- Caso 3: Adenocarcinoma convencional proximal. Colonoscopia índice incompleta, preparación no referida en informe. TDP del endoscopista 20.66 %. Intervalo colonoscopia índice-diagnóstico quirúrgico = 31 meses. Diagnóstico pólipo distal < 1 cm.
  
- Caso 4: Adenocarcinoma convencional distal. Colonoscopia índice incompleta. Preparación adecuada. TDP del endoscopista 35.04 %. Intervalo colonoscopia índice-diagnóstico quirúrgico = 11 meses. Diagnóstico pólipo distal < 1 cm.

#### **IX.4.9. ESTADIAJE TNM**

El estadiaje tumoral según la clasificación TNM tiene consecuencias pronósticas y determina la actitud terapéutica. Como se ha explicado en la introducción del presente estudio, el pronóstico viene marcado por la

supervivencia en los cinco años siguientes al diagnóstico, estimada a partir del estadio tumoral.

Para facilitar el análisis de los datos y obtener conclusiones mejor definidas entre ambos grupos, dividimos el estadiaje TNM en dos grupos:

- Precoz: Estadios I y II
- Avanzado: Estadios III y IV

#### **IX.4.10. DETECCIÓN EN LA COLONOSCOPIA ÍNDICE DE PÓLIPOS MAYORES DE 1 cm**

Se identificaron los pacientes en los que se extirpó en la colonoscopia inicial, algún adenoma mayor o igual a 1 cm, su tipo histológico y localización. Posteriormente se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas o no, entre el grupo de pacientes con CCR esporádico y el grupo de pacientes con CCR post-colonoscopia.

Es preciso tener en cuenta que en el caso del CCR esporádico, la colonoscopia índice coincide con la colonoscopia diagnóstica de CCR y en el caso del CCR post-colonoscopia la colonoscopia índice es previa al diagnóstico de cáncer.

Los intervalos de seguimiento, según las guías clínicas actuales, indican que se debe realizar un control endoscópico a los 3 años en estos pacientes independientemente de su histología. De este modo, podemos identificar si existen casos de CCR post-colonoscopia en los que el periodo de seguimiento indicado fue inadecuado.

En nuestra unidad de endoscopia, actualmente se sigue un protocolo de seguimiento de pólipos, basado en las guías de práctica clínica vigentes (European Society Gastrointestinal Endoscopy, ESGE).

#### **IX.4.11. TIPO DE ADENOMA**

Se registró el tipo de adenoma según el informe histológico:

- Tubular
- Túbulo-velloso
- Velloso
- Adenoma/Pólipo serrado sésil
- Pólipo hiperplásico
- Adenoma serrado tradicional

Se tuvo en cuenta también el número de adenomas extirpados y no recuperados.

#### **IX.4.12. INDICACIÓN CLÍNICA DE REALIZACIÓN DE LA PRIMERA COLONOSCOPIA**

La indicación adecuada de la colonoscopia se considera un criterio de calidad pre-procedimiento. En 2012 se publicaron las indicaciones para practicar una colonoscopia (American Society of Gastrointestinal Endoscopy. ASGE) <sup>[213]</sup>.

Las indicaciones de colonoscopia en nuestro estudio han sido las siguientes:

- Anemia
- Rectorragia
- Dolor abdominal
- Síndrome constitucional
- Alteración del hábito intestinal
- Cribado. Test de sangre oculta en heces (tanto programado como oportunista)
- Sospecha de CCR en prueba de imagen realizada por cualquier motivo

Así mismo, se han tenido en cuenta los casos en los que no se reseña dicha indicación en el informe endoscópico.

## IX.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio de los factores relacionados con la aparición del CCR post-colonoscopia en la población de CCR del área II del SMS:

- Se calculó la media y la desviación típica para las variables numéricas. Las variables categóricas se describen como valores absolutos o porcentajes. Esto se hizo tanto para la población total como por grupo de estudios.
- El análisis de las variables numéricas respecto a las diferencias existentes entre la población con CCR post-colonoscopia y la población de CCR esporádico se realizó mediante test univariado de contraste de hipótesis, empleando el test “*t de Student*” (tras contrastar la normalidad en las variables con el test de Kolmogorov-Smirnoff). Para estudiar la asociación de las variables cualitativas usamos el test de  $\text{Chi}^2$  con la corrección de Yates en caso de ser necesario.
- La relación entre la TDP y la TDA de los endoscopistas se estudió realizando un test de correlación de Pearson. Tras encontrar una asociación fuerte y positiva se calculó una recta de regresión lineal.

- El valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo para las diferencias encontradas en los test de contraste de hipótesis.
- Los análisis se realizaron con el paquete SPSS v. 20 (IBM, EE. UU.).

Para evaluar los resultados obtenidos a partir del “análisis de microarrays” en cuanto a la expresión de genes se pre-procesaron los datos crudos que incluían la corrección de fondo o “*background*”, la normalización.

Para el resumen de los datos se empleó el análisis de *media multi-array* (RMA) y la transformación a  $\log^2$ .

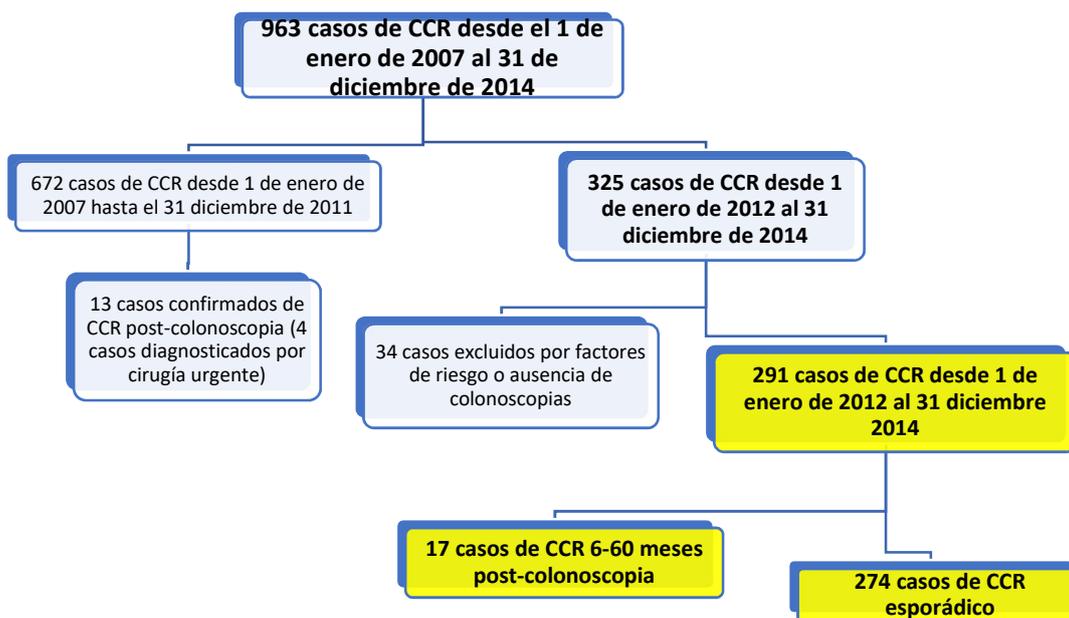
Con el fin de determinar las funciones y los genes diferencialmente expresados entre los casos de CCR post-colonoscopia y los CCR esporádicos (grupo control), se empleó el software *Transcriptome Analysis Console*® (TCA) 4.0 de *Applied Biosystems*. Del mismo modo se empleó este software para la representación de análisis de componentes principales (TCA) y gráficas tipo “*heatmap*” de análisis jerárquico no supervisado.

## **X. RESULTADOS**

Se revisaron 963 casos de CCR diagnosticados en el área II del SMS desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2014, detectándose un total de 30 casos de CCR post-colonoscopia (6-60 meses post-colonoscopia).

De los 30 casos de CCR post-colonoscopia, 13 fueron diagnosticados antes del 1 de enero de 2012 y fueron excluidos del estudio. El motivo de su exclusión, que se explica detalladamente en el apartado de metodología, fue la dificultad que ofrecían las herramientas de consulta de datos (archivo de historias clínicas no informatizadas) para descartar la existencia de colonoscopias en los 60 meses previos al diagnóstico de cáncer y que hubieran sido realizados antes del 1 de enero de 2007. De este modo, evitamos un sesgo de clasificación importante.

Desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2014 se diagnosticaron 325 casos de CCR. De éstos, 34 pacientes fueron excluidos del estudio por no cumplir los criterios de inclusión.



## PREVALENCIA DE CCR POST-COLONOSCOPIA EN EL ÁREA II DEL SMS:

La población a estudio la conformaron 291 casos de CCR, de los cuales **17 (5.84 %)** cumplían criterios de CCR post-colonoscopy, diagnosticados entre los 6 y los 60 meses después de una colonoscopy negativa.

En primer lugar, se calculó la “tasa de CCR post-colonoscopy”, según la definición aportada por la bibliografía <sup>[207]</sup>:

Número (nº) de colonoscopias falsamente negativas

Nº de colonoscopias falsamente negativas + nº colonoscopias verdaderamente positivas

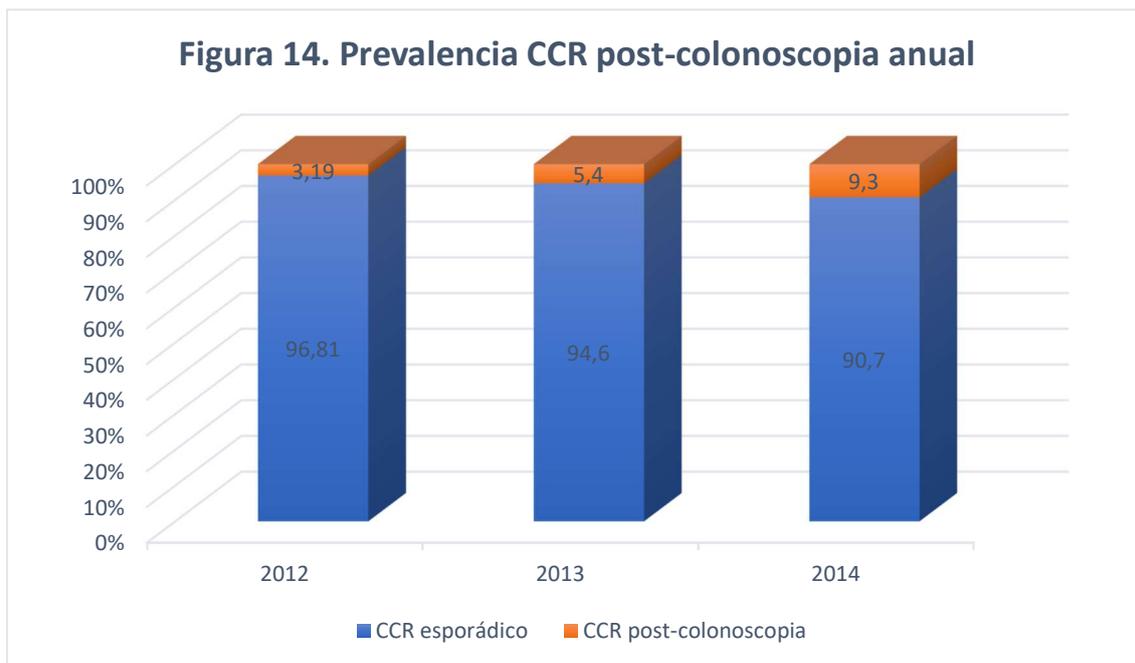
**Tasa de CCR post-colonoscopia en el área II del SMS =  $17 / 17 + 274 = 0.0584$**

De la siguiente fórmula, "**1-sensibilidad = tasa de CCR post-colonoscopia**", descrita por la bibliografía para definir la tasa de CCR post-colonoscopia [164], se deduce la **sensibilidad** de esta prueba diagnóstica en el área II, siendo ésta del **94.16 %**.

Este dato es fundamental para conocer la capacidad diagnóstica de la colonoscopia. Teniendo en cuenta que ésta, varía en función de la tasa de CCR post-colonoscopia de cada Unidad de Endoscopia y, al mismo tiempo, varía según la calidad técnica endoscópica.

De este modo, es posible conocer el riesgo que existe de que un resultado negativo, en realidad sea una colonoscopia falsamente negativa.

La siguiente gráfica (Figura 14) muestra la prevalencia anual del CCR post-colonoscopia en nuestra área de salud:

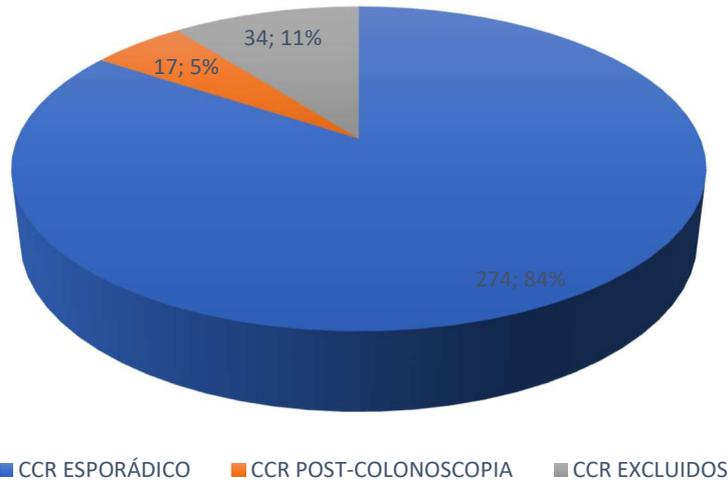


## **CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL ÁREA II DEL SMS DIAGNOSTICADO ENTRE 2012 Y 2014**

A continuación (Figura 15), se exponen los casos de CCR diagnosticado en el área II del SMS durante el periodo establecido de estudio, excluyendo los 34 casos que no cumplían criterios de inclusión por presentar factores de riesgo para la aparición de CCR. Se dividen en dos grupos:

- CCR esporádico
- CCR post-colonoscopy.

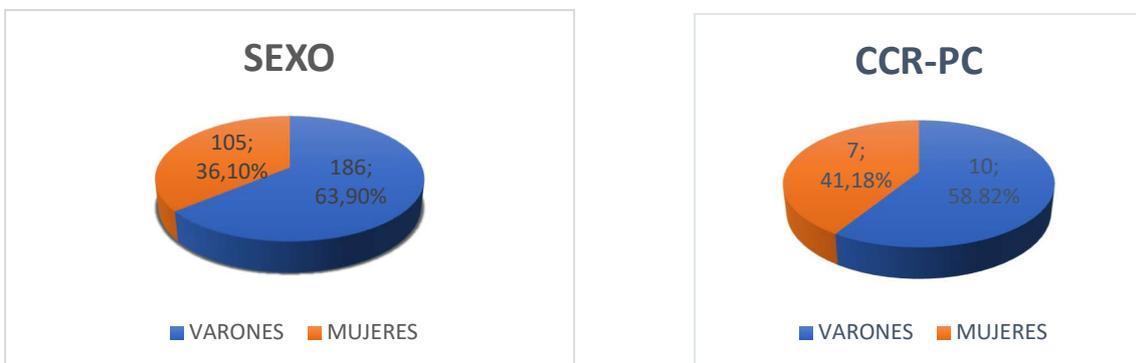
**Figura 15. CASOS CCR 2012-2014**



Se describen ambos grupos según las características de los pacientes:

- **SEXO:** El 63.9% de los pacientes fueron varones y el 36.1% fueron mujeres. En el caso del CCR post-colonoscofia, el 58.82% fueron varones, frente a un 41.18% de mujeres.

**Figura 16.**



- **EDAD:** En el estudio se incluyeron 291 personas con CCR de entre 18 y 91 años ( $\mu = 69$  años;  $\delta = \pm 12.13$ ), con lo que la mayoría de los casos pertenecen a un rango de edad que es comparable al utilizado para el cribado poblacional.

**Tabla 13.** Características del CCR en el área II del SMS.

VARIABLE	CCR POST COLONOSCOPIA (n=17): n° absoluto (porcentaje)	CCR ESPORÁDICO (n=274): n° absoluto (porcentaje)
<b>EDAD</b>		
<50	0 (0%)	19 (6,94%)
50-74	8 (47,06%)	149 (54,37%)
>74	9 (52,94%)	106 (38,69%)
<b>SEXO</b>		
VARÓN	10 (58,82)	176 (64,23%)
MUJER	7 (41,18)	98 (35,77%)
<b>LOCALIZACIÓN</b>		
PROXIMAL	7 (41,18%)	93 (33,94%)
DISTAL	8 (47,05%)	180 (65,69%)
SINCRÓNICO (PROXIMAL-DISTAL)	2 (11,77%)	1 (0,37%)
<b>INDICACIÓN COLONOSCOPIA BASAL</b>		
NO CONOCIDA	1 (5,88%)	6 (2,19%)
ANEMIA	9 (52,94%)	74 (27,01%)
RECTORRAGIA	3 (17,65%)	106 (38,69%)
ALT HABITO INTESTINAL	1 (5,88%)	16 (5,84%)
DOLOR ABDOMINAL	0 (0%)	20 (7,30%)
SD CONSTITUCIONAL	0 (0%)	3 (1,09%)
CRIBADO	3 (17,65%)	17 (6,20%)
PRUEBAS DE IMAGEN COMPATIBLES	0 (0%)	32 (11,68%)
<b>TIPO CARCINOMA</b>		
CRIBIFORME	0 (0%)	26 (9,49%)
CONVENCIONAL	11 (64,71%)	171 (62,39%)
MUCINOSO	0 (0%)	23 (8,39%)
SERRADO	4 (23,53%)	40 (14,57%)
CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO	0 (0%)	1 (0,37%)
CARCINOMA EPIDERMOIDE	0 (0%)	1 (0,37%)
INDIFERENCIADO	0 (0%)	6 (2,21%)
MSI-H (Inestabilidad microsátélites)	2 (11,76%)	6 (2,21%)
<b>PREPARACIÓN</b>		

OPTIMA	5 (29,41%)	97 (35,40%)
SUBOPTIMA	7 (41,18%)	56 (20,44%)
NO REFERIDA EN INFORME	5 (29,41%)	121 (44,16%)
<b>INTUBACIÓN CECAL</b>		
SI	10 (58,82%)	149 (54,38%)
NO	7 (41,18%)	124 (45,26%)
NO REFERIDO	0 (0%)	1 (0,36%)
<b>TDP COLONOSCOPIA INDICE (CUARTIL)</b>		
Q1	6 (35,29%)	68 (24,82%)
Q2	4 (23,53%)	33 (12,04%)
Q3	2 (11,77%)	64 (23,36%)
Q4	5 (29,41%)	107 (39,05%)
ENDOSCOPISTA NO REFERIDO	0 (0%)	2 (0,73%)
<b>DIVERTICULOSIS</b>		
SI	3 (17,65%)	36 (13,14%)
NO	14 (82,35%)	237 (86,50%)
NO REFERIDO EN INFORME	0 (0%)	1 (0,36%)
<b>COMORBILIDAD</b>		
CARDIOPATÍA/ NEUMOPATÍA	3 (17,65%)	55 (20,08%)
NEFROPATÍA	1 (5,88%)	1 (0,36%)
AMBAS (CARDIO/NEUMO/NEFRO)	0 (0%)	2 (0,73%)
SIN PATOLOGÍA CRÓNICA	13 (76,47%)	204 (74,45%)
OTRAS	0 (0%)	12 (4,38%)
<b>ESTADIO TUMORAL</b>		
E I-II	9 (52,94%)	152 (55,47%)
E III-IV	8 (47,06%)	121 (44,17%)
NO CONOCIDO	0 (0%)	1 (0,36%)

\*Continuación tabla 13.

Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas para estas características, entre los casos de CCR post-colonoscopy y los CCR esporádicos.

En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias significativas para ninguna de estas variables:

- Tipo histológico
- Estadio tumoral
- Preparación catártica
- Intubación cecal
- Comorbilidad asociada

### **INDICACIÓN DE LA COLONOSCOPIA ÍNDICE:**

La indicación más frecuente de la colonoscopia índice fue la “rectorragia”, en un 37.46 %. En segundo lugar, se indicó por anemia en un 28.52 % de los casos de CCR totales en el periodo de estudio.

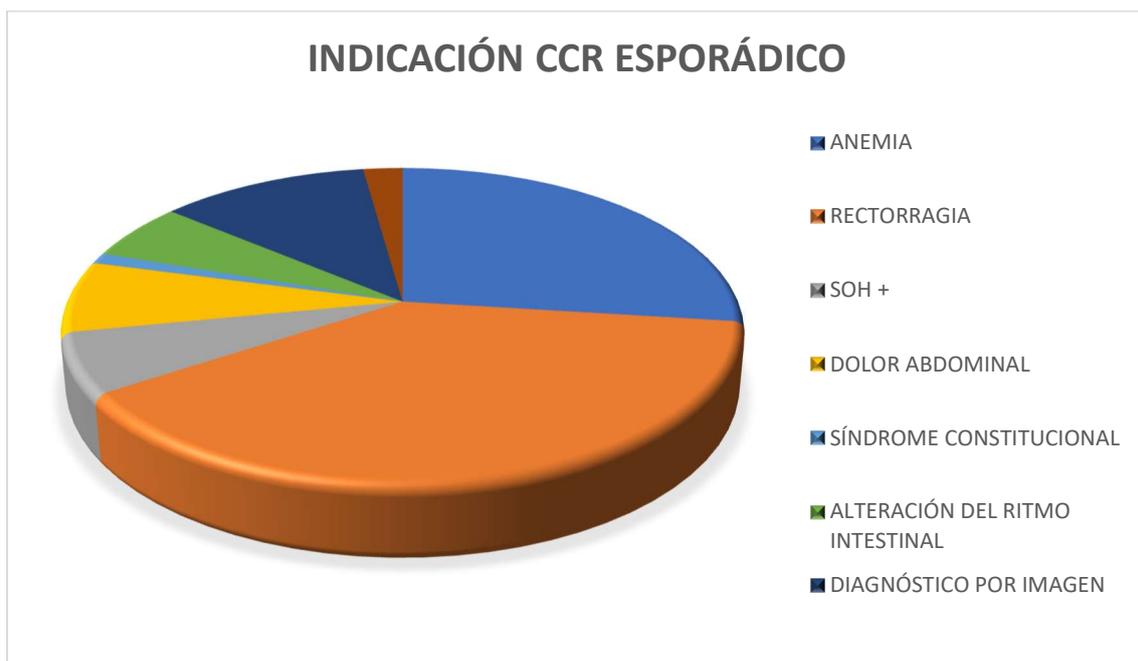
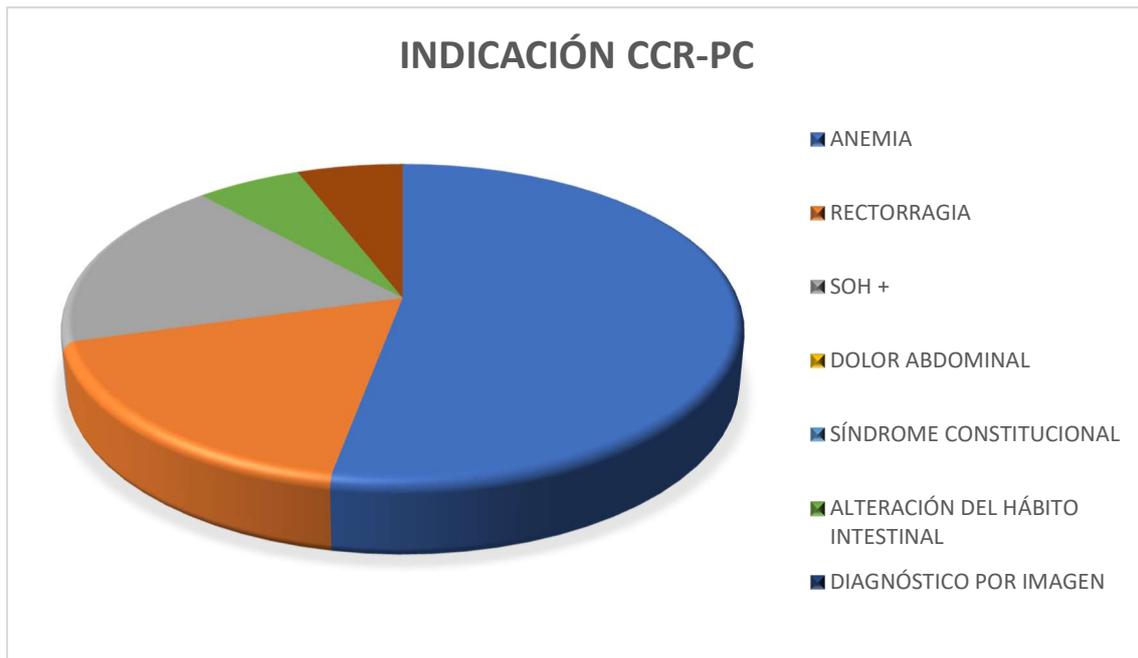
Sin embargo, en el caso del CCR post-colonoscopia, la indicación más frecuente de colonoscopia índice es la “anemia” en un 52.94 % de estos y, en segundo lugar, la “rectorragia” en un 17.65 %.

En el caso del CCR esporádico, la indicación más frecuente es la “rectorragia” (38.69 %) y en segundo lugar la “anemia” (27.01 %).

Se observaron diferencias entre ambos grupos (CCR post-colonoscopia vs CCR esporádico), con una tendencia a la significación estadística, pero sin alcanzar un valor de  $p < 0.05$ . Es decir, que si agrupamos las variables o

aumentamos el número de casos es probable obtener diferencias estadísticamente significativas.

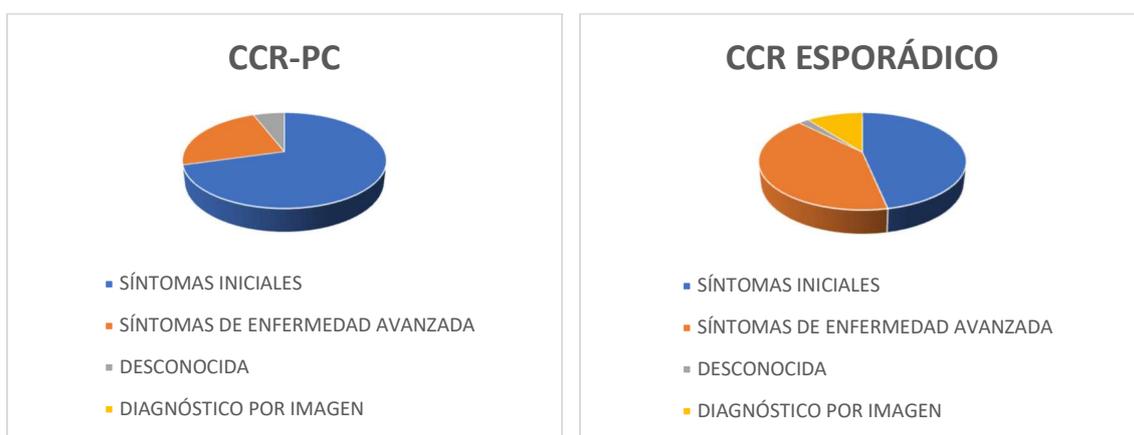
**Figura 17.** Diferencias entre la indicación de la colonoscopia índice en CCR post-colonoscopy y CCR esporádico.



Se agruparon las indicaciones, en función de la sospecha de enfermedad neoplásica avanzada. De este modo, diferenciamos los casos en los que la indicación de la colonoscopia fue:

- Signos o síntomas iniciales: anemia, test de sangre oculta en heces positivo o dolor abdominal.
- Signos o síntomas de enfermedad avanzada: síndrome constitucional, rectorragia o alteración del ritmo intestinal.

**Figura 18.** Diferencias en la indicación de la colonoscopia índice en CCR post-colonoscopia y CCR esporádico tras agrupar los síntomas para el análisis estadístico.



De este modo, se observó que existían diferencias significativas ( $p < 0.025$ ) entre ambos grupos y que en el CCR post-colonoscopia, el estudio inicial comenzaba cuando los pacientes tenían manifestaciones de la enfermedad más leves o inespecíficas (Tabla 13).

Probablemente, si el diagnóstico de CCR post-colonoscopia se hubiera realizado durante la primera colonoscopia, el estadio tumoral hubiera sido “precoz”.

Pero este dato es sólo presumible y difícil de conocer con exactitud. Asumimos en base a los datos bibliográficos, que en un porcentaje elevado de CCR post-colonoscopia, la lesión no se identifica en la primera colonoscopia y, por tanto, desconocemos el estadiaje en ese momento.

**Tabla 13.** Distribución de la indicación en la colonoscopia índice en CCR post-colonoscopia y CCR esporádico.

INDICACIÓN COLONOSCOPIA ÍNDICE	CCR post-colonoscopia: nº absoluto (%)	CCR esporádico: nº absoluto (%)	
Anemia, TSOH +, dolor abdominal	12 (75)	143 (53.36)	p < 0.025
Rectorragia, síndrome constitucional, alteración del ritmo intestinal	4 (25)	125 (46.64)	

\*6 casos de CCR esporádico y 1 caso de CCR post-colonoscopia, sin información sobre la indicación de la colonoscopia (2.55%). No se tuvieron en cuenta para el análisis.

### LOCALIZACIÓN TUMORAL:

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a si el CCR post-colonoscopia era más frecuentemente proximal o distal.

Pero sí obtuvimos una clara significación estadística en cuanto a la frecuencia de tumores sincrónicos en este grupo ( $p < 0.0001$ ).

El porcentaje de CCR distal fue de un 47.05 % en el grupo de CCR post-colonoscopia y de 65.69 % en el de CCR esporádico. El porcentaje de CCR proximal fue de un 41.18 % en el grupo de CCR post-colonoscopia y del 33.94 % en el de CCR esporádico.

**Figura 19.** Localización del CCR al diagnóstico.



El 1 % de todos los casos de CCR fue sincrónico al diagnóstico. Entre los casos de CCR post-colonoscopia este valor fue del 11.8%. Frente a un 0.37% de los CCR esporádicos ( $p < 0.0001$ ).

<b>Tabla 14. LOCALIZACIÓN DE CCR</b>			
	<b>CCR POST-COLONOSCOPIA: n° absoluto (%)</b>	<b>CCR ESPORÁDICO: n° absoluto (%)</b>	<b>P</b>
<b>PROXIMAL</b>	7 (41,18)	93 (33,94)	NS
<b>DISTAL</b>	8 (47,05)	180 (5,69)	NS
<b>SINCRÓNICO (PROXIMAL-DISTAL)</b>	2 (11,77)	1 (0,37)	< 0.0001

\*NS = No significativo

**Tabla 15: Características del CCR sincrónico al diagnóstico en el área II entre el 1 de enero de 2012 y 31 de diciembre de 2014.**

<b>CASO</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD</b>	<b>CCR-PC</b>	<b>HISTOLOGÍA</b>	<b>PREPARACION</b>	<b>INTUBACIÓN CECAL*</b>	<b>TDA (%)</b>	<b>ESTADIO</b>	<b>INDICACIÓN</b>
1	VARON	65	SI	SERRADO	OPTIMA	SI	44.13	3	ALTERACIÓN RITMO INTESTINAL
2	VARON	83	SI	CONVENCIONAL	SUBOPTIMA	NO	22.39	2	ANEMIA
3	VARON	79	NO	CONVENCIONAL	OPTIMA	NO	20.66	3	RECTORRAGIA

\*Referida a la colonoscopia índice.

## **PREPARACIÓN CATÁRTICA**

La clasificación utilizada para referir en el informe endoscópico la calidad de la preparación catártica, se encuentra estandarizada en nuestra unidad de endoscopia:

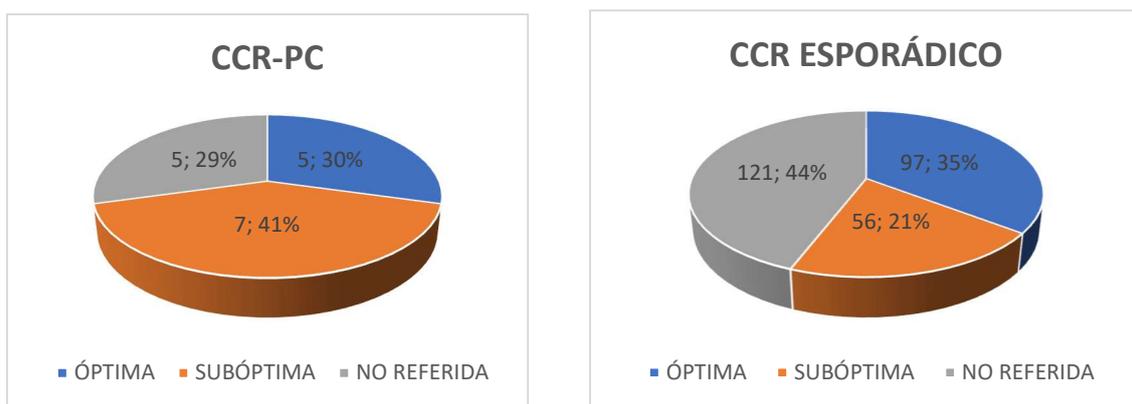
- Óptima: se visualiza de forma correcta más del 90% de la mucosa colónica y no es necesario acortar el periodo de seguimiento.
- Subóptima: no es posible visualizar más del 90% de la mucosa colónica y el endoscopista considera que es recomendable acortar los plazos de seguimiento.

En el caso del CCR esporádico, el 35 % de los casos la calidad de la preparación catártica se clasificó como óptima. Siendo de un 30 % en el caso del CCR post-colonoscopia. El 21 % de los casos de CCR esporádico fue clasificado como “subóptima”, destacando aquí que hasta el 41 % de los CCR post-colonoscopia presentó una calidad de preparación catártica subóptima.

En el caso del CCR post-colonoscopia un 29 % de los casos no hacen referencia a la preparación catártica. Siendo, en el caso del CCR esporádico, de hasta el 44 %.

En cuanto a los resultados obtenidos, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los CCR esporádicos y los casos de CCR post-colonoscopia.

**Figura 20.**



Hay que destacar que en un 43.29% de casos de CCR en total, no se recoge el grado de calidad de la preparación en el informe endoscópico. Aunque este dato incumple uno de los principales estándares de calidad del informe endoscópico, se describen todos los segmentos explorados, no se hace referencia a la presencia de residuos que dificulten la visión endoscópica y tampoco que deba acortarse el intervalo de seguimiento.

## **INTUBACIÓN CECAL**

El porcentaje de exploraciones “completas”, es otro de los estándares de calidad en colonoscopia y debe ser conocido por las distintas unidades de endoscopia digestiva. El indicador que determina que una colonoscopia es completa, es la intubación cecal.

Sin embargo, en nuestro estudio, no ofrece información adicional sobre la calidad científico-técnica de ésta, ya que la población a estudio presenta cáncer

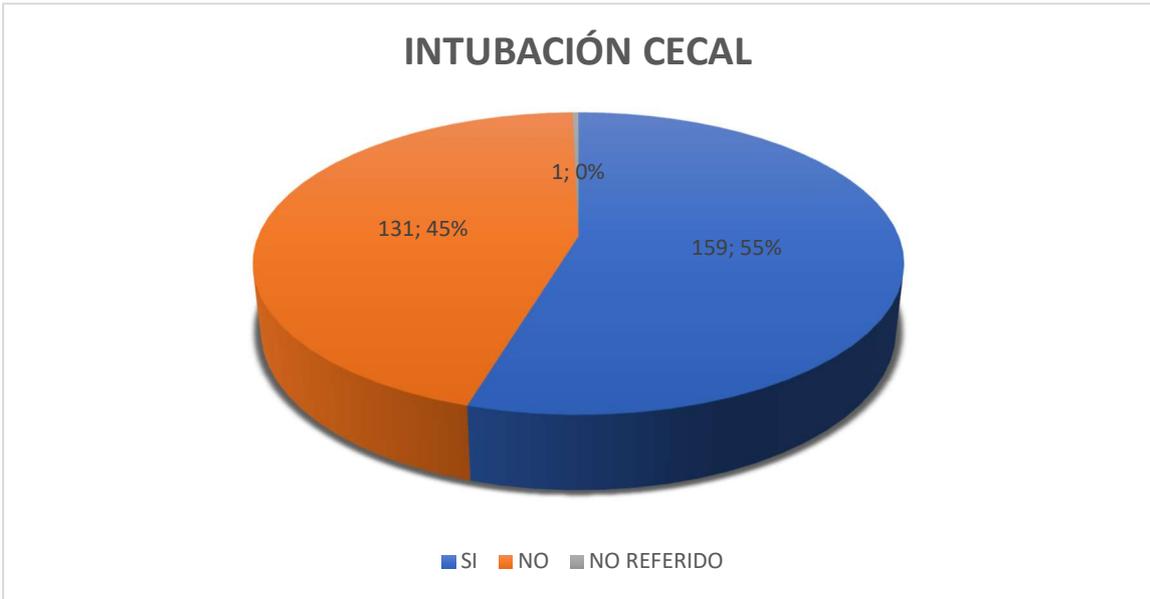
colorrectal. En muchos de los casos de CCR esporádico, la lesión es estenosante y no permite el paso del endoscopio.

Sin embargo, sí es relevante para el grupo de CCR post-colonoscopia en el que no existe una estenosis maligna en la colonoscopia índice. En estos casos, la tasa de intubación cecal debería ser similar a la tasa de intubación cecal global de la Unidad de Endoscopia.

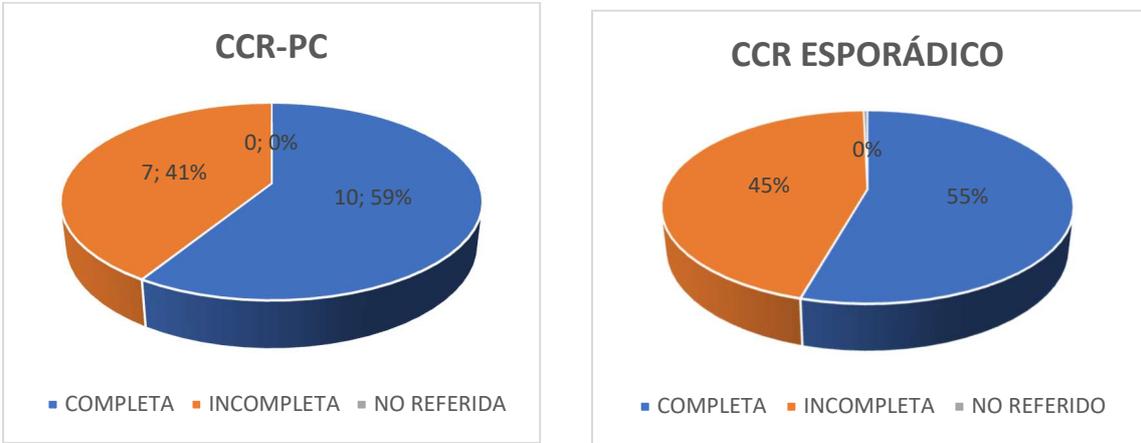
En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

De los 17 casos de CCR post-colonoscopia, no se alcanzó el polo cecal en 7 de ellos. El segmento en el que se encontró posteriormente la lesión neoplásica sí había sido explorado en la colonoscopia índice en 4 de éstos, localizándose en colon distal. Por lo que en 3 casos hubo una exploración incompleta con una neoplasia de colon proximal no identificada en la colonoscopia índice por la “no examinación” de ese segmento.

Únicamente en un caso de CCR esporádico no se hizo referencia a si la exploración fue o no completa.



**Figura 21.** Gráfica que representa el número y porcentaje de exploraciones completas en la población con CCR a estudio.

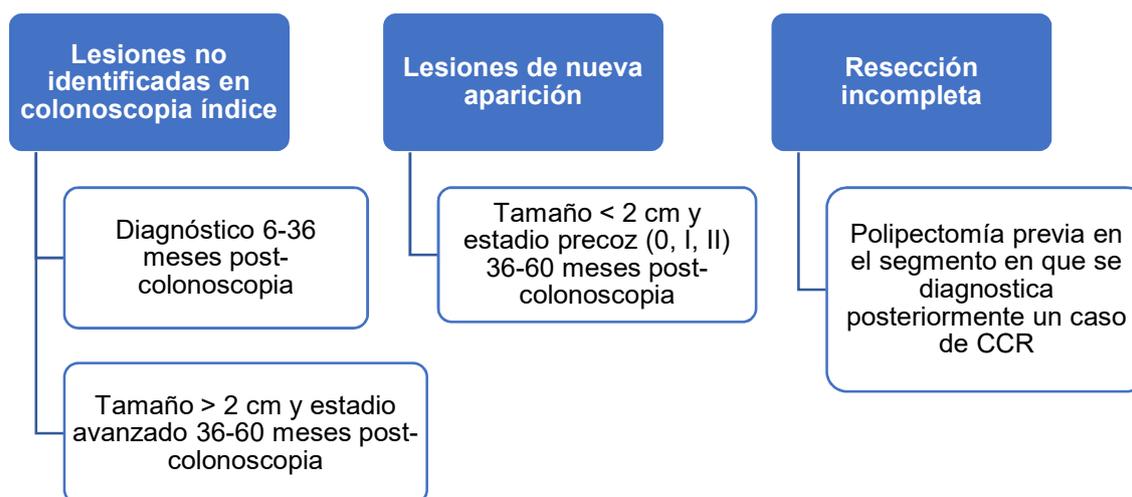


**Figura 22.** Representación gráfica de exploraciones completas e incompletas en el grupo de casos de CCR-PC (izquierda) y de CCR esporádico (derecha).

## CLASIFICACIÓN DEL CCR POST-COLONOSCOPIA SEGÚN EL ALGORITMO DE PABBY et al.

Como se ha explicado anteriormente, el algoritmo de Pabby et al. clasifica el CCR post-colonoscopia según su etiología, en base a unos criterios establecidos y que, hemos utilizado para categorizar los casos de CCR post-colonoscopia del área II del SMS (Figura 23):

Figura 23. Algoritmo de Pabby et al.



### 1. Lesiones no identificadas en colonoscopia índice (“missed lesions”):

- a. Cualquier tamaño o estadio, diagnosticado *en los 36 primeros meses* tras la colonoscopia índice ➡ **11 casos (64.71%)**

b. CCR avanzado  $\geq 2$ cm y estadio III/IV, diagnosticado más allá de los 36 primeros meses post-colonoscopia ➡ **1 caso (5.88%)**

**2. Resección incompleta de pólipos en colonoscopia índice ➡ 1 caso (5.88 %)**

**3. Lesiones de nueva aparición (“crecimiento acelerado”):** Aquellos cánceres que no cumplan las dos premisas descritas para las “missed lesions” y que se hayan diagnosticado posteriormente a los 36 meses post-colonoscopia con un máximo de 60 meses. Y sin adenoma previo en la misma localización ➡ **4 casos (23.53%).**

## **CAPACIDAD TÉCNICA DEL ENDOSCOPISTA Y SU INFLUENCIA EN LA APARICIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL POST-COLONOSCOPIA**

En nuestra Unidad de Endoscopia practican habitualmente colonoscopia diagnóstica y terapéutica catorce endoscopistas. Siendo cuatro de ellos, además, endoscopistas de cribado poblacional de CCR en el programa de cribado del área II del SMS.

A partir de los datos recogidos en el programa de captura endoscópica “Medical Explorer”, se calculó la Tasa de Detección de Pólipos de cada endoscopista según la fórmula definitoria:

$$\frac{\text{número de colonoscopias en las que se extirpa al menos un pólipo}}{\text{número total de colonoscopias realizadas}} \times 100$$

Siendo el valor mínimo de ésta 20.66 %, y el valor máximo 52.16 % ( $\mu = 32.78$ ;  $\delta = \pm 8.54$ ).

## **CORRELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE ADENOMAS Y LA TASA DE DETECCIÓN DE PÓLIPOS**

El estudio de la TDP contempla 12482 colonoscopias informatizadas, incluyendo cribado y diagnóstico. No se diferenciaron las colonoscopias de cribado y las de diagnóstico habitual, por ser complicado técnicamente realizar este proceso en el programa de captura. El periodo utilizado para el cálculo de la TDP se corresponde con el inicio de registro del formulario de “Medical Explorer”, en enero de 2011 hasta la finalización de la recogida de datos del estudio, en diciembre de 2014 (Tabla 16).

ENDOSCOPISTA	Nº colonoscopias 2011-2014	Nº colonoscopias con al menos 1 pólipo	TDP EN %
1*	2558	1129	44,13
2	1447	414	28,61
3*	577	301	52,16
4*	989	316	31,95
5	1112	338	30,39
6	565	198	35,04
7	594	206	34,68
8	331	98	29,6
9	292	69	23,63
10*	1286	410	31,78
11	695	177	25,46
12	784	162	20,66
13	304	82	26,97
14	948	209	22,39

\*Endoscopistas que practican colonoscopia de cribado.

**Tabla 16.** Relación de endoscopistas de la Unidad de Endoscopia Digestiva del área de salud II. Número absoluto de colonoscopias registradas en el programa de captura endoscópica para cada uno de ellos, número de colonoscopias con al menos un pólipo extirpado y Tasa de Detección de Pólipos individual expresada en porcentaje.

Como se ha explicado previamente en el apartado de Metodología, para facilitar el análisis de los datos y comprobar si influye la calidad técnica del endoscopista en la aparición del CCR post-colonoscopia, se dividió a los endoscopistas en cuartiles según su TDP (Tabla 17):

CUARTILES	VALORES DE TDP PARA CADA CUARTIL (%)
Q1	20.66-25.46
Q2	26.97-29.60
Q3	30.39-31.95
Q4	34.68-52.16

**Tabla 17.** Rango de valores de TDP de los endoscopistas para cada cuartil.

En la siguiente tabla (Tabla 18) se desglosan los endoscopistas agrupados por cuartiles:

**Tabla 18:** Endoscopistas del Área II del SMS ordenados por TDP y cuartil al que pertenecen.

Endoscopista	TDP (%)	CUARTILES
12	20,66	Q1
14	22,39	Q1
9	23,63	Q1
11	25,46	Q1
13	26,97	Q2
2	28,61	Q2
8	29,6	Q2
5	30,39	Q3
10*	31,78	Q3
4*	31,95	Q3
7	34,68	Q4
6	35,04	Q4

1*	44,13	Q4
3*	52,16	Q4

\*Endoscopistas que practican colonoscopia de cribado.

Para evaluar la correlación existente entre la TDP y la TDA, seleccionamos una muestra aleatoria de 60 colonoscopias (entre 4 y 5 colonoscopias por cada endoscopista). En 35 de éstas, se identificaron un total de 59 pólipos. De los cuales 51, fueron adenomas.

El análisis de regresión lineal se llevó a cabo con el programa informático SPSS v.22. obteniendo así, la ecuación de correlación que estima la TDA de cada endoscopista a partir de su TDP en nuestra unidad de endoscopia:

$$\text{TDA} = 0.858 * \text{TDP} + 0.092$$

El coeficiente de correlación de Pearson fue del **0.927**, con un valor de  $p < 0.01$ . De este dato se concluye, que la correlación de los endoscopistas en el diagnóstico de pólipos y que éste sea realmente un adenoma, es elevada. Además, podemos estimar la TDA de los endoscopistas, a partir de la TDP de cada uno de ellos.

#### **RELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE PÓLIPOS Y LA APARICIÓN DE CCR POST-COLONOSCOPIA:**

En la siguiente tabla (Tabla 19) se muestra el número de CCR post-colonoscopia, junto al número de CCR esporádico para cada grupo de endoscopistas.

Tabla 19. CCR -PC			
	SI	NO	TOTAL CCR (PC + ESP)
Q1	6	68	74
Q2	4	33	37
Q3	2	64	66
Q4	5	107	112
TOTAL	17	272*	289

\*2 casos de CCR esporádico en los que se desconoce el endoscopista que realizó la colonoscopia.

A continuación, se expone el porcentaje de CCR post-colonoscopia en cada grupo de endoscopistas teniendo en cuenta el total de CCR diagnosticado por cada uno de estos.

De este modo se puede comprobar que existe una mayor prevalencia de CCR post-colonoscopia en aquellos endoscopistas que poseen una menor TDP (Q1 y Q2) (Tabla 20). La comparación de los cuatro grupos no alcanza la significación estadística.

Tabla 20. CCR PC/CCR TOTAL (%)	
TDP	%
Q1	8,1
Q2	10,81
Q3	3,03
Q4	4,46

Para completar el estudio de la relación entre la calidad técnica dependiente del endoscopista (TDP) y la aparición de CCR post-colonoscopia, tendremos en cuenta los casos de CCR post-colonoscopia, que según el algoritmo de Pabby et al. se clasifican como lesiones no identificadas o resecciones incompletas:

Se excluyen en este punto, los casos de CCR post-colonoscopia que no se derivan de la técnica endoscópica, sino de vías de carcinogénesis aceleradas:

- Por definición son aquéllos **menores de 2 cm**, diagnosticados entre los **36 y 60 meses post-colonoscopia**, en estadio **0-I-II**.

Objetivamos que existen cuatro casos de CCR post-colonoscopia derivados de una carcinogénesis acelerada, y tres de éstos, pertenecen a la casuística de cáncer de intervalo de los endoscopistas con TDP en el cuartil 4.

Si excluimos estos cuatro casos del análisis y tenemos en cuenta únicamente los CCR-PC derivados de los déficits de la técnica endoscópica. Nos quedan 13 casos de CCR post-colonoscopia, consecuencia de lesiones no identificadas o parcialmente resecaadas. En este caso, sí hay diferencias estadísticamente significativas en la aparición de CCR post-colonoscopia.

Inicialmente, los cuatro grupos de endoscopistas por separado no presentan diferencias estadísticamente significativas, aunque sí obtenemos valores de p cercanos a 0.05 que orientan a una mayor prevalencia de CCR-PC en los grupos con menor TDP.

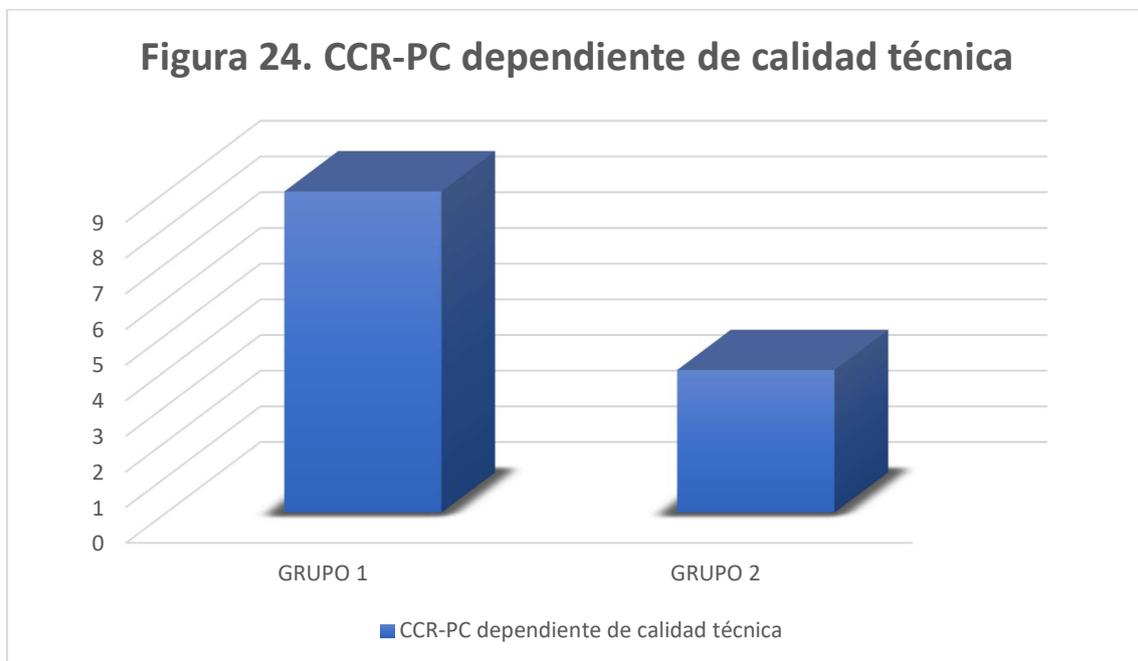
Agrupamos los cuartiles en dos grupos para mayor facilidad de análisis y para corroborar la observación del análisis previo:

Grupo 1: Q1-Q2: grupo de endoscopistas que presentan menor TDP.

Grupo 2: Q3-Q4: grupo de endoscopistas que poseen una TDP superior.

El grupo 1 presentó 9 casos de CCR post-colonoscopia (69.2%) frente a 4 casos del grupo 2 (30.8%).

Tras realizar el análisis estadístico de ambos grupos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor frecuencia de aparición de CCR post-colonoscopia en el grupo 1 (Q1-Q2),  $p < 0.02$ .



Así mismo, el grupo 1 fue capaz de diagnosticar el 37 % de los casos de CCR esporádico. Siendo el grupo 2 el que abarca un mayor número de CCR esporádico detectado con un 63% de casos. Posiblemente por mayor volumen de exploraciones y por mejor técnica endoscópica de los endoscopistas del grupo 2.

De las 12.482 colonoscopias a partir de las cuales calculamos la TDP de los endoscopistas en nuestra unidad, el 38.46% fueron realizadas por el grupo 1 y el 61.54% fueron realizadas por el grupo 2. Lo que demuestra que este último grupo de endoscopistas realizan más volumen de exploraciones.

## **CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL CCR POST-COLONOSCOPIA**

### **TIPO HISTOLÓGICO Y ESTADIO TUMORAL:**

El *tipo histológico* más frecuente en ambas poblaciones fue el *Adenocarcinoma Convencional*:

- 64.71% en el grupo de CCR post-colonoscopia (n=17)
- 62.39% en el grupo de CCR esporádico (n=274)

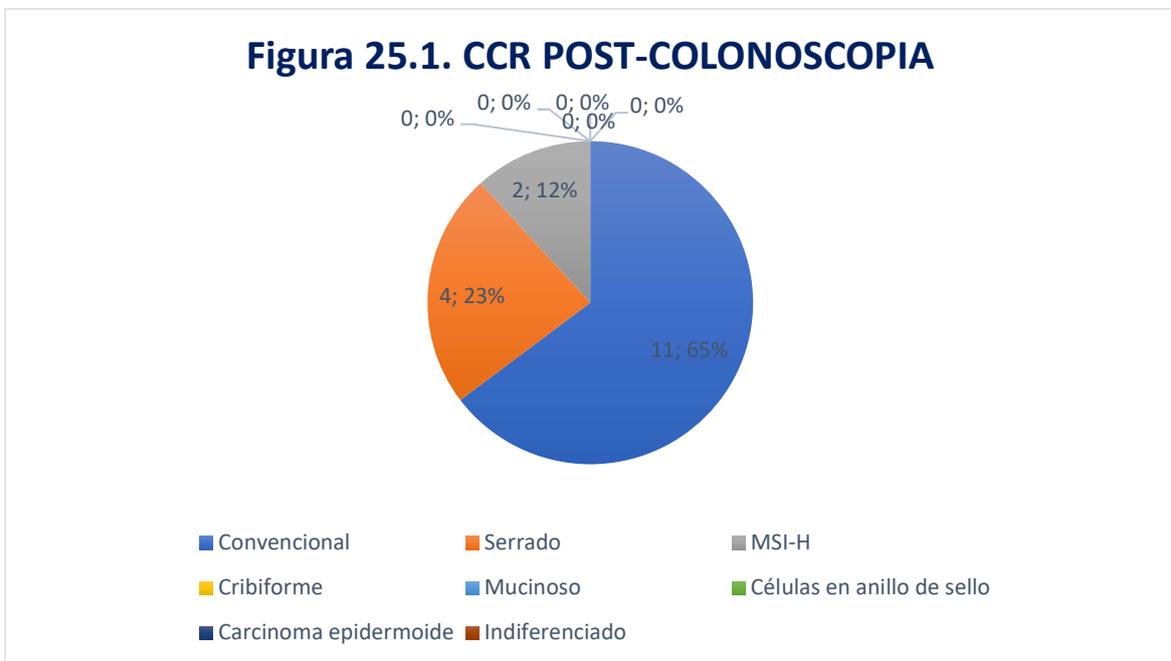
Seguido en frecuencia por el *Adenocarcinoma Serrado*:

- 23.53% en el grupo de CCR post-colonoscopia (n=17)
- 14.57% en el grupo de CCR esporádico (n=274)

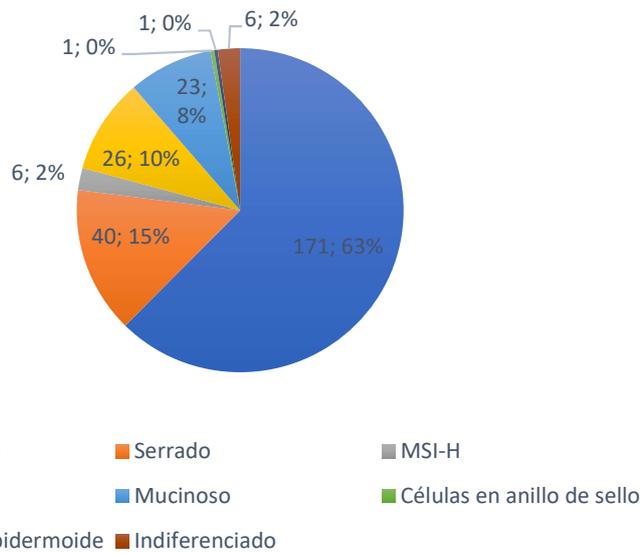
*Carcinoma con Inestabilidad de Microsatélites Alta (MSI-H):*

- 11.76% en el grupo de CCR post-colonoscopy (n=17)
- 2.21% En el grupo de CCR esporádico (n=274)

En la siguiente gráfica (Figura 25.1 y 25.2) se representan los distintos tipos de carcinoma colorrectal en el CCR post-colonoscopy y en el CCR esporádico:



**Figura 25.2. CCR ESPORÁDICO**



Las diferencias obtenidas para el tipo histológico no fueron estadísticamente significativas ( $P=0.78$ ).

El **estadio tumoral** según la clasificación TNM no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones. Se dividió para el análisis estadístico en:

- Estadio Precoz: Estadio 0, I y II:

CCR post-colonoscopia: 52.94%

CCR esporádico: 55.47%

- Estadio Avanzado: Estadio III y IV:

CCR post-colonoscopy: 47.06%

CCR esporádico: 44.53%

En la siguiente tabla (Tabla 21) se representa la distribución por estadios para el CCR post-colonoscopy (N=17) y el CCR esporádico (N=274):

**Tabla 21.**

Estadio tumoral	CCR post-colonoscopy	CCR esporádico
	Nº absoluto (%)	Nº absoluto (%)
Precoz (0, I, II)	9 (52,94%)	152 (55,47%)
Avanzado (III, IV)	8 (47,06%)	121 (44,17%)

### **CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS:**

Se examinaron, por un patólogo experto (JGS), los 17 casos de CCR post-colonoscopy y un grupo control de CCR esporádico (n=17) (CCR control) apareado con los casos de CCR post-colonoscopy por tipo histológico, localización, grado tumoral y estadio (según TNM).

El **tamaño** medio tumoral, valorado en la pieza quirúrgica, para el grupo de CCR post-colonoscopy fue 4.3 cm (Rango = 1-10). En caso del grupo control de CCR esporádico el tamaño medio fue 4.58 cm (Rango = 1-8) (Tabla 22).

**Tabla 22.**

<b>TAMAÑO</b> ( <i>P</i> = 0.77)	<b>CCR POST-COLONOSCOPIA</b> Nº absoluto (%)	<b>CCR CONTROL</b> Nº absoluto (%)
< 2 cm	3 (17.6)	2 (11.8)
2 – 4 cm	7 (41.2)	6 (35.3)
>4 cm	7 (41.2)	9 (52.9)

En cuanto a la distribución por **localización tumoral**, en la siguiente tabla (Tabla 23) se muestran ambos grupos (CCR post-colonoscopy y CCR control). También resulta homogénea tras aparear el grupo control con los casos de CCR post-colonoscopy:

**Tabla 23.**

<b>LOCALIZACIÓN</b> ( <i>P</i> = 0.7)	<b>CCR POST-COLONOSCOPIA</b> Nº absoluto (%)	<b>CCR CONTROL</b> Nº absoluto (%)
PROXIMAL	7 (41.18)	9 (52.94)
DISTAL	4 (23.53)	5 (29.41)
RECTO	4 (23.53)	3 (17.65)
SINCRÓNICOS*	2 (11.76)	0 (0)

\*Se analizaron las características histológicas del CCR proximal ya que el distal fue extirpado endoscópicamente y se corresponde con E0 (PTIS).

El **estadio tumoral** se clasificó según el TNM en E-0 (PTIS), E-I, E-II, E-III y E-IV (Tabla 24).

**Tabla 24.**

ESTADIO TUMORAL (P = 0.94)	CCR POST-COLONOSCOPIA Nº absoluto (%)	CCR CONTROL Nº absoluto (%)
0	2 (11.8)	1 (5.9)
I	4 (23.5)	3 (17.6)
II	3 (17.6)	3 (17.6)
III	7 (41.2)	9 (53)
IV	1 (5.9)	1 (5.9)

El 100% de los casos de nuestra muestra eran de *bajo grado* (LG).

El tipo histológico de los casos de CCR post-colonoscopy en nuestro estudio fue: 2 casos MSI-H, 11 casos adenocarcinoma convencional (C) y 4 casos adenocarcinoma serrado (CS). Se demuestra estadísticamente que fue un criterio de emparejamiento principal ( $P = 1$ ) (Tabla 25).

**Tabla 25.**

TIPO HISTOLÓGICO (P = 1)	CCR POST-COLONOSCOPIA Nº absoluto (%)	CCR CONTROL Nº absoluto (%)
MSI-H	2 (11.8)	2 (11.8)
CONVENCIONAL	11 (64.7)	11 (64.7)
SERRADO	4 (23.5)	4 (23.5)

El aspecto macroscópico de la pieza tumoral se corresponde con un criterio de emparejamiento secundario ( $P = 0.69$ ) (Tabla 26).

**Tabla 26.**

MORFOLOGÍA ( $P=0.69$ )	CCR POST-COLONOSCOPIA Nº absoluto (%)	CCR CONTROL Nº absoluto (%)
PLANA/ULCERADA	12 (70.6)	13 (76.5)
POLIPO/MASA	5 (29.4)	4 (23.5)

El sexo y la edad se tuvieron en cuenta como criterios secundarios de emparejamiento en la selección del grupo control (Tabla 27.1 y 27.2).

**Tabla 27.1.**

SEXO ( $P=1$ )	CCR POST-COLONOSCOPIA Nº absoluto (%)	CCR CONTROL Nº absoluto (%)
MUJERES	10 (58.8)	10 (58.8)
HOMBRES	7 (41.2)	7 (41.2)

**Tabla 27.2.**

EDAD ( $P=0.03$ )	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	MEDIANA (Rango)
CCR POST-COLONOSCOPIA	74.71	+/- 7.02	76 (65-84)
CCR CONTROL	67.82	+/- 10.47	69 (52-83)

Las diferencias encontradas en la edad de ambos grupos se explican por las diferencias en la desviación típica:

- El rango de edad en CCR esporádico fue 52-83 años.
- El rango de edad en el grupo control de CCR post-colonoscopía fue 65-84 años.

En la siguiente tabla (Tabla 28) se exponen las características histopatológicas analizadas en ambos grupos (CCR post-colonoscopía y grupo control de CCR esporádico). También se muestra la significación estadística de las distintas variables al comparar ambos grupos.

#### ***PRESENCIA DE MOCO:***

Se identificó la presencia de moco extracelular en 5 casos de CCR post-colonoscopía (29.41%) y en 10 casos (58.82%) del grupo control (CCR esporádico). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $P = 0.71$ ). En ningún caso de CCR post-colonoscopía superó el 50 % del componente tumoral.

**Tabla 28\*. Grupos apareados por estadio tumoral, localización, grado tumoral y tipo histológico**

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS**	CCR-PC (n=17)	CCR-CONTROL (n=17)	Significación estadística	
	‡Nº absoluto (%)	Nº absoluto (%)	Diferencias entre ambos grupos	(P)
MOCO PRESENTE	5 (29,41)	10 (58,82)	NS	0.71
MUCINOSO (moco > 50%)	0 (0)	2 (11,76)	NS	
NECROSIS TUMORAL	7 (41,17)	7 (41,17)	NS	1
TILS	3 (17,65)	2 (11,76)	NS	0.62
L	7 (41,17)	5 (29,41)	NS	0.47
V	1 (5,88)	3 (17,65)	NS	0.63
PN	3 (17,65)	4 (23,53)	NS	0.67
GT > 10	5 (29,41)	3 (17,65)	NS	0.28
PCT				
PCT (EXP)	8 (47,06)	10 (58,83)	NS	0.49
PCT (INF)	9 (52,94)	7 (41,17)		
EED	5 (29,41)	2 (11,76)	NS	0.2
INF INFLAM				
Alto grado	5 (29,41)	4 (23,53)	S	0.011
Bajo grado	12 (70,59)	6 (35,30)		
Ausente	0 (0)	7 (41,17)		
RESP CROHN	8 (47,06)	1 (5,88)	S	0.007

\*Las variables en azul representan las características determinantes de un mejor pronóstico. En amarillo, aquellas de peor pronóstico.

\*\*TILs = Linfocitos Intraepiteliales. L= Infiltración linfática. V= Infiltración vascular. PN= Infiltración perineural. GT= Gemación tumoral. PCT (EXP)= patrón de crecimiento tumoral expansivo. PCT (INF)= patrón de crecimiento tumoral infiltrativo. EED= extensión extratumoral discontinua. INF INFLAM= Infiltrado inflamatorio. RESP CROHN= Respuesta linfoide tipo Crohn.

‡ Los valores absolutos y porcentajes se calculan sobre n=17 en cada grupo.

### **INFILTRADO INFLAMATORIO:**

Todos los casos de CCR post-colonoscopia presentaron infiltrado inflamatorio de alto o bajo grado:

- Alto grado: 5 casos (29.41%)
- Bajo grado: 12 casos (70.59%)

En el caso del grupo control (CCR esporádico) no se observó infiltrado inflamatorio ni de alto ni de bajo grado en 7 casos (41.17%). Siendo éste de bajo grado en 6 casos (35.3%) y de alto grado en 4 de ellos (23.53%).

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ( $P = 0.011$ ).

#### ***RESPUESTA LINFOIDE TIPO CROHN:***

La respuesta linfoide tipo Crohn estaba presente en 8 casos (47.06%) de CCR post-colonoscopia y únicamente en 1 caso del grupo control (5.88%).

Las diferencias encontradas para ambos grupos, en cuanto a esta característica histológica, fueron estadísticamente significativas ( $P = 0.007$ ).

En el resto de las características histológicas (Tabla 28) las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ( $P > 0.05$ ).

## PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA DEL CCR POST-COLONOSCOPIA MEDIANTE ARRAYS

Se realizó el análisis de microarray génico en 6 casos de CCR post-colonoscopy y en 6 casos de CCR esporádico emparejados por sexo, edad, estadio tumoral y tipo histológico.

En el Anexo I se encuentra la relación completa de genes analizados y diferencialmente expresados por ambos grupos.

Se encuentran ordenados de menor a mayor valor de  $P$ . Es decir, de mayor a menor significación estadística en cuanto a su expresión diferencial en el grupo de CCR post-colonoscopy y el grupo de CCR control.

En la *Tabla 29* se muestran aquellos genes diferencialmente expresados en ambos grupos en los que se obtienen diferencias con un valor de  $P$  estadísticamente significativo.

En la columna denominada como "*Fold change*" se muestra el número de veces que se infra-expresa (signo -) o sobre-expresa (signo +) un determinado gen en el grupo de CCR post-colonoscopy (caso) en relación con el grupo control de CCR esporádico (control).

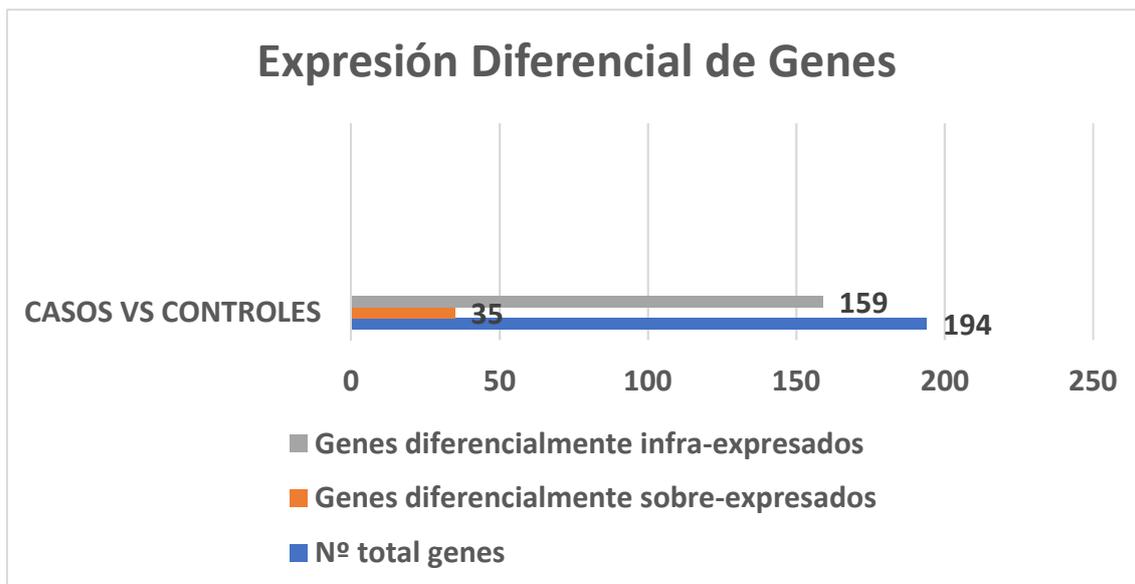
Los genes señalados en color verde son aquellos en los que se han encontrado diferencias de expresión génica estadísticamente significativas entre ambos grupos (CCR post-colonoscopia y CCR esporádico). Sin embargo, el valor ajustado de “*P*” para evitar el sesgo de *test múltiple* no dio valores estadísticamente significativos para ningún gen. Esto ocurre con frecuencia en aquellos estudios en los que se analizan múltiples genes o variables para un tamaño muestral pequeño.

Por este motivo, no es posible extraer conclusiones de las diferencias de expresión génica obtenidas de ambos grupos si no se realiza un estudio de validación.

#### RESUMEN DE GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS:

COMPARACIÓN	GRUPO 1 (CASOS)	GRUPO 2 (CONTROLES)	GENES SOBRE-EXPRESADOS*	GENES INFRA-EXPRESADOS*
CCR-PC VS CCR-esporádico	6 CCR-PC	6 CCR-esporádico	35	159

\*Referido al grupo de casos de CCR post-colonoscopia (CCR-PC)



**Tabla 29. RELACIÓN DE GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS CON VALOR DE P ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO\***

\* Valor ajustado de P para test múltiple (FDR P-val).

\*Sin ajuste de Test Múltiple (P-val)

CODIFICACIÓN GÉNICA	Media casos (log2)	Media control (log2)	Fold Change	P-val*	FDR P-val <sup>+</sup>	GEN
17049649	3,13	6,45	-9,99	7,57E-5	0,7242	MUC17
16984689	5,52	6,75	-2,34	0,0002	0,7242	ITGA2
16841689	3,65	2,5	2,22	0,0007	0,7242	LOC105371559
16702311	7,2	8,21	-2,01	0,0016	0,7242	ATP5C1
16921478	3,19	4,23	-2,06	0,0017	0,7242	ANKRD30BP2
17109706	5,79	6,95	-2,23	0,0019	0,7242	EIF1AX
16979917	4,47	6,28	-3,5	0,0021	0,7242	SLC7A11
16768309	5,22	6,37	-2,22	0,0023	0,7242	POC1B; POC1B-GALNT4; GALNT4
16778713	9,82	10,91	-2,13	0,0024	0,7242	TPT1
16713318	6,8	8,05	-2,38	0,0027	0,7242	
16769227	3,04	4,14	-2,14	0,0029	0,7242	NUP37
17121282	6,84	5,67	2,24	0,0032	0,7242	
16749511	6,47	7,57	-2,14	0,0035	0,7242	MRPS35
16850412	2,2	3,4	-2,3	0,0038	0,7242	
17017900	2,08	6,74	-25,35	0,0041	0,7242	HLA-DRB1; HLA-DRB6
17050591	6,26	7,28	-2,04	0,0042	0,7242	MET

17123026	2,82	4,11	-2,45	0,0045	0,7242	
16824470	7,77	8,79	-2,03	0,0046	0,7242	ARL6IP1
17121284	6,59	5,55	2,05	0,0049	0,7242	
16761726	5,91	6,94	-2,05	0,0049	0,7242	PLBD1
16836730	4,05	5,21	-2,24	0,0051	0,7242	
16842517	3,11	6,03	-7,56	0,0052	0,7242	NOS2
16927752	4,46	3,42	2,05	0,0053	0,7242	IGLV7-43
16906419	5,65	6,76	-2,16	0,0055	0,7242	SLC40A1
17053960	4,74	6,13	-2,61	0,0055	0,7242	LOC389602
17051965	5,03	6,25	-2,31	0,0056	0,7242	NUP205
16712757	8,29	6,65	3,11	0,006	0,7242	
16691121	4,8	6,17	-2,59	0,0063	0,7242	BCL2L15
16793877	5,4	6,87	-2,76	0,0065	0,7242	GPX2
17114723	3,89	2,88	2,02	0,0065	0,7242	SPANXC; SPANXD
17121296	5,59	7,26	-3,17	0,0065	0,7242	
17017885	1,57	5,57	-15,94	0,0067	0,7242	HLA-DRB5; HLA-DRB1
16725041	3,65	5,35	-3,25	0,0067	0,7242	FAM111B
16759202	6,59	7,77	-2,26	0,0069	0,7242	RAN
16698984	2,55	4,31	-3,39	0,0069	0,7242	NEK2
17086634	5,81	7,18	-2,58	0,0076	0,7242	CKS2
17121294	4,61	6,33	-3,29	0,0079	0,7242	
17064105	4,55	6,28	-3,32	0,008	0,7242	EZH2
16899086	4,96	5,99	-2,04	0,0084	0,7242	BOLA3
17085082	4,72	5,9	-2,26	0,0086	0,7242	ALDH1B1
16852812	2,75	4,25	-2,83	0,0086	0,7242	SERPINB5
17028690	3,72	5,22	-2,84	0,0089	0,7242	
16723614	6,33	7,62	-2,46	0,0093	0,7242	CD44
16985599	3,5	5,33	-3,56	0,0094	0,7242	CCNB1
16760814	2,72	4,29	-2,95	0,0094	0,7242	APOBEC1
16686271	4,4	6,73	-5,02	0,0095	0,7242	RNU5F-1
16816447	5,85	7,2	-2,56	0,0105	0,7242	TMC5
17083091	3,06	4,35	-2,45	0,0106	0,7242	
16961157	2,81	1,73	2,12	0,012	0,7242	
16760649	5,77	6,81	-2,05	0,0121	0,7242	PHB2
16761707	2,08	3,25	-2,24	0,0123	0,7242	GRIN2B
16906962	6,22	7,58	-2,58	0,0123	0,7242	HSPD1
16715133	6,77	7,83	-2,09	0,0123	0,7242	PPA1
17005396	4,19	5,21	-2,03	0,013	0,7242	GMNN
17102607	3,91	2,9	2,03	0,0134	0,7242	TSPAN7
17000485	8,5	9,55	-2,07	0,0136	0,7242	HSPA9
17094586	5,99	7,18	-2,28	0,0136	0,7242	
17076249	2,88	4,3	-2,69	0,0138	0,7242	LINC01605
17012379	4,06	5,1	-2,05	0,014	0,7242	CENPW
17002429	6,37	7,58	-2,31	0,0142	0,7242	ATP10B
17121404	4,18	2,83	2,54	0,0143	0,7242	

17083433	3,7	5,19	-2,8	0,0144	0,7242	IL33
17047965	3,67	4,98	-2,48	0,0148	0,7242	DBF4
16972167	4,3	2,86	2,71	0,015	0,7242	CPE
17046280	3,76	5	-2,37	0,015	0,7242	
16711797	5,33	6,34	-2,01	0,0151	0,7242	NUDT5
17113446	1,11	2,31	-2,29	0,0151	0,7242	
16847199	3,42	4,8	-2,6	0,0152	0,7242	
17044414	4,5	5,95	-2,74	0,0153	0,7242	NFE2L3
17007459	4,09	5,12	-2,04	0,0159	0,7242	KIFC1
17041352	4,09	5,12	-2,04	0,0159	0,7242	
17081027	4,05	5,25	-2,3	0,016	0,7242	CASC19
16979515	4,95	6,73	-3,44	0,0162	0,7242	CCNA2
16825097	5,28	6,3	-2,03	0,0163	0,7242	NDUFAB1
17020019	5,6	6,82	-2,33	0,0163	0,7242	MCM3
16837270	6,6	8	-2,64	0,017	0,7242	KPNA2
16785316	4,87	6,03	-2,23	0,0177	0,7242	MTHFD1
16673525	7,13	8,25	-2,17	0,018	0,7242	ATP1B1
16970754	7,04	5,49	2,92	0,018	0,7242	LOC105377429
17125762	3,75	4,84	-2,14	0,0181	0,7242	
16813270	6,43	7,69	-2,4	0,0181	0,7242	IDH2
16785483	4,86	5,96	-2,14	0,0181	0,7242	FUT8
17002237	5,57	4,44	2,18	0,0183	0,7242	
16754954	2,39	3,43	-2,05	0,0183	0,7242	
16798196	3,44	2,43	2,01	0,0185	0,7242	SNRPN; IPW
17068134	4,55	2,17	5,19	0,0187	0,7242	
16820537	5,56	6,62	-2,08	0,0188	0,7242	UTP4
17060412	4,75	6,2	-2,74	0,0191	0,7242	MCM7
16757324	5,74	6,81	-2,1	0,0196	0,7242	OAS1
17084904	3,47	5,3	-3,55	0,0196	0,7242	MELK
16743751	4,44	6,38	-3,83	0,0205	0,7242	MMP12
16823413	6,03	7,26	-2,35	0,0206	0,7242	TRAP1
16705159	2,77	4,66	-3,72	0,0207	0,7242	CDK1
17125034	5,01	6,06	-2,07	0,0207	0,7242	
16726790	3,64	4,83	-2,28	0,0213	0,7242	POLA2
16687847	3,56	4,61	-2,07	0,0215	0,7242	TACSTD2
17064939	4	5,42	-2,67	0,0221	0,7242	NCAPG2
16998850	3,35	2,28	2,09	0,0226	0,7242	EPB41L4A
16699051	6,75	7,78	-2,04	0,0226	0,7242	RPL21P28
16705551	5,01	6,29	-2,43	0,0233	0,7242	HKDC1
16870984	2,93	1,92	2	0,0241	0,7242	ZNF681
16798820	1,21	2,32	-2,16	0,0241	0,7242	
16669212	3,38	4,47	-2,13	0,0242	0,7242	TTF2
16762126	4,32	5,33	-2,02	0,0245	0,7242	LDHB
17109808	3,04	4,07	-2,04	0,0247	0,7242	APOO
17015084	6,7	7,75	-2,08	0,0248	0,7242	SERPINB1

16686472	7,27	8,46	-2,28	0,025	0,7242	PRDX1
17068296	2,91	4,19	-2,43	0,025	0,7242	IDO1
16846685	4,63	3,54	2,12	0,0251	0,7242	
16828886	2,88	4,54	-3,16	0,0251	0,7242	GINS2
16856168	2,16	3,2	-2,06	0,0256	0,7242	OR4F17
16819152	6,08	4,67	2,65	0,0262	0,7242	CES1P1
16774235	2,91	3,99	-2,11	0,0274	0,7242	SLC25A15; MIR621
16698023	4,34	5,73	-2,63	0,0276	0,7242	UBE2T
17026603	5,64	6,99	-2,54	0,0276	0,7242	
17021217	5,08	6,11	-2,04	0,0284	0,7242	ME1
16898175	5,55	6,57	-2,03	0,0287	0,7242	CCT4
16813342	4,68	6,25	-2,97	0,0291	0,7242	PRC1
16793999	6,24	7,33	-2,13	0,0299	0,7242	PLEK2
16733104	3,81	4,87	-2,08	0,0301	0,7242	CHEK1
16927749	3,63	2,26	2,59	0,0303	0,7242	IGLV1-44
16707221	3,65	5,22	-2,97	0,0305	0,7242	KIF20B
16924602	4	2,85	2,23	0,031	0,7242	ADAMTS1
17038967	4,66	6,02	-2,58	0,0312	0,7242	
17042222	4,83	3,61	2,32	0,0312	0,7242	
16904278	5,06	6,29	-2,35	0,0314	0,7242	DPP4
16804539	6,02	7,15	-2,18	0,0315	0,7242	ABHD2
16897056	6,16	7,46	-2,46	0,0315	0,7242	LRPPRC
16757969	7,08	8,15	-2,09	0,032	0,7242	MLEC
17002612	5,1	3,75	2,54	0,032	0,7242	SLIT3
17056248	2,44	3,46	-2,03	0,0323	0,7242	CPVL
17013507	4,28	6,38	-4,3	0,0327	0,7242	SAMD5
16664828	4,65	3,55	2,14	0,0332	0,7242	PODN
16784299	3,97	5,33	-2,57	0,0333	0,7242	CDKN3
17119106	2,41	3,74	-2,52	0,0334	0,7242	
16760048	3,87	5,08	-2,31	0,0334	0,7242	FOXM1
17036208	4,59	6,13	-2,91	0,0334	0,7242	
16775014	3,98	5,18	-2,3	0,0343	0,7242	CKAP2
16753964	6,15	7,16	-2,02	0,0346	0,7242	CCT2
16677425	4,51	6,05	-2,91	0,0348	0,7242	CENPF
17005868	8,41	9,79	-2,61	0,0349	0,7242	HIST1H4J; HIST1H4K
16800506	5,16	6,16	-2	0,0353	0,7242	SORD
17033925	4,67	6,16	-2,81	0,0364	0,7242	
16812738	5,01	3,91	2,13	0,0365	0,7242	HDGFRP3
17031469	4,69	6,14	-2,73	0,0377	0,7242	
16801557	3,69	5,28	-3,01	0,0378	0,7242	CCNB2
17123744	1,82	3,82	-4	0,0379	0,7242	
16887840	4,59	6,3	-3,26	0,0381	0,7242	CDCA7
16694357	8,91	7,84	2,11	0,0381	0,7242	SNORA80E
16798206	5,12	2,99	4,38	0,0382	0,7242	SNORD116-20; SNORD116@
17062945	5,8	7	-2,29	0,0382	0,7242	LINC-PINT

17076609	4,44	3,33	2,17	0,0386	0,7242	SFRP1
16686273	4,61	6,85	-4,73	0,0386	0,7242	RNU5D-1
17052530	3,86	5,8	-3,83	0,0386	0,7242	MGAM2
17085998	5	3,58	2,67	0,0388	0,7242	PCSK5
16888047	4,93	6,01	-2,12	0,0388	0,7242	AGPS
17052538	4,42	5,97	-2,92	0,0388	0,7242	MGAM2
17041552	4,51	5,98	-2,77	0,039	0,7242	
17048030	2,34	1,27	2,09	0,0391	0,7242	
16737783	5,87	6,87	-2	0,0393	0,7242	CKAP5
16824463	3,56	4,62	-2,09	0,0396	0,7242	RPS15A
16969229	2,68	3,69	-2,01	0,0401	0,7242	DAPP1
17052548	4,42	5,83	-2,66	0,0403	0,7242	MGAM2
17014798	5,52	4,41	2,15	0,0414	0,7242	SMOC2
16694617	3,72	5,38	-3,17	0,0415	0,7242	IQGAP3
16967031	5,98	7,07	-2,13	0,0416	0,7242	PAICS
16760195	2,95	4,2	-2,39	0,0416	0,7242	LOC101929549
16749036	2,49	4,38	-3,71	0,0417	0,7242	SLCO1B3
16697544	3,21	4,93	-3,31	0,0417	0,7242	ASPM
17110586	3,89	5,01	-2,17	0,0418	0,7242	SLC38A5
17045198	5,55	6,68	-2,19	0,0418	0,7242	ANLN
16967794	2,75	3,79	-2,05	0,0422	0,7242	CXCL1
16956792	4,73	2,95	3,45	0,0425	0,7242	ABI3BP
17120506	5,68	6,83	-2,22	0,0429	0,7242	
16769250	4,19	2,89	2,47	0,0439	0,7242	IGF1
16963674	4,45	3,16	2,44	0,0443	0,7242	ZNF141
17016494	8,43	9,84	-2,65	0,0454	0,7242	HIST1H4K; HIST1H4J
16698718	8,26	10,66	-5,26	0,0455	0,7242	PIGR
16810543	3,22	4,41	-2,28	0,0459	0,7242	KIAA0101
16804559	3,84	6,02	-4,52	0,0464	0,7242	FANCI
16707551	4,08	5,69	-3,06	0,0467	0,7242	CEP55
16799517	3,45	4,7	-2,37	0,0469	0,7242	KNSTRN
17112656	6,1	7,58	-2,8	0,0473	0,7242	NOX1
16844356	5,41	6,42	-2,02	0,0473	0,7242	TNS4
16734524	8,53	7,15	2,6	0,0475	0,7242	SNORA54
16706238	4,91	6,02	-2,17	0,0477	0,7242	ADK
16988801	8,29	9,59	-2,46	0,0478	0,7242	SLC12A2
16799637	2,52	3,56	-2,07	0,0479	0,7242	RAD51
16788616	7,03	5,8	2,35	0,0484	0,7242	SNORD114-1
16842281	5,23	6,45	-2,32	0,0493	0,7242	RPS2P46
16752834	3,02	4,09	-2,1	0,0494	0,7242	SHMT2
17050697	6,44	8,31	-3,65	0,0495	0,7242	CFTR
16679411	3,44	4,55	-2,16	0,0496	0,7242	EXO1
16757347	4,59	5,64	-2,07	0,0497	0,7242	OAS3; OAS2

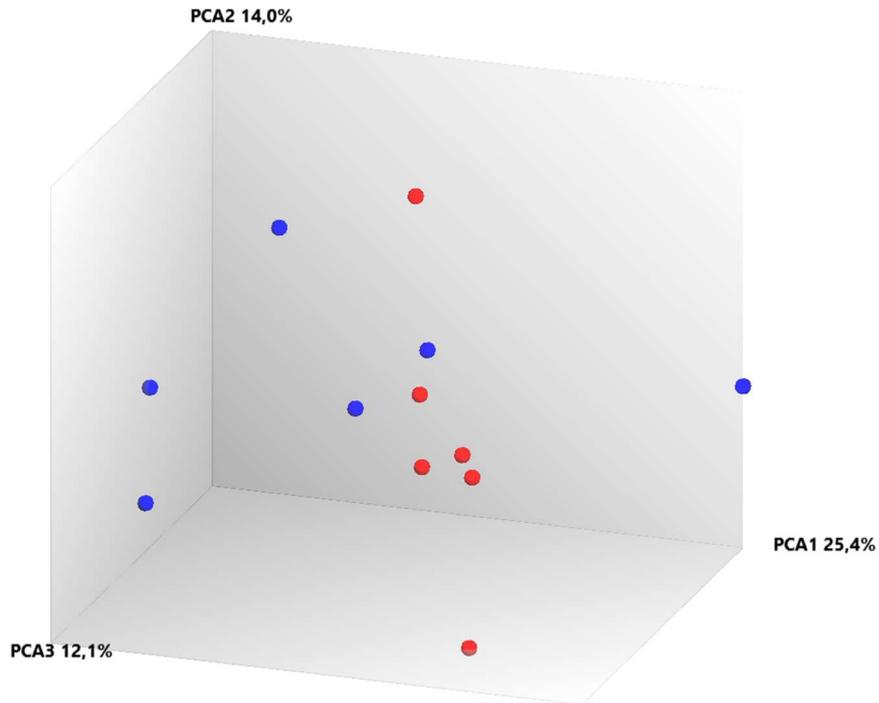
## REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

En las siguientes gráficas se muestran los perfiles de expresión génica del CCR post-colonoscopia y del CCR esporádico. Aunque no es posible extraer conclusiones debido al pequeño tamaño muestral, sí se puede observar la tendencia a la agrupación de casos de CCR post-colonoscopia y CCR esporádico en función de la similitud en su perfil de expresión génica.

### FIGURA A:

Gráfica correspondiente al Análisis de Componentes Principales (PCA) que muestra en tres ejes la localización de casos y controles en función de sus perfiles globales de expresión.

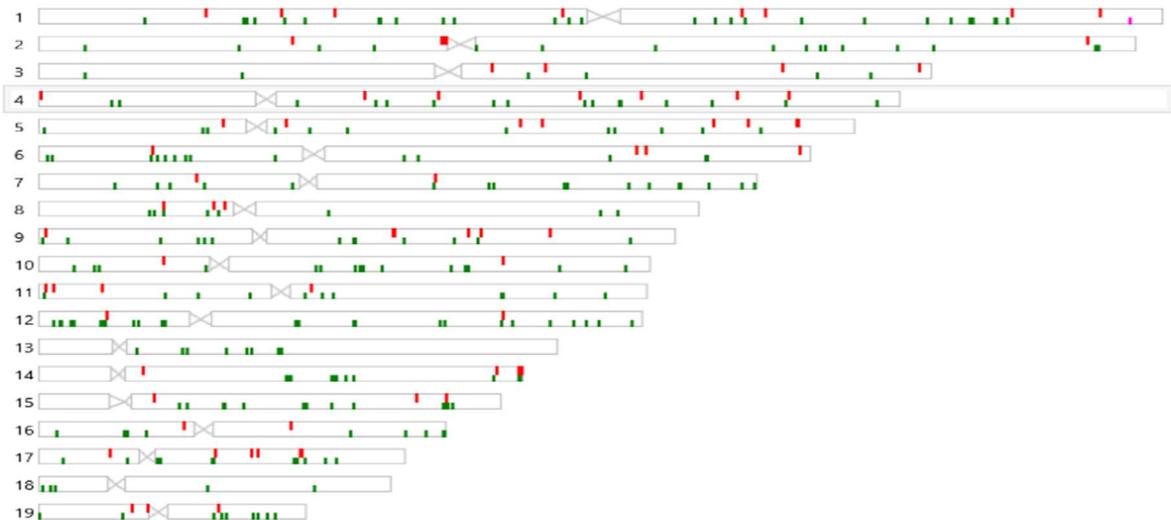
Nótese la agregación de casos (CCR post-colonoscopia) hacia los componentes PCA3/PCA2 y para controles (CCR esporádico) hacia la intersección PCA3/PCA1.



**FIGURA A:** \*PCA mapping 51.5% (CHP)

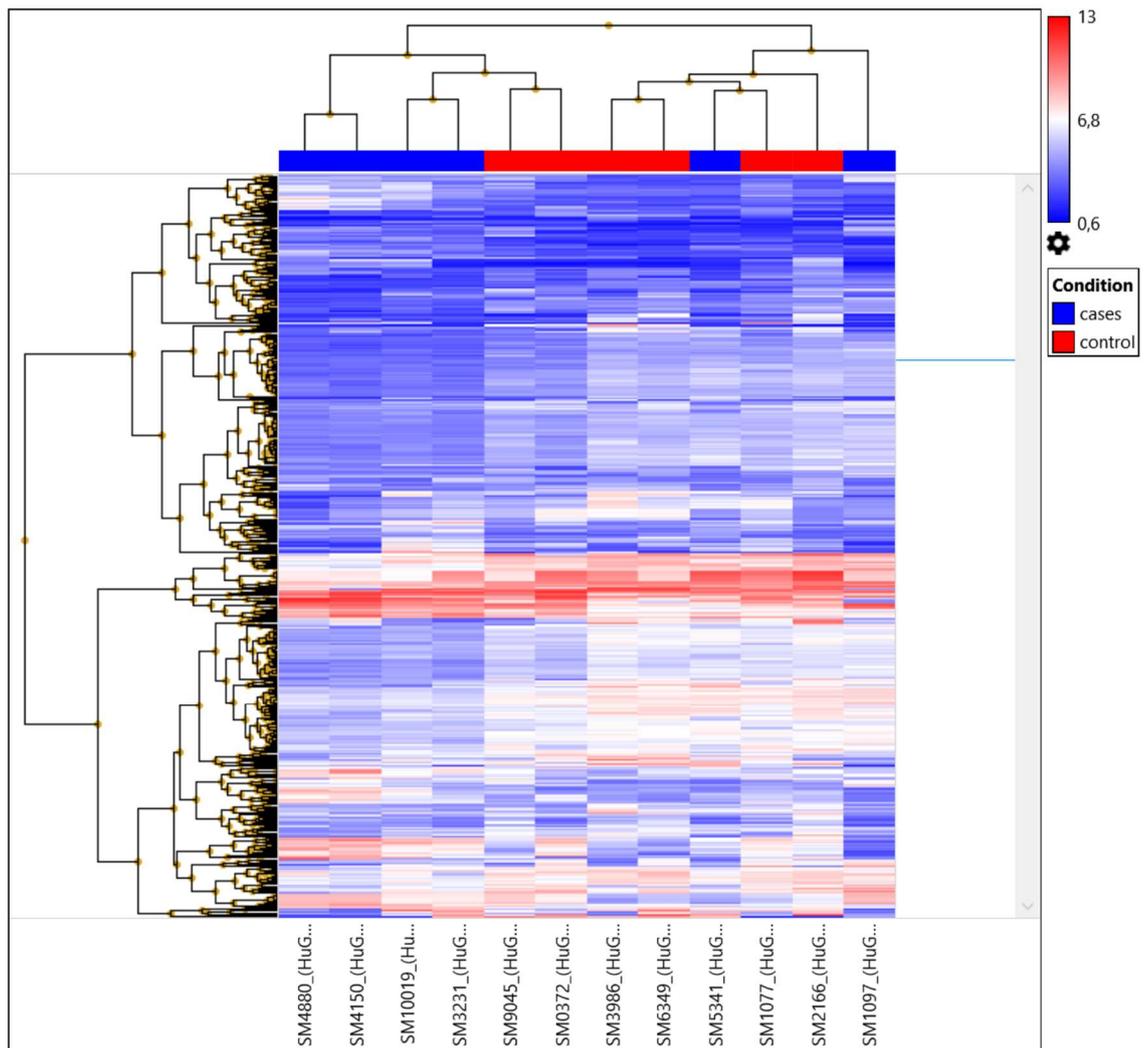
**FIGURA B:**

Localización cromosómica de los genes diferencialmente expresados entre los dos grupos de comparación.



**FIGURA C:**

Gráfica tipo “heatmap” del análisis jerárquico no supervisado en el que se observa la agregación, en función de sus perfiles de expresión génica, de los casos (CCR post-colonoscopy) hacia la izquierda de la gráfica mientras que los controles (CCR esporádico) tienden a agruparse a la derecha.



\*Cases = casos (CCR post-colonoscopy). Control = controles (CCR esporádico).

+ La numeración en la parte inferior de la gráfica se corresponde con la identificación numérica de cada caso de CCR en el análisis de perfiles de expresión génica.

## RELACIÓN DE FUNCIONES DIFERENCIALES DEL CCR POST-COLONOSCOPIA (ANEXO II)

En la Tabla 30 se muestran las funciones en las que participan los genes diferencialmente sobre-expresados o infra-expresados en el CCR post-colonoscopy con respecto al grupo control de CCR esporádico en las que se ha obtenido un valor de p estadísticamente significativo:

**Tabla 30.**

\*Abreviaturas: SE: número de genes sobreexpresados. GEN SE: lista de genes sobreexpresados. IE: número de genes infraexpresados. GEN IE: lista de genes infraexpresados. P: valor de p.

VÍA PATOGENICA	TOTAL	SE*	GEN SE*	IE*	GEN IE*	P
Retinoblastoma (RB)	19	1	MIR21	18	SKP2,CCNA2,MCM7,CDK1,PLK4,CCNB1,CCNB2,MCM6,TP2A,MCM3,RFC5,CHEK1,PCNA,TK,RRM2,TYMS,ANLN,CDC7	0.0000001
Alteración de Histonas	12	0		12	HIST1H3J,HIST2H3A,HIST2H3C,EZH2,HIST1H4C,HIST1H4J,HIST1H3G,HIST1H4K,HIST1H4L,HIST1H3F,HIST1H3I,HIST1H4D	0.0000001
Ciclo celular	14	0		14	BUB1,CCNA2,PCNA,CDK1,CCNB1,CCNB2,CDC7,CDC6,SKP2,PLK1,MCM3,MCM6,MCM7,MCM10	0.0000001
Replicación ADN	10	0		10	GMNN,MCM6,MCM3,MCM7,MCM10,RFC5,PCNA,CDC7,CD6,POLA2	0.0000001
Cáncer gástrico <i>Network1</i>	7	1	SMOC2	6	KIF15,CENPF,KIF20B,ECT2,TP2A,TPX2	0.0000001
Lesión de ADN y respuesta celular mediante vías reparadoras	9	0		9	RAD51,FANCI,PCNA,FANCA,BRCA2,EXO1,PLK1,FANCD2,FOXM1	0.0000002
Control de fase G1-S del ciclo celular	7	0		7	MCM3,MCM6,MCM7,POLA2,PCNA,CCNB1,CDK1	0.0000044
Kinesinas	5	0		5	KIF11,CENPE,KIF18A,KIF15,KIFC1	0.000714
Trans-sulfuración y metabolismo del carbono uno	4	0		4	PSAT1,SHMT2,TYMS,MTHFD1	0.000808
Cáncer gástrico <i>Network 2</i>	4	0		4	UBE2T,FANCI,TP2A,ATAD2	0.000914

Lesión del cordón espinal	7	2	SLIT3,MIR23B	5	NOS2,MMP12,CXCL1,CXCL10,CDK1	0.001159
Ruptura de doble cadena de ADN y respuesta celular mediante vías reparadoras	5	0		5	RAD51,EXO1,PCNA,BRCA2,FANCD2	0.001178
Respuesta reguladora del daño del ADN mediante miRNA	6	0		6	FANCD2,CCNB1,CHEK1,CDK1,CCNB2,RAD51	0.002301
Respuesta a daño del ADN	5	0		5	FANCD2,CCNB1,CHEK1,CCNB2,RAD51	0.002397
Vía de señalización del TGF-beta	7	0		7	CCNB2,CDK1,TRAP1,MET,MP12,MMP1,ITGA2	0.002627
Reparación del emparejamiento del ADN	2	0		2	PCNA,EXO1	0.006297
Metabolismo del carbono uno	3	0		3	MTHFD1,SHMT2,TYMS	0.006445
Vía patogénica del carcinoma renal de células claras	5	1	MIR21	4	ME1,PSAT1,SHMT2,LDHB	0.006887
Hepatitis C y carcinoma hepatocelular	4	0		4	MMP1,RRM2,CD44,NOS2	0.007684
miR de células musculares	13	4	ANPEP,MIR21,MIR23B,MIR27B	9	TYMS,MET,ITGA2,PLK1,PSAT1,SLC12A2,SLC38A5,POLA2,SLC7A11	0.008518
Metaloproteinasas de la matriz extracelular	3	0		3	MMP7,MMP12,MMP1	0.008581
Rechazo alógeno	5	1	C7	4	CXCL11,CXCL9,HLA-DRB1,HLA-DRB5	0.008676
Actividad de fluoropirimidina	3	0		3	TYMS,RRM2,PPAT	0.011085
Recombinación homóloga	2	0		2	RAD51,BRCA2	0.013160
Unión al ligando GPCR	2	1	NPSR1	1	FPR3	0.014231
Vía de receptor de vitamina D	7	3	STEAP4,EFNA5,SFRP1	4	HLA-DRB1,CYP2B6,S100A9,NOX1	0.014406
Diferenciación endodérmica	6	1	SFRP1	5	C1QBP,LRPPRC,WDHD1,NCAPG2,EZH2	0.014955
Vía patogénica de anemia de Fanconi	4	0		4	FANCA,UBE2T,FANCD2,FANCI	0.016297
Señalización del Interferón tipo II	3	0		3	OAS1,CXCL10,CXCL9	0.018414
Vía patogénica de señalización ATM	3	0		3	CDK1,RAD51,FANCD2	0.018414
Telofase y citocinesis de la mitosis	2	0		2	KIF23,PLK1	0.024680
Vitamina E	1	0		1	TTPA	0.027151
Metabolismo del carbono uno y vías relacionadas	3	0		3	GPX2,SHMT2,TYMS	0.029393
Metabolismo del Glutathion	2	1	ANPEP	1	GPX2	0.030105
genes de miR-diana del epitelio	10	3	MIR23B,MIR27B,MIR21	7	TYMS,MET,TRIP13,PLK1,PSAT1,SLC12A2,IQGAP3	0.031830
Deubiquitination	1	0		1	CDK1	0.034049

Degradación de colágeno	1	0		1	MMP12	0.034056
Metabolismo de glicina	1	0		1	SHMT2	0.040449
Vía del receptor nuclear Meta	9	1	SLC26A2	8	CYP2B6,ABHD2,TNS4,GPX2,SL C7A11,PRDX1,ME1,CDK1	0.045620

## **XI. DISCUSIÓN:**

El cáncer colorrectal es un problema de salud pública cuya incidencia ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Gracias a los programas de prevención y detección precoz de lesiones neoplásicas y preneoplásicas, la tendencia de éste en los últimos años es a la baja. Su mortalidad ha disminuido también en gran medida <sup>[19]</sup>.

La colonoscopia es la técnica de elección en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas del colon. Existen multitud de estudios que avalan su efecto protector en cuanto al riesgo de aparición de un CCR <sup>[3, 107]</sup>. Sin embargo, el porcentaje de casos de CCR detectados en un corto periodo de tiempo tras una colonoscopia normal no es despreciable, y oscila entre el 3.5 y 9% de todos los CCR diagnosticados <sup>[157]</sup>.

En los últimos años se ha destacado la importancia de estos casos denominados “cáncer colorrectal post-colonoscopia o de Intervalo”, debido a que la mayoría de ellos son evitables según los estudios <sup>[157, 161, 214]</sup>.

Como se ha expuesto en el presente trabajo y según la bibliografía, el CCR post-colonoscopia se clasifica según su etiología en:

- Lesiones no identificadas en colonoscopia índice.
- Lesiones preneoplásicas resecaadas de forma incompleta previamente.
- Lesiones de nueva aparición o de carcinogénesis acelerada.

En el caso de los dos primeros grupos, la aparición del CCR post-colonoscopia viene determinada por las condiciones de calidad científico-técnica en las que se realiza la endoscopia [12, 194, 215].

Aunque no es objeto de este estudio evaluar las condiciones de calidad en las que se llevaron a cabo los procedimientos endoscópicos, una de las ventajas que aporta es que todos los casos fueron realizados por el mismo grupo de endoscopistas en una única Unidad de Endoscopia Digestiva.

Esto aporta homogeneidad en los protocolos utilizados para la realización de la técnica. Desde la solicitud de la exploración por el facultativo responsable, hasta la información de resultados en la consulta. De esta forma, el cumplimiento de los indicadores de calidad “pre y post-procedimiento” es homogéneo.

Existen estudios multicéntricos en los que a la variabilidad intercentros, se añade la variabilidad en la especialidad médica del facultativo que practica la endoscopia. Sobre todo, en el caso de estudios observacionales americanos (Canadá y Estados Unidos) en los que la colonoscopia la llevan a cabo

Gastroenterólogos, Cirujanos, Médicos de Atención Primaria o Internistas [161, 165, 166].

En nuestro caso, la prevalencia global de CCR post-colonoscopy se encuentra dentro del intervalo aportado por los metanálisis publicados hasta la fecha, un 5.84% en el periodo de estudio desde 2012 a 2014. Es necesario investigar las causas que determinan la aparición del CCR post-colonoscopy para prevenir aquellos casos que sean evitables. Al mismo tiempo, es necesario poner en marcha las medidas de mejora y capacitación que sean necesarias para optimizar el rendimiento de la colonoscopy [216].

***IMPORTANCIA DE LA TASA DE CCR POST-COLONOSCOPIA.  
VARIABILIDAD EN EL TIEMPO. NECESIDAD DE REGISTRAR DATOS.***

Cuando hablamos de “sensibilidad” de un test, nos referimos a su capacidad para detectar un determinado parámetro o enfermedad.

Existen técnicas diagnósticas que dependen únicamente de factores tecnológicos. Deben revisarse o calibrarse periódicamente para que la medición de dichos parámetros no se modifique con el tiempo y no aumente el número de falsos negativos. Si dicho aparato se encuentra en adecuadas condiciones, asumiremos que su sensibilidad es constante.

En el caso de la colonoscopia, dicha capacidad diagnóstica o sensibilidad depende de factores humanos y tecnológicos. Por tanto, será imprescindible medir o registrar la “tasa de falsos negativos” para poder predecir el rendimiento de la técnica.

En la actualidad esta tasa es variable en el tiempo y, además, es “operador-dependiente”. Sin embargo, existen investigaciones en Bio-tecnología e Inteligencia Artificial cuyo objetivo es minimizar esta tasa de falsos negativos y que tienda a cero [217].

En los últimos años se ha criticado el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia, debido a la detección de CCR post-colonoscopia en un porcentaje no despreciable de casos. Del mismo modo, varios estudios de colonoscopia en tándem demuestran que más del 20% de adenomas inferiores a 5 mm pasan desapercibidos en una colonoscopia [163].

Por todo esto, si hablamos de calidad en colonoscopia, es necesario medirla. Existe una serie de indicadores de calidad bien establecidos. Las distintas sociedades científicas recomiendan su cumplimiento. Debiendo ser incluidos como datos recogidos en el informe endoscópico. Algunos de ellos, están relacionados directamente con la aparición de CCR post-colonoscopia o con la no identificación de adenomas avanzados [194].

La “tasa de CCR post-colonoscopy” no se contempla como indicador de calidad de la colonoscopia, sin embargo, ésta varía en función de algunos de los indicadores más importantes como la TDA, calidad de preparación catártica o intubación cecal [194, 218].

En la mayoría de las unidades de endoscopia digestiva, no se contemplan o no se conocen algunos de estos indicadores como la TDA. Además, el registro de la “tasa de CCR post-colonoscopy” es relativamente reciente y se ha reflejado en muy pocos estudios en la bibliografía [207].

Por tanto, no debemos hablar de calidad sin antes medirla. Conocer la capacidad que tiene la colonoscopia para detectar un caso de CCR en las distintas unidades de endoscopia es fundamental para medir la calidad de las exploraciones que se realizan. Gracias al registro de los indicadores de calidad relacionados con la aparición de CCR post-colonoscopy será posible llevar a cabo programas de mejora. Por otra parte, es útil conocer la probabilidad de falsos negativos en nuestro ámbito de práctica clínica para poder aportar la información al paciente de forma correcta y lo más completa posible en cuanto al procedimiento endoscópico.

Disponemos de programas informáticos, específicamente diseñados para el registro de informes endoscópicos con captura de imágenes y que facilitan el acceso a estos indicadores. De este modo, se puede explorar de forma dinámica

la calidad científico-técnica con la que se lleva a cabo la colonoscopia en cada unidad de endoscopia.

Gran parte de los datos recogidos para este estudio no se hubieran podido obtener, por falta de recursos humanos, sin la base de datos aportada por el programa de captura *Medical Explorer*®. Sin embargo, hay parámetros para los que se ha requerido un esfuerzo manual importante al no estar incluidos como filtros o ítems de la base de datos y que no se registran de forma rutinaria como la TDP o el recuento de CCR post-colonoscopia [219].

### ***DIFICULTADES METODOLÓGICAS EN EL ESTUDIO DEL CCR POST-COLONOSCOPIA***

El concepto de “*CCR de intervalo*” surge en el marco de la colonoscopia de cribado poblacional [8].

La implicación directa e indirecta de los servicios de Salud Pública en los programas de cribado poblacional hace posible el registro continuo de los casos de CCR. Fuera de estos programas de cribado, en España, el acceso a bases de datos poblacionales es complejo y no existe un seguimiento de los casos nuevos de CCR diagnosticados en la población general. Por este motivo, es difícil obtener tamaños muestrales amplios.

Tras la detección de CCR en pacientes con una colonoscopia reciente normal, surge la pregunta de si los intervalos de seguimiento propuestos son los adecuados.

En este momento, se plantean estudios prospectivos que parten de colonoscopias de cribado con base poblacional amplia. De este modo, se intenta identificar los casos de CCR que aparecen antes de la siguiente colonoscopia de seguimiento.

El largo periodo de tiempo necesario para llevar a cabo este tipo de estudios y la necesidad importante de recursos humanos hace que sean escasos los estudios prospectivos en este tema. La mayoría de los estudios publicados son retrospectivos.

El intento de analizar sus causas y prevenir la aparición de nuevos casos, pone de manifiesto la importancia de la calidad científico-técnica en la práctica diaria de la colonoscopia.

En los últimos años, el CCR que se diagnostica en un periodo corto de tiempo tras una colonoscopia negativa, ha traspasado la frontera de los programas de cribado y cobra especial importancia en la práctica endoscópica diaria durante los procedimientos diagnósticos en pacientes sintomáticos <sup>[214, 220]</sup>.

Según la bibliografía, el CCR post-colonoscopia derivado de lesiones que aparecen “de novo” corresponde, aproximadamente, al 25 %. Se relaciona con vías de carcinogénesis acelerada: vía serrada, fenotipo metilador CIMP-high, MSI-H. Sin embargo, los estudios moleculares del CCR post-colonoscopia son escasos debido a que dichas determinaciones no se realizan de forma rutinaria en las unidades de Anatomía Patológica <sup>[13]</sup>.

El diseño metodológico de este tipo de estudios es complejo debido sobre todo a la diversidad de definiciones utilizadas, hasta la fecha, para referirnos al CCR post-colonoscopia <sup>[207]</sup>.

Los estudios publicados se diferencian en los siguientes aspectos:

- *Intervalo de tiempo tras la colonoscopia índice en el que se considera la aparición de un CCR post-colonoscopia:* hay estudios que utilizan 36 meses post-colonoscopia, otros utilizan 60 meses. Algunos, incluso, no tienen límite temporal y utilizan el intervalo entre dos colonoscopias de seguimiento, que es de hasta 10 años en el caso del cribado poblacional de CCR. El modelo de Le Clerq, et al. es el único que incluye 60 meses post-colonoscopia.
- *Población de estudio:* criterios de exclusión más o menos restrictivos según el modelo utilizado. El modelo de Cooper, et al. es el más restrictivo. Excluye pacientes menores de 69 años, o aquellos que

presenten EIIC, historia personal de cáncer en cualquier localización, previo al diagnóstico de CCR y pacientes con colonoscopia previa incompleta. El modelo de Le Clerq, et al. es el más laxo, excluyendo únicamente el antecedente de EIIC y el de CCR hereditario.

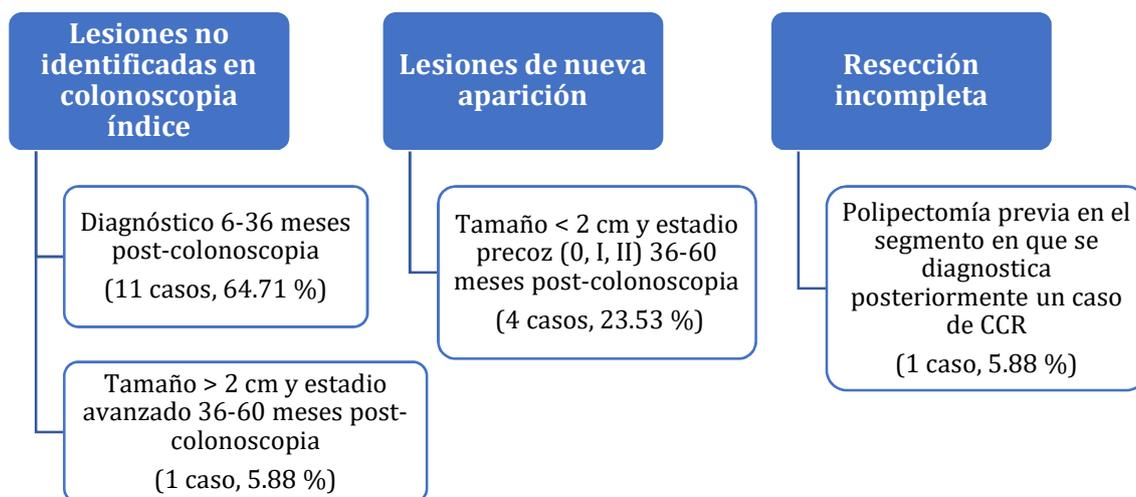
- *Dificultad para comparar estudios homogéneos:* Los metaanálisis disponibles en la bibliografía, comparan estudios con diferente metodología. Esto dificulta la extrapolación de sus conclusiones <sup>[161]</sup>. Los motivos principales son: escasez de estudios publicados, diferente metodología y población de estudio entre ellos, dificultad en la obtención de datos moleculares del CCR a partir de bases de datos poblacionales (difícil acceso a bancos de tumores de Anatomía Patológica), o tamaños muestrales pequeños.

En este estudio, el algoritmo utilizado para definir el CCR post-colonoscopia es el descrito por Pabby et al. que está basado en el modelo definitorio de Le Clerq <sup>[167]</sup>. Previamente, ha sido utilizado por otros autores en la bibliografía <sup>[160, 168]</sup>. El intervalo temporal utilizado para considerar un caso de CCR post-colonoscopia, son 6-60 meses tras una colonoscopia negativa. No discrimina entre colonoscopia de cribado o diagnóstica. Clasifica los casos de CCR post-colonoscopia según se detecte antes o después de 36 meses post-colonoscopia. En función del tamaño y estadio clínico al diagnóstico, separa este último en “lesión no identificada” o “de nueva aparición” <sup>[168]</sup>.

Este algoritmo trata de definir tanto las causas modificables, relacionadas con la calidad de la colonoscopia, como aquéllas que son intrínsecas a la biología molecular del CCR post-colonoscopia. De este modo, permite describir e incluir la práctica totalidad de los CCR post-colonoscopia detectados en población de riesgo intermedio-bajo. Excluyendo únicamente pacientes de alto riesgo de CCR durante el seguimiento.

Nos parece un gran avance para unificar criterios a la hora de diseñar estudios y poder extraer conclusiones de mayor evidencia científica.

En el siguiente esquema, se clasifican los casos identificados en nuestra población. En función del tamaño y del momento en el que se diagnostica cada caso, se intentan clasificar etiológicamente según el algoritmo de Pabby et al. al igual que lo hacen otros autores de la bibliografía <sup>[214]</sup>.



Los porcentajes de cada grupo se aproximan a los proporcionados por revisiones sistemáticas de la bibliografía <sup>[161]</sup>, sin embargo, son diferentes a los resultados proporcionados por estudios retrospectivos similares metodológicamente al nuestro <sup>[214]</sup>. Quizá la diferencia se encuentra en un sesgo de clasificación en el que Ruiz-Rebollo et al. no son tan rigurosos con el tamaño de las lesiones al considerarlas como “missed lesions” o de nueva aparición, y en nuestro caso hemos sido más estrictos al ceñirnos a los criterios de clasificación del algoritmo de Pabby et al. de forma estricta.

## **XI.1. APROXIMACIÓN A LAS CAUSAS DEL CCR POST-COLONOSCOPIA EN EL ÁREA II DEL SERVICIO MURCIANO DE SALUD**

La heterogeneidad en la metodología utilizada por los distintos estudios dificulta la extrapolación de las conclusiones, así como la comparación de resultados [5, 13, 29, 165-167, 204, 214, 220, 221].

### ***CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CCR POST-COLONOSCOPIA:***

En líneas generales, el CCR post-colonoscopy ocurre con más frecuencia en mujeres, pacientes de edad avanzada con diverticulosis, y se localiza en colon proximal [165].

La morfología plana de las lesiones preneoplásicas, la calidad de la preparación catártica, la tasa de intubación cecal y la TDA del endoscopista son factores que influyen en los déficits científico-técnicos que aumentan la incidencia del cáncer de intervalo.

La vía serrada de la carcinogénesis, el fenotipo metilador (CIMP-H) y la inestabilidad de microsatélites (MSI-H), son aspectos moleculares que debemos tener en cuenta como un factor de riesgo para la aparición de “lesiones de intervalo”.

En nuestro estudio el CCR post-colonoscopy es más frecuente en varones y se localiza con más frecuencia en colon distal. La mayoría de los estudios de la bibliografía demuestran una mayor frecuencia de CCR post-colonoscopy en mujeres y colon proximal [29, 165-167, 204].

Hay estudios que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo en ambos grupos [5, 13, 214, 220]. Al igual que en nuestro caso. Sin embargo, podemos observar que el porcentaje de mujeres aumenta de un 36.1% en el grupo de CCR esporádico a un 41.18 % en el grupo de CCR post-colonoscopy, como también ocurre en algunos de los estudios citados previamente [13, 214, 220]. Aunque estadísticamente no se encuentran diferencias significativas en cuanto al sexo, entre el grupo de CCR esporádico y el grupo de CCR post-colonoscopy, podemos decir que el porcentaje de mujeres aumenta en el CCR post-colonoscopy dentro de una población determinada.

A pesar del predominio de CCR post-colonoscopy en colon proximal [214, 220], en nuestro caso adquiere mayor importancia el CCR post-colonoscopy localizado en colon distal o recto al igual que en otro estudio español, sin alcanzar la significación estadística [5]. Por otra parte, al igual que ocurre con el sexo, el porcentaje de casos diagnosticados en colon proximal aumenta en el grupo de CCR post-colonoscopy en relación con el CCR esporádico en 7 puntos porcentuales (de un 33.94 % a un 41.18 %).

En el caso del diagnóstico de CCR sincrónico, considerando aquel CCR localizado en colon proximal y distal al mismo tiempo, en nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas. Se trata de pacientes con una colonoscopia previa reciente y que, en el momento del diagnóstico presentan dos lesiones neoplásicas. No hemos encontrado estudios previos en el que se objetive un predominio de CCR sincrónico en el grupo de CCR post-colonoscopia.

En cuanto a la edad, comorbilidades asociadas o la presencia de diverticulosis, no encontramos diferencias entre ambos grupos. Al igual que muchos estudios realizados recientemente [5, 13, 166, 220]. Posiblemente, las diferencias encontradas en estudios iniciales se deban a que la mayor complejidad del paciente tenga repercusión en las dificultades técnicas y la probabilidad de “lesiones no identificadas en colonoscopia índice”.

La mayoría de los estudios realizados sobre el Cáncer de Intervalo no analizan los motivos que llevan a realizar la colonoscopia índice o la colonoscopia diagnóstica. Esto es debido a que la población a estudio suele ser sujetos incluidos en programas de cribado poblacional. Y es, por tanto, esta última la indicación general para prácticamente todos los casos.

Sin embargo, en los estudios de CCR post-colonoscopia que incluyen colonoscopias realizadas por cualquier motivo, se pueden analizar estas causas [214, 220].

En nuestro estudio, la indicación más frecuente por la que se realiza la colonoscopia índice a los pacientes que finalmente son diagnosticados de CCR es la presencia de “rectorragia” como ocurre en otros estudios [220].

Sin embargo, en el grupo de CCR post-colonoscopia, la indicación más frecuente de la colonoscopia índice, entendida como aquella que se realiza para iniciar el estudio clínico, fue la “anemia”. Encontramos en este resultado discordancia con los estudios que recogen esta variable, ya que se encuentra por debajo de la rectorragia en frecuencia de indicación. Por otra parte, no especifican si recogen la indicación de la primera colonoscopia (colonoscopia índice) o la indicación de la segunda (colonoscopia diagnóstica) en el grupo de CCR post-colonoscopia.

No se han encontrado otros estudios publicados en la bibliografía que analicen la indicación de la colonoscopia “índice”.

Tras agrupar las indicaciones de la colonoscopia en “síntomas de enfermedad precoz” y “síntomas de enfermedad avanzada”, se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Siendo los síntomas de enfermedad precoz, los que predominan en el grupo de CCR post-colonoscopia cuando inician el estudio clínico. Esto ofrece un avance importante y no comparable con otros estudios, ya que estos pacientes presentan un factor de riesgo sobreañadido a presentar CCR post-colonoscopia.

## **CALIDAD CIENTÍFICO-TÉCNICA DE LA COLONOSCOPIA Y SU RELACIÓN CON EL CCR POST-COLONOSCOPIA EN EL ÁREA II**

Los indicadores de calidad técnica de la colonoscopia que se deben recoger en el informe endoscópico son:

- Calidad de la preparación catártica
- Intubación cecal
- Tasa de detección de adenomas del endoscopista (TDA). Esta última, si bien no es necesario que aparezca en el informe endoscópico, es preciso evaluarla de forma periódica en el seno de la Unidad de Endoscopia Digestiva en la que se realiza la colonoscopia.

En cuanto a la **calidad de la preparación catártica**, se debe utilizar una escala validada. Por ejemplo, la Escala de Boston. Sin embargo, en el momento de realizar el estudio, la escala utilizada en nuestra unidad era una escala estandarizada y con criterios homogéneos conocidos por todos los endoscopistas.

- En caso de clasificar la preparación catártica como “óptima”, nos referimos a que ha sido posible visualizar más del 90 % de la mucosa del colon y que no es necesario acortar los periodos de seguimiento indicados por las guías de práctica clínica.

- En caso contrario, en el que la preparación catártica sea “subóptima”, el endoscopista considera que no ha sido posible la correcta visualización de la mucosa y recomienda que se acorte el periodo de seguimiento.

En nuestro estudio no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en términos de calidad de preparación catártica. Pero hay varios aspectos a tener en cuenta:

- El 43.23 % de casos totales, no hacen referencia a la calidad de la preparación en el informe endoscópico. En ningún caso se menciona que no se haya visualizado correctamente la mucosa, o que existan restos fecales que dificulten la exploración y tampoco que sea necesario acortar los periodos de seguimiento. Por lo que podemos asumir, aunque no confirmar, que en este grupo de pacientes la preparación ha sido “adecuada”.
- Existe una diferencia importante entre el porcentaje de preparación subóptima en el grupo de CCR esporádico y en el de CCR post-colonoscopia; 21 % frente a 41 % respectivamente. El porcentaje de calidad insuficiente de preparación en el grupo de CCR esporádico, se corresponde con el de los estudios publicados. Sin embargo, el porcentaje de preparación subóptima en el grupo de CCR post-

colonoscopia es notablemente superior para dicho grupo en nuestro estudio. Situándose en la bibliografía en torno a un 20-30 % [5, 161, 214, 220].

Aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, es un dato importante y coincide con los datos de la bibliografía que relacionan la aparición de cáncer de intervalo con la peor calidad de la preparación catártica [7, 161, 222].

La **intubación cecal**, es otro de los indicadores de calidad en colonoscopia. Entre el 2-23 % de todas las colonoscopias no obtienen la visualización completa del ciego por no conseguir la intubación cecal [223].

Sin embargo, en nuestro estudio, este dato no es valorable de forma estricta, debido a que la población analizada presenta cáncer colorrectal y existe una elevada probabilidad de colonoscopia incompleta por estenosis maligna. Dentro del grupo de CCR post-colonoscopia en el que no existen estenosis malignas que dificulten la progresión del endoscopio, hasta en un 41 % de los casos no se consiguió realizar la intubación cecal. Ante esta situación, que supone una diferencia importante con otros estudios de la bibliografía, se revisaron los motivos que llevaron a la suspensión de la exploración antes de la intubación de ciego. En la siguiente tabla (Tabla 31) se muestran los indicadores de calidad científico-técnicos que pudieron influir.

**Tabla 31.**

<b>CASO CCR-PC</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD</b>	<b>PREPARACIÓN</b>	<b>DIVERTICULOS</b>	<b>TDP (%)</b>
<b>1</b>	<b>VARÓN</b>	<b>68</b>	<b>SUBÓPTIMA</b>	<b>SI</b>	<b>44.13</b>
<b>2</b>	<b>VARÓN</b>	<b>69</b>	<b>SUBÓPTIMA</b>	<b>SI</b>	<b>25.46</b>
<b>3</b>	<b>VARÓN</b>	<b>83</b>	<b>SUBÓPTIMA</b>	<b>SI</b>	<b>22.39</b>
<b>4</b>	<b>VARÓN</b>	<b>76</b>	<b>SUBÓPTIMA</b>	<b>SI</b>	<b>31.78</b>
<b>5</b>	<b>VARÓN</b>	<b>80</b>	<b>OPTIMA</b>	<b>SI</b>	<b>44.13</b>
<b>6</b>	<b>MUJER</b>	<b>65</b>	<b>OPTIMA</b>	<b>NO</b>	<b>26.97</b>
<b>7</b>	<b>VARÓN</b>	<b>74</b>	<b>NO REFERIDA</b>	<b>NO</b>	<b>34.68</b>

En la bibliografía encontramos un porcentaje de colonoscopias incompletas muy variable, sobre todo en aquellos estudios que evalúan poblaciones con CCR:

- Ruiz-Rebollo et al. <sup>[214]</sup> presentan un 4 % de colonoscopias incompletas para el grupo de CCR post-colonoscopia. En este estudio la población de partida presenta CCR.
- Muñoz et al. <sup>[220]</sup> registran un 24.1 % de colonoscopias incompletas, teniendo en cuenta el total de las colonoscopias realizadas en la Unidad de Endoscopia Digestiva.

- Brenner et al. [221], obtiene un mayor porcentaje de colonoscopias incompletas en el grupo de CCR post-colonoscopia (18 % frente a 7 % en el grupo de CCR esporádico).

### ***Tasa de Detección de Adenomas (TDA):***

Como bien refleja la bibliografía disponible, la Tasa de Detección de Adenomas, es el indicador de calidad de la colonoscopia más relacionado con la aparición de CCR post-colonoscopia<sup>[195, 203, 204, 224]</sup>.

*Kaminski et al.*, demostraron que una TDA inferior a 20% se asociaba a un mayor riesgo de aparición de cáncer de intervalo. En este caso el estudio también fue multicéntrico y la población únicamente procedía de la base de datos de cribado de CCR de Polonia.

*Baxter et al.*, observaron que la TDA del endoscopista se relacionaba de forma estadísticamente significativa con la aparición de CCR post-colonoscopia. En este caso, la realización de la técnica endoscópica era muy variable debido a la heterogeneidad de especialistas que llevaban a cabo la colonoscopia (internistas, cirujanos, gastroenterólogos...) y, por tanto, se deduce de ello que la variabilidad entre la TDA del endoscopista sea mayor. En nuestro estudio, la colonoscopia sólo la realizan endoscopistas gastroenterólogos y por tanto la variabilidad entre los

valores de TDP son menores. Además, en el estudio de Baxter et al., la población a estudio procede de múltiples centros hospitalarios.

Corley et al., realizaron un estudio prospectivo que identificaba los casos de CCR post-colonoscopia que aparecían en una población a la que se había realizado una colonoscopia. Se trata de un estudio multicéntrico, pero del que se puede concluir que a mayor TDA de los endoscopistas, menor incidencia de CCR post-colonoscopia. Además, los endoscopistas en este caso fueron todos ellos gastroenterólogos y con un número mínimo de exploraciones.

Los estudios que demuestran la relación entre la TDA de los endoscopistas y la aparición de CCR post-colonoscopia son escasos debido a la dificultad que entraña el cálculo de la TDA en el seno de las unidades de endoscopia digestiva. Por ello, se utilizan sobre todo las bases de datos nacionales de los sistemas de salud que registran las colonoscopias realizadas a pacientes de cribado poblacional de CCR, dependientes de los servicios de Salud Pública.

Las unidades de endoscopia deben poseer herramientas para medir la calidad de sus procedimientos. Todos los endoscopistas deberían conocer su TDA con el objeto de mantener niveles superiores al 25%.

El cálculo de la TDA requiere un trabajo manual intenso, contabilizando las colonoscopias en las que se detecta algún pólipo y posteriormente, corroborando que, efectivamente, el pólipo detectado se corresponde histológicamente con un adenoma.

Existen herramientas informáticas que facilitan su cálculo, mediante programas de captura y registro del informe endoscópico e histológico [219]. Sin embargo, dichos programas no están disponibles en la mayoría de las unidades de endoscopia.

El cálculo de la TDA sin la existencia de programas informáticos que faciliten la correlación endoscópico-histológica excede la capacidad de muchas unidades de endoscopia y, por tanto, el indicador de calidad más relacionado con la incidencia de CCR post-colonoscopia en los estudios, es el menos recogido y conocido por los endoscopistas.

Muchos estudios publicados que intentan explicar o analizar las causas del CCR post-colonoscopia en sus unidades de endoscopia, se ven limitados a la hora de establecer la relación de éste con la calidad científico-técnica de la exploración, debido a que no realizan el cálculo de la TDA [5, 214, 220, 221].

### ***Alternativa a la TDA: Tasa de Detección de Pólipos (TDP)***

En la revisión bibliográfica que introduce este estudio, se reseñan algunos estudios que ponen en valor la Tasa de Detección de Pólipos (TDP) como indicador de calidad en colonoscopia.

La limitación principal de su uso como indicador de calidad es la falta de estudios prospectivos que la relacionen con la aparición de CCR post-colonoscopia. Por otra parte, una de las características más criticadas de este indicador, es la inclusión como “pólipo” de aquellos pólipos hiperplásicos menores de 5 mm y localizados en recto-sigma. A pesar de esta situación controvertida, los estudios realizados demuestran que la correlación histológica de las lesiones identificadas como pólipos, es elevada [203, 205, 206].

El cálculo de ésta no requiere tanto esfuerzo para aquellas unidades de endoscopia que posean programas de captura y registro del informe endoscópico.

En nuestro país, esta herramienta es accesible a muchas unidades de endoscopia y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{número de colonoscopias en las que se extirpa al menos un pólipo}}{\text{número total de colonoscopias realizadas}} \times 100$$

En nuestra unidad de endoscopia, no existe un registro de la TDA de cada endoscopista. Se trata de un problema frecuente, del que se deriva la escasa bibliografía existente en relación con la TDA.

Por este motivo, consideramos necesario realizar una aproximación al manejo de la TDP en todas las unidades de endoscopia en las que no sea posible calcular la TDA, como herramienta de medida de la calidad técnica de la colonoscopia.

El cálculo de la TDA conlleva un sobrecoste añadido importante. Precisa un esfuerzo mayor en recursos humanos, para registrar el resultado histológico de los pólipos extirpados. Siendo ésta, una de las causas que explican el escaso uso de la TDA en nuestro contexto asistencial.

En los informes endoscópicos, debemos conocer, al menos, uno de los dos indicadores. Esto permitiría realizar intervenciones de mejora y entrenamiento de profesionales en aquellas unidades en las que no se alcanzase el mínimo requerido para la práctica de colonoscopia enfocada a prevenir o detectar de forma precoz el cáncer colorrectal.

Es cierto que son necesarios estudios prospectivos, para comprobar la relación de la TDP con la mejora de la calidad en la colonoscopia de cribado y poder incluirla como indicador de calidad.

Pero contamos con herramientas estadísticas fiables para estimar la TDA si conocemos la TDP del endoscopista, como son las ecuaciones de regresión lineal. Ésta es propia de cada unidad de endoscopia, aunque generalmente el coeficiente de correlación entre TDA y TDP es muy elevado y, por tanto, son comparables.

La TDA es una medida de calidad técnica variable para un mismo endoscopista en función de diversos factores. Por ejemplo, el tipo de paciente y la indicación de la colonoscopia. Es lógico encontrar pólipos con mayor frecuencia en pacientes sometidos a una primera colonoscopia de cribado, o en pacientes a los que se realiza la colonoscopia para detectar precozmente la aparición de CCR.

Por otro lado, el acceso rápido a la TDA o a la TDP de cada endoscopista, puede servir como parámetro de monitorización de las mejoras técnicas que se lleven a cabo en los equipos de colonoscopia, alta definición, modificación en las pautas de preparación, etc. Así como para detectar problemas técnicos de la práctica clínica diaria que hagan aumentar el número de lesiones no identificadas [218].

Uno de los motivos que puso en marcha el cribado poblacional del CCR, además de ser un problema de salud pública por su elevada incidencia, fue el hecho de que multitud de estudios demostraban que la prevención del CCR era coste-efectiva (aproximadamente \$20.000 por año de vida ganado) [194].

Sin embargo, las complicaciones post-procedimiento, la repetición inadecuada de exploraciones, o las lesiones de intervalo, reducen este beneficio significativamente.

Por este motivo, es fundamental el registro de los indicadores de calidad pre-procedimiento, intra-procedimiento y post-procedimiento, asociados a todas aquellas colonoscopias que se realizan en el marco de la detección del CCR.

El registro de los indicadores intra-procedimiento, fundamentalmente dependen del endoscopista que realiza la colonoscopia y quedan reflejados en el informe endoscópico.

Como se ve reflejado en la bibliografía, la incidencia del CCR de intervalo no es, en absoluto, despreciable. La mayoría de los casos se producen por lesiones no identificadas en una colonoscopia previa y esto puede tener una repercusión médico-legal importante. Además, refleja la calidad científico-técnica de la Unidad de Endoscopia en la que se realiza la exploración.

El objetivo común debe ser aportar la máxima información posible en el informe endoscópico. Teniendo éste, en la medida de lo posible, una estructura común y plasmando de forma rutinaria los indicadores de calidad intra-procedimiento.

La colonoscopia, es la exploración de elección para el diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Debemos utilizar los indicadores disponibles que permitan monitorizar la calidad científico-técnica en su práctica clínica diaria.

Con este estudio pretendemos demostrar que no es complejo su cálculo, siempre y cuando, se disponga de las herramientas informáticas que lo permitan.

### ***RELACIÓN ENTRE LA TASA DE DETECCIÓN DE PÓLIPOS Y LA APARICIÓN DE CCR POST-COLONOSCOPIA***

Medir la “*Tasa de CCR post-colonoscopia*” en las unidades de endoscopia digestiva es uno de los principales objetivos a alcanzar. Sobre todo, en aquellas unidades en las que se realiza cribado poblacional de CCR o existen Consultas de Alto Riesgo (CAR).

La información que nos aporta este indicador se debe utilizar principalmente para optimizar la calidad de la colonoscopia detectando los déficits en calidad científico-técnica de la exploración, como hemos descrito previamente y como establecen de forma concreta las sociedades científicas mediante los indicadores de calidad que se deben registrar teniendo en cuenta los mínimos exigibles.

Una vez se haya perfeccionado la técnica de limpieza colónica, intubación cecal y se cumplan los indicadores de calidad pre y post-procedimiento, el indicador que más se ha relacionado con la aparición de “cáncer de intervalo” es la TDA.

Como ya se ha comentado previamente, hay muy pocos estudios en la bibliografía que lo registren y analicen su repercusión en el estudio del CCR post-colonoscopia debido a la gran dificultad que entraña para las unidades de endoscopia la correlación endoscópico-histológica sin herramientas informáticas que lo faciliten.

En el ámbito nacional, existe un único estudio que hace mención de la TDP de la Unidad de Endoscopia <sup>[220]</sup>. Pero no puede extraer conclusiones en cuanto a su relación con la aparición de CCR post-colonoscopia.

El resto de los estudios, llevados a cabo en España, que intentan dar explicación y solución al CCR post-colonoscopia no registran la TDA ni la TDP de los endoscopistas.

Además, otra de las metas que pretende conseguir el registro de la TDA o la TDP, es permitir a los endoscopistas que no alcancen el mínimo requerido, realizar programas de capacitación y entrenamiento en diagnóstico endoscópico

de lesiones preneoplásicas y extirpación de éstas. Promocionados en nuestro caso, por la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED).

Nuestro estudio es el único, en España, que registra la TDP de los endoscopistas y evalúa su relación con el CCR post-colonoscopia en la población de nuestro ámbito asistencial.

Los estudios publicados sobre la validez de la TDP como indicador de calidad contemplan una elevada correlación con la TDA.

Probablemente la relación de la TDP con la aparición del CCR post-colonoscopia tenga la misma tendencia e importancia que la TDA.

Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para asumir la equivalencia de ambos parámetros en cuanto al riesgo o protección de CCR post-colonoscopia. Por esto, de momento, debemos realizar una validación interna de la TDP dentro de cada Unidad de Endoscopia.

El análisis de correlación lineal entre la TDA y la TDP requiere un tamaño muestral pequeño para alcanzar la significación estadística lo que facilita el proceso de validación interna.

En nuestro caso fue preciso evaluar la correlación endoscópico-histológica de 59 pólipos extraídos de forma aleatoria y homogénea de las colonoscopias realizadas por los 14 endoscopistas, como se explica en los apartados de metodología y resultados.

Tras obtener la ecuación de correlación lineal, es posible estimar la TDA a partir de la TDP de cada endoscopista en nuestra Unidad de Endoscopia. Además, el coeficiente de correlación de Pearson es elevado (0.927;  $p < 0.01$ ).

En cada Unidad de Endoscopia, sería necesario obtener la ecuación de correlación lineal para la TDP de sus endoscopistas y comprobar que dicho coeficiente es elevado, antes de utilizar la TDP como indicador de calidad. Es necesario realizar estudios prospectivos que evalúen la relación de la TDP con la aparición de CCR post-colonoscopia <sup>[194]</sup>. En caso de demostrar una relación con éste similar a la TDA, no será necesario su cálculo, que en cualquier caso es sencillo.

A pesar de que las diferencias encontradas en cuanto a tasa de CCR post-colonoscopia en los cuatro grupos de endoscopistas no alcanzan la significación estadística, existe mayor porcentaje de CCR post-colonoscopia en los dos primeros grupos, donde la TDP es menor.

La interpretación del porcentaje sobre el total de CCR detectados por cada uno de los grupos elimina el sesgo que puede ocasionar el número de exploraciones realizadas por cada grupo de endoscopistas.

Aunque las diferencias encontradas entre los cuatro grupos no son estadísticamente significativas, es preciso destacar que la tasa de CCR post-colonoscopia para Q1 y Q2 es superior a la aportada por los estudios de la bibliografía (3.5-9 %) [157]. En el caso de Q3 y Q4 la tasa de CCR PC se encuentra dentro del rango aportado por la bibliografía e incluso en el caso de Q3 por debajo del rango publicado.

Los motivos por los que Q1 y Q2 tienen mayor tasa de CCR post-colonoscopia no se analizan en este estudio. Las hipótesis que se plantean son puramente científico-técnicas:

- Aquellos endoscopistas con menos experiencia o que realizan menos endoscopias anuales son aquellos que más déficits tienen en la técnica y por tanto son los que más se beneficiarían de programas de capacitación y entrenamiento.

Por otra parte, destaca un mayor número absoluto y en porcentaje de CCR post-colonoscopia en el grupo de Q4 en relación con Q3.

Teniendo en cuenta el algoritmo de Pabby et al., existe una proporción no despreciable de CCR post-colonoscopia que aparecen como consecuencia de carcinogénesis acelerada. Si bien no es posible confirmar este hecho ya que los estudios publicados hasta la fecha no encuentran patrones histológicos ni moleculares específicos del CCR post-colonoscopia.

En un intento de explicar la mayor proporción de CCR post-colonoscopia en Q4 que en Q3, se eliminaron del análisis cuatro casos de CCR post-colonoscopia que cumplían los criterios de “CCR de novo” según el algoritmo de Pabby et al. En cuanto a su distribución, tres de ellos pertenecían al grupo de endoscopistas con mayor TDP (Q4) y un caso a Q2.

Esta evaluación de los resultados obtenidos siguiendo el algoritmo de Pabby et al., fue posible gracias al periodo de estudio de CCR post-colonoscopia de 6-60 meses post-colonoscopia. No es comparable con los estudios publicados por la heterogeneidad en el periodo post-colonoscopia utilizado en la bibliografía.

Considerando dicho algoritmo, descrito anteriormente, y teniendo en cuenta únicamente los trece casos de CCR post-colonoscopia que se derivan de lesiones no identificadas en la colonoscopia previa o reseçadas parcialmente, sí observamos diferencias estadísticamente significativas entre Q1-Q2 y Q3-Q4 ( $p < 0.02$ ).

## **CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL CCR POST-COLONOSCOPIA**

Son muy pocos los estudios que comparan el CCR de Intervalo y el CCR esporádico desde el punto de vista anatómico-patológico. Además, se dedican fundamentalmente al estudio molecular de ambos grupos para distinguir la vía patogénica de la que proceden e intentar descubrir cuál sería la línea terapéutica más adecuada [13, 15].

Las conclusiones que se obtienen de dichos estudios hacen referencia a la mayor frecuencia de aparición en el CCR de Intervalo, de inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), fenotipo metilador (CIMP-H), y mutación somática del oncogén BRAF [13].

Hay que destacar que, debido a la heterogeneidad metodológica entre ellos, las conclusiones son discordantes y es necesario ahondar más en la investigación molecular para individualizar tratamientos:

- En la mayoría de los estudios se concluye una mayor prevalencia de inestabilidad de microsatélites en los CCR de Intervalo [15, 17, 176].
- Shaukat, et al. no consigue demostrar la relación entre la mutación BRAF V600E y el CCR de Intervalo [16]. Sin embargo, en un estudio

posterior, relaciona la mutación del oncogén KRAS y la estabilidad de microsatélites de forma inversamente proporcional con el CCR de Intervalo <sup>[15]</sup>.

- Richter, et al. relaciona la inestabilidad de microsatélites (MSI-H) con el CCR de Intervalo, pero no con la mutación del oncogén BRAF, KRAS, NRAS ni PIK3CA. Concluye que la mitad de los casos podrían estar relacionados con la vía serrada y además excluye del estudio aquellos casos considerados como “lesiones no identificadas en colonoscopia índice” por mala preparación, exploración incompleta o poca experiencia del endoscopista <sup>[17]</sup>.

Los estudios realizados en los últimos años se han visto limitados por la ausencia de una definición concreta de CCR de Intervalo <sup>[8]</sup>. Por este motivo es muy complicado extraer conclusiones. Son necesarios estudios con criterios metodológicos unificados que exploren las diferencias existentes entre el CCR de Intervalo y el CCR esporádico <sup>[34]</sup>.

Otra limitación que poseen los estudios moleculares es que dichos análisis son costosos y no se realizan de rutina en la mayoría de los diagnósticos anatómo-patológicos. Sin embargo, no hemos encontrado estudios en la bibliografía que comparen las características histológicas del CCR de Intervalo y el CCR esporádico.

Al igual que ocurre en la mayoría de los estudios publicados, si tenemos en cuenta en este estudio, la población de CCR post-colonoscopia (n=17) y la de CCR esporádico (n=274), existe un predominio de carcinoma MSI-H en el grupo de CCR post-colonoscopia, aunque no es estadísticamente significativo:

- CCR post-colonoscopia = 2 casos (11.76%)
- CCR esporádico = 6 casos (2.20%)

Por otra parte, en la bibliografía, el adenocarcinoma serrado es más frecuente en el grupo de CCR post-colonoscopia que en el de CCR esporádico. En este estudio también se observa una mayor frecuencia de adenocarcinoma serrado en el grupo de CCR post-colonoscopia, pero sin diferencias estadísticamente significativas:

- CCR post-colonoscopia: 4 casos (23.53%)
- CCR esporádico: 40 casos (14.57%)

En cuanto al estadio tumoral al diagnóstico según la clasificación TNM, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Probablemente, esto es debido a que no es posible tener en cuenta el estadio tumoral de los CCR post-colonoscopia “no identificados” previamente en el momento en que se realiza la colonoscopia índice.

En este estudio se analizan las características histológicas más representativas y se clasifican según su valor pronóstico, comparando las propiedades del CCR post-colonoscopia (n=17) con las de un grupo control de CCR esporádico (n=17).

Para seleccionar el grupo control de CCR esporádico, se tuvo en cuenta la homogeneidad anatomo-patológica de los tumores a la hora de compararlos con los CCR post-colonoscopia. Para ello, se emparejó en función del tipo histológico, el estadio tumoral, grado histológico y su localización. El valor de P para dichas características fue próximo a 1.

De todas las características histológicas que se comparan en ambos grupos (CCR post-colonoscopia vs CCR esporádico), solamente en dos de ellas se obtienen diferencias estadísticamente significativas:

- Presencia de Respuesta Linfoide Tipo Crohn: está presente en el 47.06% de CCR post-colonoscopia frente al 5.88% de CCR esporádico del grupo control (P=0.007). Se considera una característica de buen pronóstico.
- Presencia de Infiltrado Inflamatorio: en todos los casos de CCR post-colonoscopia se objetiva infiltrado inflamatorio, ya sea de alto (29.41%) o bajo grado (70.59%). En el caso de CCR esporádico, hasta en un 41.17% de los casos está ausente. La presencia de

este infiltrado inflamatorio es otro factor considerado de buen pronóstico que, en nuestro estudio se atribuye al CCR post-colonoscopy (P=0.011).

A pesar de las diferencias estadísticamente significativas para ambas comparaciones, el tamaño muestral quizá es muy pequeño para extrapolar las conclusiones obtenidas.

En cuanto al resto de características histológicas analizadas, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, podemos destacar algunas diferencias interesantes de nuestra serie:

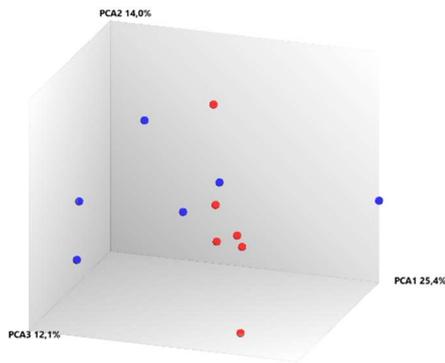
- Presencia de Moco: Existe un predominio en la presencia de moco en los CCR esporádicos (58.82%) frente a los CCR post-colonoscopy (29.41%). Además, en ninguno de los casos de CCR post-colonoscopy con moco, se encontró >50% del componente tumoral con moco, frente al 11.76% de los CCR esporádico en los que existía ese componente mucoide predominante en >50% del tumor.
- Características histológicas de mal pronóstico: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni tampoco grandes diferencias en los repartos porcentuales destacables.

## **PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA DEL CCR POST-COLONOSCOPIA MEDIANTE ARRAYS**

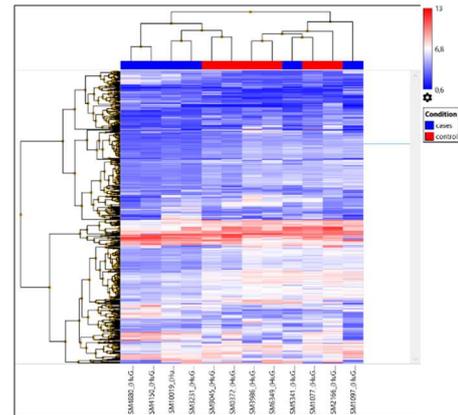
Tras analizar los genes y funciones característicos del CCR post-colonoscopy y del grupo control de CCR esporádico, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para el conjunto de genes diferencialmente expresados. Esto se debe a la gran cantidad de variables (genes) que se compara entre los casos (CCR post-colonoscopy) y los controles (CCR esporádico) cuyo tamaño muestral es muy pequeño.

Es necesario realizar un estudio de validación para confirmar la expresión proteica y funcionalidad diferencial entre los dos grupos.

Sin embargo, en las Gráficas de Representación de Expresión Génica del apartado de resultados (Figura A y Figura C), se observa la tendencia a la agrupación de los casos (CCR post-colonoscopy) y de los controles (CCR esporádico) en función de sus perfiles de expresión génica.



**Figura A**



**Figura B**

Así mismo, se debe prestar atención a la relación de funciones en las que participan los genes diferencialmente expresados en el CCR post-colonoscopia y para las que se obtiene una significación estadística (Anexo II). Destaca en éstas la infra-expresión de genes en el CCR post-colonoscopia que participan en el ciclo celular o replicación del ADN.

No se han encontrado estudios en la bibliografía que comparen perfiles de expresión génica entre el CCR de Intervalo y el CCR esporádico. Se trata de una vía de estudio muy interesante para comprender el comportamiento del CCR post-colonoscopia y ser capaces de optimizar su prevención y tratamiento en la población [42, 43, 225].

## **LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO**

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral de la población de CCR post-colonoscopia a partir del cual es difícil extrapolar las conclusiones.

Sin embargo, los criterios de inclusión de pacientes y los tiempos del diagnóstico post-colonoscopia son estrictos y siguen una definición de CCR post-colonoscopia estandarizada por los actuales consensos de práctica clínica a diferencia de la mayoría de los estudios publicados en la bibliografía.

Los criterios de calidad mínimos exigidos actualmente por las sociedades científicas de endoscopia, no se cumplen en los porcentajes precisos, obteniendo tasas de intubación cecal o de calidad de preparación catártica subóptimas. Sin embargo, esto permite una valoración global de todas las causas de CCR post-colonoscopia en el área II del SMS, clasificando el CCR post-colonoscopia según las diferentes causas del algoritmo de Pabby et al.

El análisis de perfiles de expresión génica mediante arrays se ve limitado por el escaso número de muestras en el Biobanco del servicio de Anatomía Patológica y por tanto son necesarios estudios de validación para poder extraer conclusiones.

## XII. CONCLUSIÓN

- El cáncer colorrectal es un problema de salud pública cuya incidencia ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. La prevalencia de CCR post-colonoscopia en el área II del Servicio Murciano de Salud (SMS) es del 5.84% en el periodo de estudio desde 2012 a 2014.
- La “tasa de CCR post-colonoscopia” no se contempla como indicador de calidad de la colonoscopia, sin embargo, ésta varía en función de algunos de los indicadores más importantes como la TDA, calidad de preparación catártica o intubación cecal.
- La mayoría de los casos de CCR post-colonoscopia o de Intervalo se produce por déficits en la calidad científico-técnica del procedimiento. El indicador de calidad más relacionado con la aparición de CCR de Intervalo es la Tasa de Detección de Adenomas (TDA). Sin embargo, es el menos registrado en los estudios españoles debido a la necesidad de recursos humanos para su cálculo que superan a la mayoría de las unidades de endoscopia digestiva. La Tasa de Detección de Pólipos es una alternativa útil cuando no es posible conocer la TDA. En el área II del SMS la prevalencia de CCR post-colonoscopia es mayor cuanto menor es la TDP de los endoscopistas que realizan la exploración.

- El algoritmo de Pabby et al. para clasificar el CCR post-colonoscopia trata de definir tanto las causas modificables, como aquéllas que son intrínsecas a la biología molecular del CCR post-colonoscopia. Permite incluir la práctica totalidad de los CCR post-colonoscopia detectados en población de riesgo intermedio-bajo. Excluyendo únicamente pacientes de alto riesgo de CCR durante el seguimiento. En el presente estudio el 23% de los casos de CCR post-colonoscopia fueron clasificados como lesiones de nueva aparición y hasta el 64% se consideraron lesiones no identificadas en la colonoscopia índice.
- En el área II del SMS, el porcentaje de mujeres aumenta en el CCR post-colonoscopia con respecto al CCR esporádico. Se localiza con más frecuencia en colon distal y recto. La prevalencia de CCR sincrónico es significativamente mayor que en el grupo de CCR esporádico. El tipo histológico más frecuente en ambos casos es el Adenocarcinoma convencional, sin embargo, hay una mayor prevalencia de CCR tipo MSI-H y de Adenocarcinoma serrado en el CCR post-colonoscopia.
- Hay que prestar especial atención a la indicación de la colonoscopia, ya que existe un predominio de la anemia como indicación de la colonoscopia índice en el grupo de CCR post-colonoscopia con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el CCR esporádico.
- La tasa de intubación cecal, la calidad de la preparación catártica, el estadio tumoral o las comorbilidades asociadas del paciente, no ofrecen

diferencias estadísticamente significativas entre el CCR post-colonoscopia y el CCR esporádico.

- No se han encontrado otros estudios en la bibliografía que comparen las características histopatológicas del CCR post-colonoscopia y el CCR esporádico. Existe un predominio de Infiltrado Inflamatorio y de Respuesta Inflamatoria tipo Crohn en los casos de CCR post-colonoscopia (considerados como factores de buen pronóstico), sin embargo, se necesitan más estudios para poder extrapolar las conclusiones a pesar de obtener diferencias estadísticamente significativas.
- Para el resto de las características histológicas: presencia de moco, necrosis, infiltrado linfático, infiltrado vascular, infiltrado perineural, linfocitos intraepiteliales, gemación tumoral, patrón de crecimiento tumoral y extensión extratumoral discontinua no se encontraron diferencias entre ambos grupos.
- Se trata del primer estudio en la bibliografía que compara los perfiles de expresión génica mediante arrays del CCR post-colonoscopia y el CCR esporádico. Son necesarios más estudios en esta línea para extrapolar conclusiones y poder optimizar las estrategias de prevención del CCR post-colonoscopia en la población.

- Es necesario unificar criterios metodológicos para el estudio del CCR post-colonoscopy y ser capaces de prevenir aquellos casos que dependan de la calidad técnica. Por otra parte, son necesarios estudios que analicen el comportamiento génico de los CCR post-colonoscopy de crecimiento rápido para optimizar su diagnóstico y tratamiento.

### XIII. ANEXOS

## ANEXO I. RELACIÓN DE GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESADOS

CODIFICACIÓN GÉNICA	Media de casos(log2)	Media de controles(log2)	Fold Change	P-val	FDR P-val+	GEN	DESCRIPCIÓN
17049649	3,13	6,45	-9,99	7,57E-05	0,7242	MUC17	mucin 17, cell surface associated
16984689	5,52	6,75	-2,34	0,0002	0,7242	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)
16841689	3,65	2,5	2,22	0,0007	0,7242	LOC105371559	uncharacterized LOC105371559
16702311	7,2	8,21	-2,01	0,0016	0,7242	ATP5C1	ATP synthase, H+ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1
16921478	3,19	4,23	-2,06	0,0017	0,7242	ANKRD30BP2	ankyrin repeat domain 30B pseudogene 2
17109706	5,79	6,95	-2,23	0,0019	0,7242	EIF1AX	eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked
16979917	4,47	6,28	-3,5	0,0021	0,7242	SLC7A11	solute carrier family 7 (anionic amino acid transporter light chain, xc-system), member 11
16768309	5,22	6,37	-2,22	0,0023	0,7242	POC1B; POC1B-GALNT4; GALNT4	POC1 centriolar protein B; POC1B-GALNT4 readthrough; polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 4
16778713	9,82	10,91	-2,13	0,0024	0,7242	TPT1	tumor protein, translationally-controlled 1
16713318	6,8	8,05	-2,38	0,0027	0,7242		
16769227	3,04	4,14	-2,14	0,0029	0,7242	NUP37	nucleoporin 37kDa
17121282	6,84	5,67	2,24	0,0032	0,7242		
16749511	6,47	7,57	-2,14	0,0035	0,7242	MRPS35	mitochondrial ribosomal protein S35
16850412	2,2	3,4	-2,3	0,0038	0,7242		
17017900	2,08	6,74	-25,35	0,0041	0,7242	HLA-DRB1; HLA-DRB6	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1; major histocompatibility complex, class II, DR beta 6 (pseudogene)
17050591	6,26	7,28	-2,04	0,0042	0,7242	MET	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase

17123026	2,82	4,11	-2,45	0,0045	0,7242		
16824470	7,77	8,79	-2,03	0,0046	0,7242	ARL6IP1	ADP-ribosylation factor like GTPase 6 interacting protein 1
17121284	6,59	5,55	2,05	0,0049	0,7242		
16761726	5,91	6,94	-2,05	0,0049	0,7242	PLBD1	phospholipase B domain containing 1
16836730	4,05	5,21	-2,24	0,0051	0,7242		
16842517	3,11	6,03	-7,56	0,0052	0,7242	NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible
16927752	4,46	3,42	2,05	0,0053	0,7242	IGLV7-43	immunoglobulin lambda variable 7-43
16906419	5,65	6,76	-2,16	0,0055	0,7242	SLC40A1	solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1
17053960	4,74	6,13	-2,61	0,0055	0,7242	LOC389602	uncharacterized LOC389602
17051965	5,03	6,25	-2,31	0,0056	0,7242	NUP205	nucleoporin 205kDa
16712757	8,29	6,65	3,11	0,006	0,7242		
16691121	4,8	6,17	-2,59	0,0063	0,7242	BCL2L15	BCL2-like 15
16793877	5,4	6,87	-2,76	0,0065	0,7242	GPX2	glutathione peroxidase 2
17114723	3,89	2,88	2,02	0,0065	0,7242	SPANXC; SPANXD	SPANX family, member C; SPANX family, member D
17121296	5,59	7,26	-3,17	0,0065	0,7242		
17017885	1,57	5,57	-15,94	0,0067	0,7242	HLA-DRB5; HLA-DRB1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 5; major histocompatibility complex, class II, DR beta 1
16725041	3,65	5,35	-3,25	0,0067	0,7242	FAM111B	family with sequence similarity 111, member B
16759202	6,59	7,77	-2,26	0,0069	0,7242	RAN	RAN, member RAS oncogene family
16698984	2,55	4,31	-3,39	0,0069	0,7242	NEK2	NIMA-related kinase 2
17086634	5,81	7,18	-2,58	0,0076	0,7242	CKS2	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2
17121294	4,61	6,33	-3,29	0,0079	0,7242		
17064105	4,55	6,28	-3,32	0,008	0,7242	EZH2	enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
16899086	4,96	5,99	-2,04	0,0084	0,7242	BOLA3	bola family member 3
17085082	4,72	5,9	-2,26	0,0086	0,7242	ALDH1B1	aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1
16852812	2,75	4,25	-2,83	0,0086	0,7242	SERPINB5	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 5
17028690	3,72	5,22	-2,84	0,0089	0,7242		
16723614	6,33	7,62	-2,46	0,0093	0,7242	CD44	CD44 molecule (Indian blood group)
16985599	3,5	5,33	-3,56	0,0094	0,7242	CCNB1	cyclin B1
16760814	2,72	4,29	-2,95	0,0094	0,7242	APOBEC1	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 1
16686271	4,4	6,73	-5,02	0,0095	0,7242	RNU5F-1	RNA, U5F small nuclear 1
16816447	5,85	7,2	-2,56	0,0105	0,7242	TMCS	transmembrane channel like 5
17083091	3,06	4,35	-2,45	0,0106	0,7242		

16961157	2,81	1,73	2,12	0,012	0,7242		
16760649	5,77	6,81	-2,05	0,0121	0,7242	PHB2	prohibitin 2
16761707	2,08	3,25	-2,24	0,0123	0,7242	GRIN2B	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B
16906962	6,22	7,58	-2,58	0,0123	0,7242	HSPD1	heat shock 60kDa protein 1 (chaperonin)
16715133	6,77	7,83	-2,09	0,0123	0,7242	PPA1	pyrophosphatase (inorganic) 1
17005396	4,19	5,21	-2,03	0,013	0,7242	GMNN	geminin, DNA replication inhibitor
17102607	3,91	2,9	2,03	0,0134	0,7242	TSPAN7	tetraspanin 7
17000485	8,5	9,55	-2,07	0,0136	0,7242	HSPA9	heat shock 70kDa protein 9 (mortalin)
17094586	5,99	7,18	-2,28	0,0136	0,7242		
17076249	2,88	4,3	-2,69	0,0138	0,7242	LINC01605	long intergenic non-protein coding RNA 1605
17012379	4,06	5,1	-2,05	0,014	0,7242	CENPW	centromere protein W
17002429	6,37	7,58	-2,31	0,0142	0,7242	ATP10B	ATPase, class V, type 10B
17121404	4,18	2,83	2,54	0,0143	0,7242		
17083433	3,7	5,19	-2,8	0,0144	0,7242	IL33	interleukin 33
17047965	3,67	4,98	-2,48	0,0148	0,7242	DBF4	DBF4 zinc finger
16972167	4,3	2,86	2,71	0,015	0,7242	CPE	carboxypeptidase E
17046280	3,76	5	-2,37	0,015	0,7242		
16711797	5,33	6,34	-2,01	0,0151	0,7242	NUDT5	nudix hydrolase 5
17113446	1,11	2,31	-2,29	0,0151	0,7242		
16847199	3,42	4,8	-2,6	0,0152	0,7242		
17044414	4,5	5,95	-2,74	0,0153	0,7242	NFE2L3	nuclear factor, erythroid 2-like 3
17007459	4,09	5,12	-2,04	0,0159	0,7242	KIFC1	kinesin family member C1
17041352	4,09	5,12	-2,04	0,0159	0,7242		
17081027	4,05	5,25	-2,3	0,016	0,7242	CASC19	cancer susceptibility candidate 19 (non-protein coding)
16979515	4,95	6,73	-3,44	0,0162	0,7242	CCNA2	cyclin A2
16825097	5,28	6,3	-2,03	0,0163	0,7242	NDUFAB1	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1, alpha/beta subcomplex, 1, 8kDa
17020019	5,6	6,82	-2,33	0,0163	0,7242	MCM3	minichromosome maintenance complex component 3
16837270	6,6	8	-2,64	0,017	0,7242	KPNA2	karyopherin alpha 2 (RAG cohort 1, importin alpha 1)
16785316	4,87	6,03	-2,23	0,0177	0,7242	MTHFD1	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP-dependent) 1, methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase, formyltetrahydrofolate synthetase
16673525	7,13	8,25	-2,17	0,018	0,7242	ATP1B1	ATPase, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, beta 1 polypeptide
16970754	7,04	5,49	2,92	0,018	0,7242	LOC105377429	uncharacterized LOC105377429
17125762	3,75	4,84	-2,14	0,0181	0,7242		

16813270	6,43	7,69	-2,4	0,0181	0,7242	IDH2	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial
16785483	4,86	5,96	-2,14	0,0181	0,7242	FUT8	fucosyltransferase 8 (alpha (1,6) fucosyltransferase)
17002237	5,57	4,44	2,18	0,0183	0,7242		
16754954	2,39	3,43	-2,05	0,0183	0,7242		
16798196	3,44	2,43	2,01	0,0185	0,7242	SNRPN; IPW	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N; imprinted in Prader-Willi syndrome (non-protein coding)
17068134	4,55	2,17	5,19	0,0187	0,7242		
16820537	5,56	6,62	-2,08	0,0188	0,7242	UTP4	UTP4 small subunit (SSU) processome component
17060412	4,75	6,2	-2,74	0,0191	0,7242	MCM7	minichromosome maintenance complex component 7
16757324	5,74	6,81	-2,1	0,0196	0,7242	OAS1	2-5-oligoadenylate synthetase 1
17084904	3,47	5,3	-3,55	0,0196	0,7242	MELK	maternal embryonic leucine zipper kinase
16743751	4,44	6,38	-3,83	0,0205	0,7242	MMP12	matrix metalloproteinase 12
16823413	6,03	7,26	-2,35	0,0206	0,7242	TRAP1	TNF receptor-associated protein 1
16705159	2,77	4,66	-3,72	0,0207	0,7242	CDK1	cyclin-dependent kinase 1
17125034	5,01	6,06	-2,07	0,0207	0,7242		
16726790	3,64	4,83	-2,28	0,0213	0,7242	POLA2	polymerase (DNA directed), alpha 2, accessory subunit
16687847	3,56	4,61	-2,07	0,0215	0,7242	TACSTD2	tumor-associated calcium signal transducer 2
17064939	4	5,42	-2,67	0,0221	0,7242	NCAPG2	non-SMC condensin II complex subunit G2
16998850	3,35	2,28	2,09	0,0226	0,7242	EPB41L4A	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 4A
16699051	6,75	7,78	-2,04	0,0226	0,7242	RPL21P28	ribosomal protein L21 pseudogene 28
16705551	5,01	6,29	-2,43	0,0233	0,7242	HKDC1	hexokinase domain containing 1
16870984	2,93	1,92	2	0,0241	0,7242	ZNF681	zinc finger protein 681
16798820	1,21	2,32	-2,16	0,0241	0,7242		
16669212	3,38	4,47	-2,13	0,0242	0,7242	TTF2	transcription termination factor, RNA polymerase II
16762126	4,32	5,33	-2,02	0,0245	0,7242	LDHB	lactate dehydrogenase B
17109808	3,04	4,07	-2,04	0,0247	0,7242	APOO	apolipoprotein O
17015084	6,7	7,75	-2,08	0,0248	0,7242	SERPINB1	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 1
16686472	7,27	8,46	-2,28	0,025	0,7242	PRDX1	peroxiredoxin 1
17068296	2,91	4,19	-2,43	0,025	0,7242	IDO1	indoleamine 2,3-dioxygenase 1
16846685	4,63	3,54	2,12	0,0251	0,7242		
16828886	2,88	4,54	-3,16	0,0251	0,7242	GINS2	GINS complex subunit 2 (Psf2 homolog)
16856168	2,16	3,2	-2,06	0,0256	0,7242	OR4F17	olfactory receptor, family 4, subfamily F, member 17

16819152	6,08	4,67	2,65	0,0262	0,7242	CES1P1	carboxylesterase 1 pseudogene 1
16774235	2,91	3,99	-2,11	0,0274	0,7242	SLC25A15; MIR621	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; ornithine transporter) member 15; microRNA 621
16698023	4,34	5,73	-2,63	0,0276	0,7242	UBE2T	ubiquitin conjugating enzyme E2T
17026603	5,64	6,99	-2,54	0,0276	0,7242		
17021217	5,08	6,11	-2,04	0,0284	0,7242	ME1	malic enzyme 1, NADP(+)-dependent, cytosolic
16898175	5,55	6,57	-2,03	0,0287	0,7242	CCT4	chaperonin containing TCP1, subunit 4 (delta)
16813342	4,68	6,25	-2,97	0,0291	0,7242	PRC1	protein regulator of cytokinesis 1
16793999	6,24	7,33	-2,13	0,0299	0,7242	PLEK2	pleckstrin 2
16733104	3,81	4,87	-2,08	0,0301	0,7242	CHEK1	checkpoint kinase 1
16927749	3,63	2,26	2,59	0,0303	0,7242	IGLV1-44	immunoglobulin lambda variable 1-44
16707221	3,65	5,22	-2,97	0,0305	0,7242	KIF20B	kinesin family member 20B
16924602	4	2,85	2,23	0,031	0,7242	ADAMTS1	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1
17038967	4,66	6,02	-2,58	0,0312	0,7242		
17042222	4,83	3,61	2,32	0,0312	0,7242		
16904278	5,06	6,29	-2,35	0,0314	0,7242	DPP4	dipeptidyl-peptidase 4
16804539	6,02	7,15	-2,18	0,0315	0,7242	ABHD2	abhydrolase domain containing 2
16897056	6,16	7,46	-2,46	0,0315	0,7242	LRPPRC	leucine-rich pentatricopeptide repeat containing
16757969	7,08	8,15	-2,09	0,032	0,7242	MLEC	malectin
17002612	5,1	3,75	2,54	0,032	0,7242	SLIT3	slit guidance ligand 3
17056248	2,44	3,46	-2,03	0,0323	0,7242	CPVL	carboxypeptidase, vitellogenic-like
17013507	4,28	6,38	-4,3	0,0327	0,7242	SAMD5	sterile alpha motif domain containing 5
16664828	4,65	3,55	2,14	0,0332	0,7242	PODN	podocan
16784299	3,97	5,33	-2,57	0,0333	0,7242	CDKN3	cyclin-dependent kinase inhibitor 3
17119106	2,41	3,74	-2,52	0,0334	0,7242		
16760048	3,87	5,08	-2,31	0,0334	0,7242	FOXM1	forkhead box M1
17036208	4,59	6,13	-2,91	0,0334	0,7242		
16775014	3,98	5,18	-2,3	0,0343	0,7242	CKAP2	cytoskeleton associated protein 2
16753964	6,15	7,16	-2,02	0,0346	0,7242	CCT2	chaperonin containing TCP1, subunit 2 (beta)
16677425	4,51	6,05	-2,91	0,0348	0,7242	CENPF	centromere protein F
17005868	8,41	9,79	-2,61	0,0349	0,7242	HIST1H4J; HIST1H4K	histone cluster 1, H4j; histone cluster 1, H4k
16800506	5,16	6,16	-2	0,0353	0,7242	SORD	sorbitol dehydrogenase
17033925	4,67	6,16	-2,81	0,0364	0,7242		
16812738	5,01	3,91	2,13	0,0365	0,7242	HDGFRP3	hepatoma-derived growth factor, related protein 3
17031469	4,69	6,14	-2,73	0,0377	0,7242		
16801557	3,69	5,28	-3,01	0,0378	0,7242	CCNB2	cyclin B2

17123744	1,82	3,82	-4	0,0379	0,7242		
16887840	4,59	6,3	-3,26	0,0381	0,7242	CDCA7	cell division cycle associated 7
16694357	8,91	7,84	2,11	0,0381	0,7242	SNORA80E	small nucleolar RNA, H/ACA box 80E
16798206	5,12	2,99	4,38	0,0382	0,7242	SNORD116-20; SNORD116@	small nucleolar RNA, C/D box 116-20; small nucleolar RNA, C/D box 116 cluster
17062945	5,8	7	-2,29	0,0382	0,7242	LINC-PINT	long intergenic non-protein coding RNA, p53 induced transcript
17076609	4,44	3,33	2,17	0,0386	0,7242	SFRP1	secreted frizzled-related protein 1
16686273	4,61	6,85	-4,73	0,0386	0,7242	RNU5D-1	RNA, USD small nuclear 1
17052530	3,86	5,8	-3,83	0,0386	0,7242	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
17085998	5	3,58	2,67	0,0388	0,7242	PCSK5	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5
16888047	4,93	6,01	-2,12	0,0388	0,7242	AGPS	alkylglycerone phosphate synthase
17052538	4,42	5,97	-2,92	0,0388	0,7242	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
17041552	4,51	5,98	-2,77	0,039	0,7242		
17048030	2,34	1,27	2,09	0,0391	0,7242		
16737783	5,87	6,87	-2	0,0393	0,7242	CKAP5	cytoskeleton associated protein 5
16824463	3,56	4,62	-2,09	0,0396	0,7242	RPS15A	ribosomal protein S15a
16969229	2,68	3,69	-2,01	0,0401	0,7242	DAPP1	dual adaptor of phosphotyrosine and 3-phosphoinositides
17052548	4,42	5,83	-2,66	0,0403	0,7242	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
17014798	5,52	4,41	2,15	0,0414	0,7242	SMOC2	SPARC related modular calcium binding 2
16694617	3,72	5,38	-3,17	0,0415	0,7242	IQGAP3	IQ motif containing GTPase activating protein 3
16967031	5,98	7,07	-2,13	0,0416	0,7242	PAICS	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase
16760195	2,95	4,2	-2,39	0,0416	0,7242	LOC101929549	uncharacterized LOC101929549
16749036	2,49	4,38	-3,71	0,0417	0,7242	SLCO1B3	solute carrier organic anion transporter family, member 1B3
16697544	3,21	4,93	-3,31	0,0417	0,7242	ASPM	abnormal spindle microtubule assembly
17110586	3,89	5,01	-2,17	0,0418	0,7242	SLC38A5	solute carrier family 38, member 5
17045198	5,55	6,68	-2,19	0,0418	0,7242	ANLN	anillin actin binding protein
16967794	2,75	3,79	-2,05	0,0422	0,7242	CXCL1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha)
16956792	4,73	2,95	3,45	0,0425	0,7242	ABI3BP	ABI family, member 3 (NESH) binding protein
17120506	5,68	6,83	-2,22	0,0429	0,7242		
16769250	4,19	2,89	2,47	0,0439	0,7242	IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)
16963674	4,45	3,16	2,44	0,0443	0,7242	ZNF141	zinc finger protein 141
17016494	8,43	9,84	-2,65	0,0454	0,7242	HIST1H4K; HIST1H4J	histone cluster 1, H4k; histone cluster 1, H4j

16698718	8,26	10,66	-5,26	0,0455	0,7242	PIGR	polymeric immunoglobulin receptor
16810543	3,22	4,41	-2,28	0,0459	0,7242	KIAA0101	KIAA0101
16804559	3,84	6,02	-4,52	0,0464	0,7242	FANCI	Fanconi anemia complementation group I
16707551	4,08	5,69	-3,06	0,0467	0,7242	CEP55	centrosomal protein 55kDa
16799517	3,45	4,7	-2,37	0,0469	0,7242	KNSTRN	kinetochore-localized astrin/SPAG5 binding protein
17112656	6,1	7,58	-2,8	0,0473	0,7242	NOX1	NADPH oxidase 1
16844356	5,41	6,42	-2,02	0,0473	0,7242	TNS4	tensin 4
16734524	8,53	7,15	2,6	0,0475	0,7242	SNORA54	small nucleolar RNA, H/ACA box 54
16706238	4,91	6,02	-2,17	0,0477	0,7242	ADK	adenosine kinase
16988801	8,29	9,59	-2,46	0,0478	0,7242	SLC12A2	solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporter), member 2
16799637	2,52	3,56	-2,07	0,0479	0,7242	RAD51	RAD51 recombinase
16788616	7,03	5,8	2,35	0,0484	0,7242	SNORD114-1	small nucleolar RNA, C/D box 114-1
16842281	5,23	6,45	-2,32	0,0493	0,7242	RPS2P46	ribosomal protein S2 pseudogene 46
16752834	3,02	4,09	-2,1	0,0494	0,7242	SHMT2	serine hydroxymethyltransferase 2 (mitochondrial)
17050697	6,44	8,31	-3,65	0,0495	0,7242	CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
16679411	3,44	4,55	-2,16	0,0496	0,7242	EXO1	exonuclease 1
16757347	4,59	5,64	-2,07	0,0497	0,7242	OAS3; OAS2	2-5-oligoadenylate synthetase 3; 2-5-oligoadenylate synthetase 2
16988703	4,51	6,22	-3,29	0,0503	0,7242	LMNB1	lamin B1
16844312	5,3	7,13	-3,53	0,0515	0,7242	TOP2A	topoisomerase (DNA) II alpha
17016799	4,73	6,17	-2,72	0,0516	0,7242	TRIM31	tripartite motif containing 31
17052534	4,2	5,51	-2,49	0,0519	0,7242	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16788659	7,1	5,9	2,29	0,0522	0,7242	SNORD114-12	small nucleolar RNA, C/D box 114-12
17010552	3,73	5	-2,41	0,0522	0,7242	TTK	TTK protein kinase
16948021	5,64	6,96	-2,51	0,0526	0,7242	ECT2	epithelial cell transforming 2
16674767	6,17	7,26	-2,13	0,0538	0,7242	DHX9	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box helicase 9
16903090	4,68	5,99	-2,49	0,0539	0,7242	MCM6	minichromosome maintenance complex component 6
16978568	3,66	5,27	-3,05	0,054	0,7242	CENPE	centromere protein E
16916958	5,52	6,62	-2,14	0,0542	0,7242	PCNA	proliferating cell nuclear antigen
16762573	4,84	5,87	-2,03	0,0547	0,7242	ASUN	asunder spermatogenesis regulator
17083136	4,59	3,54	2,07	0,055	0,7242		
16689400	2,21	3,45	-2,37	0,0554	0,7242	GBP5	guanylate binding protein 5
16793225	3,33	4,71	-2,61	0,0568	0,7242	DLGAP5	discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 5

16755928	3,52	4,68	-2,23	0,057	0,7242	PARPBP	PARP1 binding protein
17110071	3,63	2,54	2,14	0,0577	0,7242	SRPX	sushi-repeat containing protein, X-linked
16984304	4,71	2,75	3,9	0,0581	0,7242	C7	complement component 7
17096030	5,14	6,53	-2,62	0,0587	0,7242	FBP1	fructose-1,6-bisphosphatase 1
16794256	5,02	6,1	-2,11	0,0588	0,7242	ERH	enhancer of rudimentary homolog (Drosophila)
16736891	3,42	4,53	-2,16	0,0588	0,7242	KIF18A	kinesin family member 18A
16782010	9,31	8,22	2,13	0,059	0,7242	TRAJ59	T cell receptor alpha joining 59 (non-functional)
16850477	4,72	6,2	-2,8	0,0596	0,7242	TYMS	thymidylate synthetase
16872223	3,55	2,54	2,01	0,0603	0,7243		
17118411	7,44	9,67	-4,71	0,0604	0,7243	LOC100132154	putative ankyrin repeat domain-containing protein 30B-like
17118415	7,44	9,67	-4,71	0,0604	0,7243		
16817017	4,73	6,24	-2,84	0,0606	0,7248	PLK1	polo-like kinase 1
16912379	5,4	6,63	-2,35	0,0616	0,7254	TPX2	TPX2, microtubule-associated
16671139	3,92	4,93	-2	0,0616	0,7255	S100A9	S100 calcium binding protein A9
17023646	7,92	6,88	2,06	0,0623	0,7255	CTGF	connective tissue growth factor
17075776	3,25	4,54	-2,44	0,0625	0,7255	PBK	PDZ binding kinase
17016403	4,61	6,22	-3,05	0,0627	0,7255	HIST1H3G	histone cluster 1, H3g
16757687	4,12	5,12	-2	0,0627	0,7255	RFC5	replication factor C subunit 5
17052536	5,84	7,45	-3,05	0,0646	0,7277	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16753914	6,93	8,45	-2,87	0,0648	0,7277	LYZ	lysozyme
16798132	3,77	1,83	3,84	0,0649	0,7277	SNORD116-1	small nucleolar RNA, C/D box 116-1
16998682	4,04	2,79	2,38	0,0662	0,7277	EFNA5	ephrin-A5
16798919	3,94	6,06	-4,35	0,0665	0,7277	ARHGAP11A	Rho GTPase activating protein 11A
16758650	4,21	5,23	-2,02	0,0667	0,7277	GTF2H3	general transcription factor IIH subunit 3
16669785	4,76	5,85	-2,13	0,0683	0,7295	RNVU1-6	RNA, variant U1 small nuclear 6
16739636	3,97	5,15	-2,26	0,0688	0,7295	SNHG1	small nucleolar RNA host gene 1
16818440	3,35	2,34	2,01	0,0697	0,7295		
17016263	5,33	4,31	2,02	0,0699	0,7295	CMAHP	cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase, pseudogene
16685279	3,37	2,3	2,09	0,0703	0,7295		
16798146	6,49	4,58	3,75	0,0713	0,7297	SNORD116-5; SNORD116-7	small nucleolar RNA, C/D box 116-5; small nucleolar RNA, C/D box 116-7
16798150	6,49	4,58	3,75	0,0713	0,7297	SNORD116-5; SNORD116-7	small nucleolar RNA, C/D box 116-5; small nucleolar RNA, C/D box 116-7
16799598	4,08	5,26	-2,26	0,0725	0,7312	CASC5	cancer susceptibility candidate 5
16840284	6,01	7,05	-2,05	0,073	0,7316	C1QBP	complement component 1, q subcomponent binding protein

16914671	6,87	8,14	-2,42	0,0732	0,7316	CSE1L	CSE1 chromosome segregation 1-like (yeast)
17095870	3,87	2,31	2,94	0,0733	0,7316	OGN	osteoglycin
16691331	6,76	5,66	2,14	0,0736	0,7316		
17075731	3,37	2,32	2,06	0,0748	0,7324	CLU; MIR6843	clusterin; microRNA 6843
17052550	4,07	5,26	-2,29	0,0757	0,7325	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16719515	5,57	7,58	-4,03	0,0757	0,7325	MKI67	marker of proliferation Ki-67
16977058	5,22	7,08	-3,63	0,0762	0,7336	CXCL11	chemokine (C-X-C motif) ligand 11
17113488	8,81	7,63	2,27	0,0764	0,7338		
16979389	3,57	4,77	-2,3	0,0767	0,7344	MAD2L1	MAD2 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast)
16842673	3,74	5,14	-2,63	0,077	0,735	SPAG5	sperm associated antigen 5
16957396	6,26	4,97	2,44	0,0775	0,735	CCDC80	coiled-coil domain containing 80
16976158	3,7	5,05	-2,55	0,0776	0,735	PPAT	phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase
16963113	4,43	3,19	2,37	0,0779	0,735	APOD	apolipoprotein D
17059567	3,7	2,67	2,04	0,0788	0,7354	STEAP4	STEAP family member 4
16686796	4,1	5,53	-2,69	0,0795	0,7354	STIL	SCL/TAL1 interrupting locus
16798152	7,96	6,22	3,33	0,0799	0,7354	SNORD116-8	small nucleolar RNA, C/D box 116-8
16798228	3,4	2,07	2,51	0,0802	0,7362	SNORD116-26	small nucleolar RNA, C/D box 116-26
16991010	5,84	4,44	2,65	0,0807	0,7368	SLC26A2	solute carrier family 26 (anion exchanger), member 2
17052552	4,85	5,85	-2	0,0811	0,7372	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16700713	7,88	6,72	2,23	0,0812	0,7372	SNORA14B	small nucleolar RNA, H/ACA box 14B
16887702	7,5	8,53	-2,04	0,0814	0,7372	ITGA6	integrin alpha 6
16777896	6,65	7,75	-2,14	0,0824	0,7372	HSPH1	heat shock 105kDa/110kDa protein 1
17125376	4,69	7,21	-5,74	0,0824	0,7372		
16797587	4,7	3,31	2,62	0,0839	0,7376	IGHA1; IGHV3-66	immunoglobulin heavy constant alpha 1; immunoglobulin heavy variable 3-66
16798144	8,04	6,32	3,29	0,0844	0,7376	SNORD116-3; SNORD116-9	small nucleolar RNA, C/D box 116-3; small nucleolar RNA, C/D box 116-9
16798154	8,04	6,32	3,29	0,0844	0,7376	SNORD116-3; SNORD116-9	small nucleolar RNA, C/D box 116-3; small nucleolar RNA, C/D box 116-9
16870782	2,97	1,93	2,05	0,0856	0,7376	ZNF737; ZNF626	zinc finger protein 737; zinc finger protein 626
16793190	2,64	4,17	-2,88	0,0862	0,7376	WDHD1	WD repeat and HMG-box DNA binding protein 1
16676547	5,32	6,86	-2,92	0,0868	0,7381	CTSE	cathepsin E
17085554	2,05	3,07	-2,03	0,0869	0,7381		
16798148	7,84	5,94	3,74	0,087	0,7381	SNORD116-6	small nucleolar RNA, C/D box 116-6
16835540	4,33	3,32	2,01	0,0872	0,7385	B4GALNT2	beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 2

16798212	2,27	1,24	2,04	0,0875	0,7385	SNORD116-23	small nucleolar RNA, C/D box 116-23
16809913	3,11	4,19	-2,11	0,0875	0,7385		
16767364	3,37	4,77	-2,64	0,0886	0,7394		
16984032	4,84	6,43	-3	0,0925	0,743	SKP2	S-phase kinase-associated protein 2, E3 ubiquitin protein ligase
17005589	3,32	4,92	-3,05	0,0933	0,7437	HIST1H2AE	histone cluster 1, H2ae
16778887	4,92	6,34	-2,68	0,0943	0,7437	KIAA0226L	KIAA0226-like
16699288	4,2	3,13	2,11	0,0943	0,7437		
16722278	6,26	4,92	2,54	0,0947	0,7437	SPON1	spondin 1, extracellular matrix protein
17094598	4,39	5,76	-2,59	0,0948	0,7437		
17087109	3,14	2	2,2	0,0959	0,7437	MIR27B; C9orf3; MIR23B	microRNA 27b; chromosome 9 open reading frame 3; microRNA 23b
16882975	3,21	4,88	-3,18	0,098	0,7438	NCAPH	non-SMC condensin I complex subunit H
17089525	5,21	7,04	-3,56	0,0988	0,7444	LCN2	lipocalin 2
16766137	3,57	5,12	-2,91	0,1003	0,7452	TIMELESS	timeless circadian clock
16864756	3,88	4,93	-2,07	0,102	0,7457	FPR3	formyl peptide receptor 3
16705531	4,93	6,01	-2,12	0,102	0,7457	SUPV3L1	SUV3-like helicase
16987773	2,24	3,91	-3,18	0,103	0,7457		
17052532	3,87	5,08	-2,32	0,1031	0,7457	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16901755	3,42	5,01	-3,02	0,1032	0,7457	BUB1	BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase
16707468	3,79	5,34	-2,94	0,1036	0,746	KIF11	kinesin family member 11
16797467	3,95	2,56	2,62	0,1046	0,7478	IGHD	immunoglobulin heavy constant delta
17015033	6,14	7,19	-2,07	0,105	0,7478	GMDS	GDP-mannose 4,6-dehydratase
17055501	4,78	6,06	-2,43	0,1088	0,7478	AGR2	anterior gradient 2, protein disulphide isomerase family member
16802519	4,51	5,61	-2,14	0,1092	0,7478	KIF23	kinesin family member 23
16977045	4,78	7,19	-5,29	0,1107	0,7478	CXCL9	chemokine (C-X-C motif) ligand 9
17005858	5,07	6,67	-3,04	0,1111	0,7478	HIST1H2AI	histone cluster 1, H2ai
17005603	3,29	4,83	-2,9	0,1134	0,7478	HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bi
16798138	7,96	6,07	3,71	0,1147	0,7478	SNORD116-2	small nucleolar RNA, C/D box 116-2
17052542	4,53	5,71	-2,27	0,1158	0,7478	MGAM2	maltase-glucoamylase 2 (putative)
16761820	5,74	4,37	2,58	0,1177	0,7478	MGP	matrix Gla protein
16836492	4,32	5,67	-2,55	0,1177	0,7478	PRR11	proline rich 11
16821239	2,31	3,32	-2,01	0,118	0,7478	CENPN	centromere protein N
16937505	4,28	5,29	-2,02	0,118	0,7478	FANCD2	Fanconi anemia complementation group D2
16687418	4,7	6,48	-3,44	0,119	0,748	NDC1	NDC1 transmembrane nucleoporin
16970563	2,45	4,09	-3,12	0,1194	0,7486	PLK4	polo-like kinase 4
16996545	2,96	4,31	-2,55	0,1197	0,7487	DEPDC1B	DEP domain containing 1B
16798236	3,65	2,42	2,36	0,1201	0,7487	SNORD116-29	small nucleolar RNA, C/D box 116-29

16798246	4,59	3,15	2,71	0,1202	0,7487	SNRPN; IPW	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N; imprinted in Prader-Willi syndrome (non-protein coding)
17097072	4,06	2,93	2,19	0,1217	0,7487	SVEP1	sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1
16773840	3,77	4,91	-2,21	0,1222	0,7487	BRCA2	breast cancer 2, early onset
16796694	4,23	5,25	-2,02	0,1224	0,7487	WARS	tryptophanyl-tRNA synthetase
16798198	10,29	8,68	3,05	0,1235	0,7487	SNORD116-19; SNORD116-17	small nucleolar RNA, C/D box 116-19; small nucleolar RNA, C/D box 116-17
16798202	10,29	8,68	3,05	0,1235	0,7487	SNORD116-19; SNORD116-17; SNRPN; IPW	small nucleolar RNA, C/D box 116-19; small nucleolar RNA, C/D box 116-17; small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N; imprinted in Prader-Willi syndrome (non-protein coding)
17016499	5,14	6,83	-3,23	0,1249	0,7501	HIST1H1B	histone cluster 1, H1b
16688594	3,92	4,94	-2,02	0,1259	0,751	CRYZ	crystallin zeta
17052619	3,47	4,56	-2,12	0,126	0,751	TRBV20-1	T cell receptor beta variable 20-1
16965346	4,92	6,17	-2,38	0,126	0,751	NCAPG	non-SMC condensin I complex subunit G
16660624	5,99	7,06	-2,1	0,1267	0,7522	KDM1A	lysine (K)-specific demethylase 1A
16834056	2,77	4,63	-3,64	0,1298	0,7543	CDC6	cell division cycle 6
16873645	7,86	9,78	-3,79	0,1303	0,7543	SNAR-E	small ILF3/NF90-associated RNA E
17119138	7,86	9,78	-3,79	0,1303	0,7543		
17119142	7,86	9,78	-3,79	0,1303	0,7543		
16914171	5,24	6,76	-2,87	0,1325	0,7547	PI3	peptidase inhibitor 3, skin-derived
16977833	6,7	5,7	2	0,1334	0,7561	SPARCL1	SPARC like 1
16666485	3,47	4,8	-2,51	0,138	0,7625	IFI44L	interferon-induced protein 44-like
17124830	2,35	3,55	-2,31	0,138	0,7625		
16995409	5,17	6,27	-2,14	0,1412	0,7631	NUP155	nucleoporin 155kDa
16874508	7,62	9,45	-3,56	0,1428	0,7631	SNAR-B2; SNAR-B1	small ILF3/NF90-associated RNA B2; small ILF3/NF90-associated RNA B1
16874510	7,62	9,45	-3,56	0,1428	0,7631	SNAR-B2; SNAR-B1	small ILF3/NF90-associated RNA B2; small ILF3/NF90-associated RNA B1
16798801	4,15	5,56	-2,66	0,1446	0,7639	ARHGAP11B	Rho GTPase activating protein 11B
16980762	7,46	5,39	4,19	0,1459	0,764	SFRP2	secreted frizzled-related protein 2
17086193	5,04	6,49	-2,72	0,1469	0,7642	PSAT1	phosphoserine aminotransferase 1
16939960	2,89	4,26	-2,59	0,1473	0,7642	KIF15	kinesin family member 15
17067102	3,05	4,08	-2,05	0,1489	0,7654	CDCA2	cell division cycle associated 2
16695463	5,06	3,7	2,58	0,1498	0,7654	ITLN1	intelectin 1 (galactofuranose binding)

16863715	7,67	9,33	-3,17	0,1507	0,7655	SNAR-C4	small ILF3/NF90-associated RNA C4
16863719	7,67	9,33	-3,17	0,1507	0,7655	SNAR-C3	small ILF3/NF90-associated RNA C3
17028407	4,26	5,47	-2,3	0,151	0,7655		
16877019	3,98	5,11	-2,19	0,1518	0,7657	RRM2	ribonucleotide reductase M2
16798190	9,66	8,05	3,05	0,1518	0,7657	SNORD116-15	small nucleolar RNA, C/D box 116-15
17093646	6,31	7,38	-2,09	0,1542	0,7686	STOML2	stomatatin (EPB72)-like 2
17114701	5,48	4,38	2,14	0,157	0,7696	CDR1	cerebellar degeneration related protein 1
16709405	3,76	5,16	-2,65	0,1572	0,7696	PLEKHS1	pleckstrin homology domain containing, family S member 1
16692636	6,32	8,02	-3,25	0,1634	0,7741	HIST2H2AB	histone cluster 2, H2ab
16847095	5,72	7,52	-3,48	0,1637	0,7741	RNF43	ring finger protein 43
16909520	11,13	10,11	2,02	0,1647	0,7741	SNORA75	small nucleolar RNA, H/ACA box 75
17031373	5,33	6,77	-2,71	0,1656	0,7743		
17080749	4,4	5,54	-2,2	0,1661	0,7745	ATAD2	ATPase family, AAA domain containing 2
17016509	3,14	4,37	-2,36	0,1666	0,7747	HIST1H3J	histone cluster 1, H3j
16900178	6,13	4,91	2,34	0,168	0,776	IGKV2-40	immunoglobulin kappa variable 2-40
16798216	9,46	7,68	3,44	0,1709	0,7781	SNORD116-24	small nucleolar RNA, C/D box 116-24
16882707	6,09	4,92	2,25	0,1764	0,782		
16897834	6,2	4,96	2,37	0,1766	0,7821	EFEMP1	EGF containing fibulin-like extracellular matrix protein 1
16743721	4,19	5,75	-2,94	0,1789	0,7842	MMP1	matrix metalloproteinase 1
17005865	5,72	6,93	-2,31	0,1792	0,7842	HIST1H2BM	histone cluster 1, H2bm
16829369	4,12	5,13	-2,02	0,1818	0,7851	FANCA	Fanconi anemia complementation group A
17016400	5,68	7,39	-3,26	0,1829	0,7861	HIST1H3F	histone cluster 1, H3f
16882718	6	4,86	2,2	0,1845	0,7861	IGKV2D-40; IGKV2-40	immunoglobulin kappa variable 2D-40; immunoglobulin kappa variable 2-40
16850517	2,64	3,68	-2,05	0,1856	0,7861	NDC80	NDC80 kinetochore complex component
17016383	5,28	6,32	-2,07	0,1919	0,7873	HIST1H4D	histone cluster 1, H4d
16801473	2,26	3,33	-2,11	0,1925	0,7873	AQP9	aquaporin 9
17016503	8,69	9,99	-2,46	0,1934	0,7875	HIST1H3I	histone cluster 1, H3i
16982024	3,53	4,79	-2,4	0,1947	0,7891	CENPU	centromere protein U
16957951	3,99	4,99	-2,01	0,2007	0,7927	POLQ	polymerase (DNA directed), theta
17066961	3,34	4,94	-3,04	0,2013	0,7935	ADAMDEC1	ADAM-like, decysin 1
16909700	4,18	5,33	-2,22	0,2037	0,7941	HJURP	Holliday junction recognition protein
17013512	3,7	4,77	-2,1	0,2045	0,7949	SAMD5	sterile alpha motif domain containing 5
16798250	5,35	4,02	2,51	0,2073	0,7955	SNRPN; IPW	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N; imprinted in Prader-Willi syndrome (non-protein coding)
17104049	10,31	9,29	2,02	0,2073	0,7955	SNORA11; MAGED2	small nucleolar RNA, H/ACA box 11; MAGE family member D2

16747014	3,33	4,48	-2,21	0,2101	0,7961	RAD51AP1	RAD51 associated protein 1
16688210	2,98	1,91	2,09	0,2102	0,7961	MIR3671	microRNA 3671
16714998	3,23	4,26	-2,05	0,211	0,7961	DNA2	DNA replication helicase/nuclease 2
17105401	3,22	4,24	-2,03	0,2139	0,7982	CENPI	centromere protein I
16797516	10,48	8,29	4,57	0,2143	0,7983	IGHV3-33	immunoglobulin heavy variable 3-33
16798164	8,31	6,29	4,05	0,2148	0,7987	SNORD116-14	small nucleolar RNA, C/D box 116-14
16982635	3,84	4,92	-2,12	0,2153	0,799	TRIP13	thyroid hormone receptor interactor 13
17120106	3,73	5,07	-2,53	0,2166	0,7994		
16663958	3,9	5,07	-2,25	0,2188	0,8008	KIF2C	kinesin family member 2C
16927810	6,19	5,01	2,25	0,2242	0,803	IGLV2-18	immunoglobulin lambda variable 2-18
16968529	4,24	5,29	-2,07	0,2263	0,803	PTPN13	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 13 (APO-1/CD95 (Fas)-associated phosphatase)
16957170	3,61	4,75	-2,2	0,2269	0,803	KIAA1524	KIAA1524
16967631	4,94	3,64	2,45	0,2294	0,8031	SLC4A4	solute carrier family 4 (sodium bicarbonate cotransporter), member 4
16775083	6,01	8,23	-4,66	0,2318	0,8046	OLFM4	olfactomedin 4
16861641	6,26	7,31	-2,07	0,2326	0,8046	C19orf33	chromosome 19 open reading frame 33
16970536	2,13	3,87	-3,33	0,2334	0,8046	HSPA4L	heat shock 70kDa protein 4-like
16927702	4,07	2,95	2,18	0,2352	0,8056	IGLV6-57; IGLL5	immunoglobulin lambda variable 6-57; immunoglobulin lambda-like polypeptide 5
16667037	3,22	4,4	-2,28	0,2385	0,806	CDC7	cell division cycle 7
16720601	4,67	3,46	2,31	0,2483	0,8098	MUC5B	mucin 5B, oligomeric mucus/gel-forming
16756222	2,41	3,48	-2,1	0,2495	0,8105	IGANRP	uncharacterized LOC100652933
16977052	5,62	6,79	-2,26	0,2503	0,8109	CXCL10	chemokine (C-X-C motif) ligand 10
16691627	4,5	7,75	-9,5	0,2514	0,8109	HMGCS2	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2 (mitochondrial)
16836624	6,69	4,99	3,24	0,2532	0,8119	MIR21; VMP1	microRNA 21; vacuole membrane protein 1
17121792	1,33	3,59	-4,8	0,254	0,8122		
16917061	6,54	7,82	-2,43	0,2546	0,8125	FERMT1	fermitin family member 1
16797403	7,16	5,71	2,73	0,2561	0,8126	ZCWPW2; IGHM	zinc finger, CW type with PWWP domain 2; immunoglobulin heavy constant mu
17125784	5,39	4,24	2,22	0,2568	0,8126		
16836655	4,62	3,56	2,08	0,2604	0,8139	CA4	carbonic anhydrase IV
16862385	4,25	5,66	-2,66	0,2605	0,8139	CYP2B6	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
16872276	5,41	6,91	-2,84	0,2607	0,8139	FCGBP	Fc fragment of IgG binding protein
17076251	3,91	5,55	-3,13	0,2643	0,8148	LOC157860	uncharacterized LOC157860

17112149	3,11	9,05	-61,6	0,2647	0,8148	XIST	X inactive specific transcript (non-protein coding)
16900162	8,22	6,21	4,01	0,2705	0,8171	IGKV2-30; IGKC	immunoglobulin kappa variable 2-30; immunoglobulin kappa constant
16797417	8,58	7,37	2,31	0,2705	0,8171	IGHV1-69; IGHJ2; IGHV4-31; IGHG1; IGHA1; IGH; IGHD	immunoglobulin heavy variable 1-69; immunoglobulin heavy joining 2; immunoglobulin heavy variable 4-31; immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker); immunoglobulin heavy constant alpha 1; immunoglobulin heavy locus; immunoglobulin heavy constant delta
16804631	3,27	5,15	-3,67	0,2708	0,8171	TICRR	TOPBP1-interacting checkpoint and replication regulator
16777278	3,66	5,31	-3,14	0,2789	0,8206	SKA3	spindle and kinetochore associated complex subunit 3
16670387	5,51	6,6	-2,13	0,2813	0,8214	HIST2H3A; HIST2H3C	histone cluster 2, H3a; histone cluster 2, H3c
16692616	5,51	6,6	-2,13	0,2813	0,8214	HIST2H3A; HIST2H3C	histone cluster 2, H3a; histone cluster 2, H3c
16996246	2,73	1,72	2,02	0,2852	0,823	RNF138P1	ring finger protein 138, E3 ubiquitin protein ligase pseudogene 1
16818443	8,06	6,71	2,55	0,2944	0,8263		
16949062	4,17	5,32	-2,21	0,2959	0,8269	EPHB3	EPH receptor B3
17043843	5,98	7,01	-2,04	0,2962	0,8269	TSPAN13	tetraspanin 13
16691640	3,64	5,06	-2,68	0,3021	0,8293	REG4	regenerating islet-derived family, member 4
17085439	4,2	5,49	-2,43	0,3042	0,8301		
16725272	4,25	2,92	2,51	0,3106	0,8321	MS4A12	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 12
16892521	8,71	9,96	-2,38	0,3118	0,8331	SCARNAS	small Cajal body-specific RNA 5
16859800	3,2	4,22	-2,02	0,3127	0,8336	MIR3189	microRNA 3189
16702571	3,24	4,25	-2,01	0,3148	0,8344	MCM10	minichromosome maintenance 10 replication initiation factor
17120508	4,05	5,09	-2,06	0,3162	0,8349		
16913341	7,78	6,59	2,28	0,3185	0,8363	MYL9	myosin light chain 9
16900156	8,58	6,99	3,02	0,32	0,8369	IGKV1-5; IGKV2D-28; IGKV2-28; IGKC	immunoglobulin kappa variable 1-5; immunoglobulin kappa variable 2D-28; immunoglobulin kappa variable 2-28; immunoglobulin kappa constant
17016506	6,26	7,43	-2,25	0,3203	0,8371	HIST1H4L	histone cluster 1, H4l
16882774	7,38	6,18	2,3	0,3306	0,841	IGKV3D-15	immunoglobulin kappa variable 3D-15 (gene/pseudogene)
16832429	5,29	6,31	-2,03	0,3424	0,846	TMEM97	transmembrane protein 97

16882740	7,47	5,89	2,99	0,3458	0,8471	IGKV2D-28; IGKV2-28	immunoglobulin kappa variable 2D-28; immunoglobulin kappa variable 2-28
16972106	3,22	4,54	-2,5	0,3523	0,8481		
17116200	2,91	1,73	2,26	0,3565	0,8498	USP9Y	ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked
16743647	4,66	6,24	-2,99	0,3589	0,8509	MMP7	matrix metalloproteinase 7
17112607	5,87	7,08	-2,32	0,3655	0,8519	TSPAN6	tetraspanin 6
17077680	2,74	3,74	-2,01	0,3769	0,8541	TTPA	tocopherol (alpha) transfer protein
16720507	6,65	8,11	-2,76	0,3797	0,8556	MUC2	mucin 2, oligomeric mucus/gel-forming
17116251	2,58	1,04	2,91	0,3818	0,8565	DDX3Y	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 3, Y-linked
17001349	5,25	6,92	-3,18	0,393	0,8595	SPINK1	serine peptidase inhibitor, Kazal type 1
17005560	6,21	7,36	-2,23	0,3987	0,8615	HIST1H4C	histone cluster 1, H4c
16850663	3,36	4,46	-2,15	0,4014	0,8627	DLGAP1-AS2	DLGAP1 antisense RNA 2
16854801	2,93	3,99	-2,08	0,4031	0,8627	MIR924	microRNA 924
16850328	3,3	4,31	-2,01	0,4038	0,8627	LOC644172	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1 pseudogene
16850334	3,3	4,31	-2,01	0,4038	0,8627	LOC101929775; LOC644172	C-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 1-like; mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1 pseudogene
16850360	3,3	4,31	-2,01	0,4038	0,8627	LOC644172	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1 pseudogene
17116384	3,11	1,77	2,52	0,4381	0,8746	TXLNGY	taxilin gamma pseudogene, Y-linked
16797479	7,31	5,9	2,65	0,4423	0,8763	IGHV4-31; IGHV3-15; IGHG1	immunoglobulin heavy variable 4-31; immunoglobulin heavy variable 3-15; immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker)
16882750	7,01	5,59	2,67	0,4435	0,8764	IGKV2D-24	immunoglobulin kappa variable 2D-24 (non-functional)
16708340	6,21	4,86	2,56	0,4559	0,8815	SEMA4G	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4G
17118451	3,17	1,81	2,56	0,4575	0,8824	TXLNGY	taxilin gamma pseudogene, Y-linked
16744585	4,03	5,19	-2,24	0,4619	0,8842	NXPE1	neurexophilin and PC-esterase domain family, member 1
16714581	2,64	4,1	-2,74	0,4803	0,8881	SLC16A9	solute carrier family 16, member 9
16970118	3,79	2,7	2,12	0,4906	0,8915	SYNPO2	synaptopodin 2
17116977	2,71	1,3	2,65	0,5021	0,8953		
17023810	4,23	3,21	2,02	0,5049	0,8961	SGK1	serum/glucocorticoid regulated kinase 1

16900098	9,23	7,9	2,51	0,5107	0,8984	IGKV3D-15; IGKV2-29; IGK; IGKJ3	immunoglobulin kappa variable 3D-15 (gene/pseudogene); immunoglobulin kappa variable 2-29 (gene/pseudogene); immunoglobulin kappa locus; immunoglobulin kappa joining 3
16887237	2,81	3,84	-2,04	0,5108	0,8984	DHRS9	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9
17092992	3,96	5,03	-2,1	0,5113	0,8984	LRRC19	leucine rich repeat containing 19
16688615	2,78	3,82	-2,06	0,5221	0,9012	SLC44A5	solute carrier family 44, member 5
16847933	5,28	6,64	-2,57	0,5274	0,9028	AXIN2	axin 2
16900124	6,71	5,6	2,16	0,5342	0,9052	IGKV1-12; IGKV1D-12	immunoglobulin kappa variable 1-12; immunoglobulin kappa variable 1D-12
17122142	1,84	3,22	-2,61	0,5485	0,9093		
16822035	5,03	7,11	-4,21	0,55	0,9093	DPEP1	dipeptidase 1 (renal)
16900148	8,18	6,7	2,79	0,5724	0,9171	IGKV2-24	immunoglobulin kappa variable 2-24
16900096	10,69	9,03	3,16	0,6042	0,9239	IGKC; IGKJ5; IGK	immunoglobulin kappa constant; immunoglobulin kappa joining 5; immunoglobulin kappa locus
16797444	3,61	4,77	-2,23	0,6064	0,9241		
17126294	4,77	3,48	2,45	0,6184	0,9256		
16844509	6,35	5,13	2,34	0,6475	0,934	KRT23	keratin 23, type I
17116675	4,2	1,15	8,29	0,6597	0,9368		
16797371	8,12	6,62	2,83	0,6827	0,9417	IGHA1	immunoglobulin heavy constant alpha 1
16813206	5,32	4,32	2	0,6867	0,9428	ANPEP	alanine aminopeptidase
16980470	3,54	5,06	-2,85	0,7044	0,9466	NR3C2	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2
16974581	1,53	2,69	-2,24	0,7187	0,9501		
16927853	10,55	9,28	2,41	0,7378	0,9546	IGLC2; IGLJ3	immunoglobulin lambda constant 2 (Kern-Oz-marker); immunoglobulin lambda joining 3
16798345	3,04	1,97	2,1	0,7673	0,9602	SNORD115-22	small nucleolar RNA, C/D box 115-22
16927840	6,53	5,51	2,03	0,8381	0,9738	IGLL5; IGLV3-1	immunoglobulin lambda-like polypeptide 5; immunoglobulin lambda variable 3-1
16797409	4,03	5,87	-3,57	0,9515	0,9924	ZCWPW2; IGHD; IGHG1; IGHJ6; IGHA1	zinc finger, CW type with PWWP domain 2; immunoglobulin heavy constant delta; immunoglobulin heavy constant gamma 1 (G1m marker); immunoglobulin heavy joining 6; immunoglobulin heavy constant alpha 1
17045106	3,29	2,23	2,09	0,9931	0,9985	NPSR1	neuropeptide S receptor 1

## ANEXO II. FUNCIONES DIFERENCIALES CCR POST-COLONOSCOPIA

\*Abreviaturas: SE: número de genes sobreexpresados. GEN SE: lista de genes sobreexpresados. IE: número de genes infraexpresados. GEN IE: lista de genes infraexpresados. P: valor de *p*.

VÍA PATOGENÉTICA	TOTAL	SE	GEN SE	IE	GEN IE	P
Retinoblastoma (RB)	19	1	MIR21	18	SKP2,CCNA2,MCM7,CDK1,PLK4,CCNB1,CCNB2,MCM6,TOP2A,MCM3,RFC5,CHEK1,PCNA,TTK,RRM2,TYMS,ANLN,CDC7	0.0000001
Alteración de Histonas	12	0		12	HIST1H3J,HIST2H3A,HIST2H3C,EZH2,HIST1H4C,HIST1H4J,HIST1H3G,HIST1H4K,HIST1H4L,HIST1H3F,HIST1H3I,HIST1H4D	0.0000001
Ciclo celular	14	0		14	BUB1,CCNA2,PCNA,CDK1,CCNB1,CCNB2,CDC7,CDC6,SKP2,PLK1,MCM3,MCM6,MCM7,MCM10	0.0000001
Replicación ADN	10	0		10	GMNN,MCM6,MCM3,MCM7,MCM10,RFC5,PCNA,CDC7,CDC6,POLA2	0.0000001
Cáncer gástrico <i>Network1</i>	7	1	SMOC2	6	KIF15,CENPF,KIF20B,ECT2,TOP2A,TPX2	0.0000001
Lesión de ADN y respuesta celular mediante vías reparadoras	9	0		9	RAD51,FANCI,PCNA,FANCA,BRCA2,EXO1,PLK1,FANCD2,FOXM1	0.0000002
Control de fase G1-S del ciclo celular	7	0		7	MCM3,MCM6,MCM7,POLA2,PCNA,CCNB1,CDK1	0.000044
Kinesinas	5	0		5	KIF11,CENPE,KIF18A,KIF15,KIFC1	0.000714
Trans-sulfuración y metabolismo del carbono uno	4	0		4	PSAT1,SHMT2,TYMS,MTHFD1	0.000808
Cáncer gástrico <i>Network 2</i>	4	0		4	UBE2T,FANCI,TOP2A,ATAD2	0.000914
Lesión del cordón espinal	7	2	SLIT3,MIR23B	5	NOS2,MMP12,CXCL1,CXCL10,CDK1	0.001159
Ruptura de doble cadena de ADN y respuesta celular mediante vías reparadoras	5	0		5	RAD51,EXO1,PCNA,BRCA2,FANCD2	0.001178
Respuesta reguladora del daño del ADN mediante miRNA	6	0		6	FANCD2,CCNB1,CHEK1,CDK1,CCNB2,RAD51	0.002301
Respuesta a daño del ADN	5	0		5	FANCD2,CCNB1,CHEK1,CCNB2,RAD51	0.002397
Vía de señalización del TGF-beta	7	0		7	CCNB2,CDK1,TRAP1,MET,MMP12,MMP1,ITGA2	0.002627
Reparación del emparejamiento del ADN	2	0		2	PCNA,EXO1	0.006297
Metabolismo del carbono uno	3	0		3	MTHFD1,SHMT2,TYMS	0.006445

Vía patogénica del carcinoma renal de células claras	5	1	MIR21	4	ME1,PSAT1,SHMT2,LDHB	0.006887
Hepatitis C y carcinoma hepatocelular	4	0		4	MMP1,RRM2,CD44,NOS2	0.007684
miR de células musculares	13	4	ANPEP,MIR21,MIR23B,MIR27B	9	TYMS,MET,ITGA2,PLK1,PSAT1,SLC12A2,SLC38A5,POLA2,SLC7A11	0.008518
Metaloproteinasas de la matriz extracelular	3	0		3	MMP7,MMP12,MMP1	0.008581
Rechazo alógeno	5	1	C7	4	CXCL11,CXCL9,HLA-DRB1,HLA-DRB5	0.008676
Actividad de fluoropirimidina	3	0		3	TYMS,RRM2,PPAT	0.011085
Recombinación homóloga	2	0		2	RAD51,BRCA2	0.013160
Unión al ligando GPCR	2	1	NPSR1	1	FPR3	0.014231
Vía de receptor de vitamina D	7	3	STEAP4,E FNA5,SFRP1	4	HLA-DRB1,CYP2B6,S100A9,NOX1	0.014406
Diferenciación endodérmica	6	1	SFRP1	5	C1QBP,LRPPRC,WDHD1,NCAPG2,EZH2	0.014955
Vía patogénica de anemia de Fanconi	4	0		4	FANCA,UBE2T,FANCD2,FANCI	0.016297
Señalización del Interferón tipo II	3	0		3	OAS1,CXCL10,CXCL9	0.018414
Vía patogénica de señalización ATM	3	0		3	CDK1,RAD51,FANCD2	0.018414
Telofase y citocinesis de la mitosis	2	0		2	KIF23,PLK1	0.024680
Vitamina E	1	0		1	TTPA	0.027151
Metabolismo del carbono uno y vías relacionadas	3	0		3	GPX2,SHMT2,TYMS	0.029393
Metabolismo del Glutacion	2	1	ANPEP	1	GPX2	0.030105
genes de miR-diana del epitelio	10	3	MIR23B,MIR27B,MIR21	7	TYMS,MET,TRIP13,PLK1,PSAT1,SLC12A2,IQGAP3	0.031830
Deubiquitination	1	0		1	CDK1	0.034049
Degradación de colágeno	1	0		1	MMP12	0.034056
Metabolismo de glicina	1	0		1	SHMT2	0.040449
Vía del receptor nuclear Meta	9	1	SLC26A2	8	CYP2B6,ABHD2,TNS4,GPX2,SLC7A11,PRDX1,ME1,CDK1	0.045620
Fases de la mitosis G/M	7	0		7	CDK1,PLK1,FOXM1,CCNB1,CCNB2,CENPF,TPX2	0.052279
Vía patogénica del Polioli	1	0		1	SORD	0.053566
Ciclo de división celular 27	1	0		1	CDK1	0.053566
MECP2 y asociación con el síndrome de Rett	3	1	SGK1	2	FUT8,EZH2	0.055191
Fibrosis pulmonar	3	3	CTGF,MUC5B,IGF1	0		0.057341
Osificación endocondral	3	3	IGF1,ADAMTS1,MGP	0		0.061758

Genes relacionados con el ritmo circadiano	6	0		6	TYMS,EZH2,TIMELESS, TOP2A,DHX9,NOS2	0.062151
Citocina y respuesta inflamatoria	2	0		2	CXCL1,HLA-DRB1	0.063072
Vía de señalización de proteínas PPAR	3	0		3	HMGCS2,ME1,MMP1	0.066329
Síntesis y degradación de cuerpos cetónicos	1	0		1	HMGCS2	0.066504
Vía metabólica del diclofenaco	1	0		1	CYP2B6	0.066504
Actividad del receptor del olfato	1	0		1	OR4F17	0.070725
genes miR con diana en células escamosas	5	3	ANPEP,MIR21,MIR23B	2	MET,SLC12A2	0.072188
Vías de senectud y apoptosis en cáncer	4	1	IGF1	3	CXCL1,CD44,PCNA	0.073300
Vía de receptor de glucocorticoides	3	1	SLC26A2	2	ABHD2,TNS4	0.073465
Genes miR con diana en linfocitos	12	3	ANPEP,MIR23B,MIR21	9	TYMS,POLA2,MET,PLK1,SLC12A2,PSAT1,TRIP13,ITGA2,IQGAP3	0.077094
Biogénesis de miRNA	1	0		1	RAN	0.079266
Metabolismo de nicotina	1	0		1	CYP2B6	0.079266
Vía integrante del cáncer de mama	5	1	MIR21	4	MMP1,RAD51,PLK1,BRCA2	0.081404
Expresión génica y proteica regulada por la vía JAK-STAT tras la señalización de la IL-12	3	0		3	LMNB1,SERPINB1,HSPA9	0.083485
Síntesis del ADN	4	0		4	CDC6,MCM3,GINS2,DNA2	0.084689
Vía patogénica inducida por ciclosporina A	1	0		1	SLC7A11	0.091854
Fases de la mitosis G1-G1/S	5	0		5	MCM10,CDC6,PCNA, TOP2A,CDK1	0.094615
Vía de señalización del receptor del Complemento C3	2	0		2	CXCL10,NOS2	0.095017
Síndrome de Prader-Willi y de Angelman	4	3	IPW,SNO RD116@,SNRPN	1	CDC6	0.103600
Metabolismo de pirimidina	3	0		3	TYMS,RRM2,POLA2	0.107988
Vía de señalización del Glioblastoma	3	1	MIR21	2	MET,BRCA2	0.107988
Factor NOVA regulador de proteínas sinápticas	2	1	EFNA5	1	GRIN2B	0.112386
Marcadores de macrófagos	1	0		1	LYZ	0.116516
Marcadores de macrófagos	1	0		1	LYZ	0.116516
Metilación de Citosina	1	0		1	IDH2	0.116516
CDK5 desregulado con cambios degenerativos en vías patogénicas de la Enfermedad de Alzheimer	2	0		2	LMNB1,PRDX1	0.116848

Vía de señalización del receptor de andrógenos	3	0		3	PRDX1,KDM1A,RAN	0.122667
Metabolismo de los cuerpos cetónicos	1	0		1	HMGCS2	0.128596
Vía del receptor X hepático	1	0		1	CYP2B6	0.128596
Actividad de nifedipino	1	0		1	PCNA	0.128596
Vía patogénica NRF2	4	0		4	ME1,PRDX1,GPX2,SLC7A11	0.133068
Vía de señalización del TNF alfa	3	0		3	TRAP1,PLK1,NOX1	0.134901
Señalización dependiente de TCF en respuesta a WNT	1	0		1	AXIN2	0.137129
Regulación de la replicación del ADN	3	0		3	CDC6,GMNN,MCM3	0.141171
Glicolisis y gluconeogénesis	2	0		2	FBP1,LDHB	0.144480
Vía integrada del cáncer	2	1	MIR21	1	PLK1	0.144480
Regulación de la vía de señalización dependiente del receptor toll-like	4	0		4	CXCL11,CXCL9,CXCL10,PLK1	0.147881
Wnt Signaling Pathway and Pluripotency	3	0		3	AXIN2,MMP7,CD44	0.160535
Mesodermal Commitment Pathway	4	0		4	AXIN2,C1QBP,WDHD1,NCAPG2	0.160687
Cardiac Progenitor Differentiation	2	2	ANPEP,IGF1	0		0.163578
Toll-like Receptor Signaling Pathway	3	0		3	CXCL11,CXCL9,CXCL10	0.163838
WikiPathways Academy: fig-met-1-last	1	0		1	IDH2	0.163855
Valproic acid pathway	1	0		1	CYP2B6	0.163855
fig-met-1-last-solution	1	0		1	IDH2	0.175289
Asparagine N-linked glycosylation	3	0		3	MLEC,FUT8,GMDS	0.177247
Liver steatosis AOP	1	0		1	HMGCS2	0.186566
Transcriptional activation by NRF2	1	0		1	SLC7A11	0.186566
Iron metabolism in placenta	1	0		1	SLC40A1	0.186566
Preimplantation Embryo	2	0		2	NR3C2,AQP9	0.192967
Mismatch Repair	1	0		1	EXO1	0.197690
Interactome of polycomb repressive complex 2 (PRC2)	1	0		1	EZH2	0.197690
Quercetin and Nf-kB/ AP-1 Induced Cell Apoptosis	1	0		1	MMP1	0.197690
Complement and Coagulation Cascades	2	2	CLU,C7	0		0.197932
Protein alkylation leading to liver fibrosis	2	1	CTGF	1	MMP1	0.197932

RIG-I-like Receptor Signaling	2	1	DDX3Y	1	CXCL10	0.197932
Signaling by the B Cell Receptor (BCR)	1	0		1	DAPP1	0.199326
Dengue-2 Interactions with Complement and Coagulation Cascades	2	2	C7,CLU	0		0.202912
Androgen Receptor Network in Prostate Cancer	3	1	MIR21	2	SPINK1,PLK1	0.204900
TCA Cycle	1	0		1	IDH2	0.208663
ACE Inhibitor Pathway	1	0		1	NR3C2	0.208663
4-hydroxytamoxifen, Dexamethasone, and Retinoic Acids Regulation of p27 Expression	1	0		1	PBK	0.219485
NOTCH1 regulation of human endothelial cell calcification	1	1	MGP	0		0.219485
TarBasePathway	1	1	IGF1	0		0.219485
AGE/RAGE pathway	2	0		2	NOS2,MMP7	0.227998
Nucleotide Metabolism	1	0		1	RRM2	0.230160
Polycystic Kidney Disease Pathway	1	1	IGF1	0		0.230160
Eicosanoid Synthesis	1	0		1	DPEP1	0.230160
SUMOylation of DNA replication proteins	2	0		2	PCNA,TOP2A	0.238096
BMP Signaling Pathway in Eyelid Development	1	1	SFRP1	0		0.240689
Rac1/Pak1/p38/MMP-2 pathway	2	0		2	RAD51,NOS2	0.248215
Imatinib and Chronic Myeloid Leukemia	1	0		1	SKP2	0.251075
Meiotic recombination	2	0		2	RAD51,BRCA2	0.258348
The human immune response to tuberculosis	1	0		1	OAS1	0.261318
Regulation of Apoptosis by Parathyroid Hormone-related Protein	1	0		1	BCL2L15	0.261318
NAD+ biosynthetic pathways	1	0		1	IDO1	0.261318
Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy	2	0		2	ITGA6,ITGA2	0.268486
RHO GTPases activate CIT	1	0		1	PRC1	0.271422
Nanoparticle triggered autophagic cell death	1	1	VMP1	0		0.271422
Complement cascade	1	1	C7	0		0.277473
Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	1	0		1	DHX9	0.278076
Triacylglyceride Synthesis	1	0		1	AGPS	0.281389

IL1 and megakaryocytes in obesity	1	0		1	S100A9	0.281389
Hypothesized Pathways in Pathogenesis of Cardiovascular Disease	1	1	CTGF	0		0.291219
HDR through Homologous Recombination (HR) or Single Strand Annealing (SSA)	4	0		4	CHEK1,RAD51,BRCA2,RAD51AP1	0.291452
S Phase	4	0		4	CDC6,MCM3,GINS2,DNA2	0.291452
Complement Activation	1	1	C7	0		0.300915
PPAR Alpha Pathway	1	0		1	CDK1	0.300915
Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis FSGS	2	0		2	PCNA,MKI67	0.303902
Photodynamic therapy-induced unfolded protein response	1	0		1	WARS	0.310478
Follicle Stimulating Hormone (FSH) signaling pathway	1	1	SGK1	0		0.310478
Focal Adhesion-PI3K-Akt-mTOR-signaling pathway	6	2	EFNA5,IGF1	4	NOS2,ITGA2,ITGA6,MET	0.313684
Focal Adhesion	4	1	IGF1	3	ITGA6,MET,ITGA2	0.335036
Transcriptional regulation by the AP-2 (TFAP2) family of transcription factors	2	0		2	HSPD1,ATAD2	0.338999
Tumor suppressor activity of SMARCB1	1	0		1	EZH2	0.347445
Ethanol effects on histone modifications	1	0		1	TYMS	0.347445
Bladder Cancer	1	0		1	MMP1	0.347445
Hair Follicle Development: Cytodifferentiation (Part 3 of 3)	2	2	SFRP1,CTGF	0		0.353881
Inflammatory Response Pathway	1	1	IGHA1	0		0.356374
Factors and pathways affecting insulin-like growth factor (IGF1)-Akt signaling	1	1	IGF1	0		0.356374
Constitutive Androstane Receptor Pathway	1	0		1	CYP2B6	0.356374
miRNA regulation of p53 pathway in prostate cancer	1	1	MIR27B	0		0.365181
Glyoxylate metabolism and glycine degradation	1	0		1	NDUFAB1	0.365181
Pregnane X Receptor pathway	1	0		1	CYP2B6	0.365181
Alpha 6 Beta 4 signaling pathway	1	0		1	ITGA6	0.365181
Amino Acid metabolism	2	0		2	HMGCS2,WARS	0.368644

Synthesis, secretion, and deacylation of Ghrelin	1	1	IGF1	0		0.373867
Integrin cell surface interactions	1	0		1	CD44	0.377791
Photodynamic therapy-induced NF-kB survival signaling	1	0		1	MMP1	0.382435
Nuclear Receptors in Lipid Metabolism and Toxicity	1	0		1	CYP2B6	0.382435
YAP1- and WWTR1 (TAZ)-stimulated gene expression	1	1	CTGF	0		0.390886
Photodynamic therapy-induced HIF-1 survival signaling	1	0		1	NOS2	0.399222
Integrin-mediated Cell Adhesion	2	0		2	ITGA2,ITGA6	0.402547
M/G1 Transition	2	0		2	CDC6,MCM10	0.407321
Striated Muscle Contraction	1	1	MYL9	0		0.407443
miR-targeted genes in adipocytes - TarBase	1	1	MIR27B	0		0.415553
Oxidative Damage	1	0		1	PCNA	0.423552
miRs in Muscle Cell Differentiation	1	0		1	EZH2	0.423552
Transport of vitamins, nucleosides, and related molecules	1	0		1	SLCO1B3	0.423552
Eukaryotic Transcription Initiation	1	0		1	GTF2H3	0.431441
Bile acid and bile salt metabolism	1	0		1	SLCO1B3	0.431441
Fas Ligand (FasL) pathway and Stress induction of Heat Shock Proteins (HSP) regulation	1	0		1	LMNB1	0.446899
Listeria monocytogenes entry into host cells	1	0		1	MET	0.454469
Selenium Metabolism and Selenoproteins	1	0		1	GPX2	0.454469
Integrated Lung Cancer Pathway	1	1	MIR21	0		0.454469
Interleukin-11 Signaling Pathway	1	0		1	ITGA2	0.454469
Tryptophan metabolism	1	0		1	WARS	0.469302
PI3K-Akt Signaling Pathway	6	3	EFNA5,IGF1,SGK1	3	ITGA2,ITGA6,MET	0.475908
NO/cGMP/PKG mediated Neuroprotection	1	0		1	GRIN2B	0.476567
Differentiation Pathway	1	1	IGF1	0		0.483733
Regulation of Microtubule Cytoskeleton	1	0		1	CDK1	0.483733

miR-targeted genes in leukocytes - TarBase	3	1	ANPEP	2	TYMS,SLC7A11	0.493057
Chemokine signaling pathway	3	0		3	CXCL10,CXCL9,CXCL11	0.497577
Photodynamic therapy-induced AP-1 survival signaling.	1	0		1	CCNA2	0.497772
Translation Factors	1	0		1	EIF1AX	0.497772
Wnt Signaling Pathway	1	0		1	AXIN2	0.504648
Regulation of lipid metabolism by Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)	3	1	CTGF	2	HMGCS2,ME1	0.509102
Activated PKN1 stimulates transcription of AR (androgen receptor) regulated genes KLK2 and KLK3	1	0		1	KDM1A	0.511430
ABC-family proteins mediated transport	1	0		1	CFTR	0.511430
Apoptosis-related network due to altered Notch3 in ovarian cancer	1	0		1	HSPD1	0.518119
Hair Follicle Development: Induction (Part 1 of 3)	1	1	CTGF	0		0.518119
Copper homeostasis	1	1	STEAP4	0		0.531225
ErbB Signaling Pathway	1	1	MIR21	0		0.537644
Mitotic Metaphase and Anaphase	1	0		1	PLK1	0.538822
Other interleukin signaling	1	0		1	IL33	0.550221
Type 1 Papillary Renal Cell Carcinoma	1	0		1	MET	0.574358
Endometrial cancer	1	0		1	AXIN2	0.580188
Telomere Maintenance	1	0		1	DNA2	0.580188
Oxidation by Cytochrome P450	1	0		1	CYP2B6	0.585938
Oncostatin M Signaling Pathway	1	0		1	MMP1	0.597204
Human Thyroid Stimulating Hormone (TSH) signaling pathway	1	0		1	TTF2	0.597204
Cell Differentiation - Index expanded	1	0		1	EZH2	0.602721
Chromosomal and microsatellite instability in colorectal cancer	1	0		1	AXIN2	0.608163
AMP-activated Protein Kinase (AMPK) Signaling	1	0		1	CCNB1	0.608163
Electron Transport Chain	2	0		2	NDUFAB1,ATP5C1	0.655221

APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins	2	0		2	PLK1,NEK2	0.664264
Regulation of mitotic cell cycle	2	0		2	PLK1,NEK2	0.667452
mRNA Processing	2	1	SNRPN	1	DHX9	0.693347
Human Complement System	2	1	C7	1	ITGA2	0.723082
Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) signaling pathway	1	0		1	GRIN2B	0.726806
Mitotic Prophase	1	0		1	PLK1	0.726866
Calcium Regulation in the Cardiac Cell	1	0		1	ATP1B1	0.727287
Degradation of the extracellular matrix	1	0		1	CD44	0.727854
Transcriptional regulation by RUNX3	1	1	CTGF	0		0.728089
EGF/EGFR Signaling Pathway	1	0		1	PCNA	0.729956
Cell Cycle Checkpoints	2	0		2	CHEK1,MAD2L1	0.775351
Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) Susceptibility Pathways	2	0		2	FOXM1,HSPD1	1.000.000
Metapathway biotransformation Phase I and II	2	0		2	CYP2B6,GPX2	1.000.000
Cytoplasmic Ribosomal Proteins	1	0		1	RPS15A	1.000.000
Ebola Virus Pathway on Host	3	0		3	ITGA2,ITGA6,C1QBP	1.000.000
RUNX1 regulates genes involved in megakaryocyte differentiation and platelet function	1	1	MYL9	0		1.000.000
Plasma lipoprotein assembly, remodeling, and clearance	1	1	PCSK5	0		1.000.000
Signaling by MET	1	0		1	MET	1.000.000
Antimicrobial peptides	2	0		2	PI3,LYZ	1.000.000
Nucleotide salvage	1	0		1	ADK	1.000.000
Angiopoietin Like Protein 8 Regulatory Pathway	1	0		1	CYP2B6	1.000.000
VEGFA-VEGFR2 Signaling Pathway	3	3	MYL9,ADAMTS1,C TGF	0		1.000.000
Regulation of TP53 Expression and Degradation	1	1	SGK1	0		1.000.000
Apoptotic Signaling Pathway	1	1	IGF1	0		1.000.000
Histidine, lysine, phenylalanine, tyrosine, proline and tryptophan catabolism	1	0		1	IDO1	1.000.000
DNA Damage/Telomere Stress Induced Senescence	1	0		1	LMNB1	1.000.000
DNA Double Strand Break Response	1	0		1	KPNA2	1.000.000

Signaling by Interleukins	1	0		1	IL33	1.000.000
Oxidative Stress Induced Senescence	1	0		1	EZH2	1.000.000
Ectoderm Differentiation	1	0		1	PTPN13	1.000.000
Mammary gland development pathway - Embryonic development (Stage 1 of 4)	2	1	SFRP1	1	ITGA6	1.000.000
Cytosolic sensors of pathogen-associated DNA	1	0		1	DHX9	1.000.000
Activation of Matrix Metalloproteinases	1	0		1	MMP7	1.000.000
Mitotic Prometaphase	1	0		1	PLK1	1.000.000
Apoptosis	1	1	IGF1	0		1.000.000
Adipogenesis	1	1	IGF1	0		1.000.000
Parkin-Ubiquitin Proteasomal System pathway	1	0		1	HSPA9	1.000.000
B Cell Receptor Signaling Pathway	1	0		1	DAPP1	1.000.000
Neural Crest Differentiation	1	0		1	AXIN2	1.000.000
Alzheimers Disease	2	1	MIR21	1	GRIN2B	1.000.000
Prolactin Signaling Pathway	1	0		1	NOS2	1.000.000
Angiogenesis overview	1	0		1	MMP12	1.000.000
Transport of inorganic cations/anions and amino acids/oligopeptides	1	0		1	SLC38A5	1.000.000
Fatty acid, triacylglycerol, and ketone body metabolism	1	0		1	HMGCS2	1.000.000
Eukaryotic Translation Initiation	1	0		1	EIF1AX	1.000.000
DNA Damage Bypass	1	0		1	KIAA0101	1.000.000
Apoptotic execution phase	1	0		1	LMNB1	1.000.000
Selenium Micronutrient Network	1	0		1	PRDX1	1.000.000

## XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud. España 2012 [monografía en Internet]. Madrid; 2012*. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/docs/sns2012/SNS012\\_\\_Espanol.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/docs/sns2012/SNS012__Espanol.pdf).
3. *American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>.
4. Hosokawa1, O., et al., *Invasive Colorectal Cancer Detected up to 3 Years after a Colonoscopy Negative for Cancer*. *Endoscopy*, 2003. 35(6): p. 506-510.
5. Ferrandez, A., et al., *Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation*. *Endoscopy*, 2010. 42(12): p. 1071-1076.
6. Steven J., e.a., *Natural History of Untreated Colonic Polyps*. *Gastroenterology*, 1987. 93: p. 1009-1013.
7. Cha, J.M., *Colonoscopy Quality is the Answer for the Emerging Issue of Interval Cancer*. *Intest Res*, 2014. 12(2): p. 110-116.
8. Sanduleanu, S., et al., *Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature*. *Gut*, 2015. 64(8): p. 1257-1267.
9. Murino, A., C. Hassan, and A. Repici, *The diminutive colon polyp: biopsy, snare, leave alone?* *Curr Opin Gastroenterol*, 2016. 32(1): p. 38-43.
10. Pohl, H., et al., *Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study*. *Gastroenterology*, 2013. 144(1): p. 74-80.
11. Lansdorp-Vogelaar, I., L. von Karsa, and C. International Agency for Research on, *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction*. *Endoscopy*, 2012. 44 Suppl 3: p. SE15-30.
12. Rutter, M.D., et al., *The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: developing performance measures*. *Endoscopy*, 2016. 48(1): p. 81-89.
13. Stoffel, E.M., et al., *Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study*. *Gastroenterology*, 2016. 151(5): p. 870-878.

14. Areses Manrique, M.C., L. Iglesias Rey, and J. Cubiella, *[The long road from molecular biology to clinical practice in colorectal cancer]*. Gastroenterol Hepatol, 2016. 39(7): p. 429-432.
15. Shaukat, A., et al., *Is KRAS mutation associated with interval colorectal cancers?* Dig Dis Sci, 2012. 57(4): p. 913-917.
16. Shaukat, A., et al., *Is BRAF mutation associated with interval colorectal cancers?* Dig Dis Sci, 2010. 55(8): p. 2352-2356.
17. Richter, J.M., et al., *Genetic mechanisms in interval colon cancers.* Dig Dis Sci, 2014. 59(9): p. 2255-2263.
18. Moran Sanchez, S., et al., *Colonoscopy quality assessment.* Rev Esp Enferm Dig, 2009. 101(2): p. 107-112, 112-116.
19. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. 136(5): p. E359-386.
20. Tarraga Lopez, P.J., J.S. Albero, and J.A. Rodriguez-Montes, *Primary and secondary prevention of colorectal cancer.* Clin Med Insights Gastroenterol, 2014. 7: p. 33-46.
21. Weiss, J.M., et al., *Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data.* J Clin Oncol, 2011. 29(33): p. 4401-4409.
22. Price, T.J., et al., *Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease?* Cancer, 2015. 121(6): p. 830-835.
23. Passman, M.A., R.F. Pommier, and J.T. Vetto, *Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers.* Dis Colon Rectum, 1996. 39(3): p. 329-334.
24. Colorectal cancer TNM staging AJCC UICC 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F111438&topicKey=ONC%2F2484&rank=1~150&source=see\\_link&search=pronostico%20cancer%20colorrectal](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F111438&topicKey=ONC%2F2484&rank=1~150&source=see_link&search=pronostico%20cancer%20colorrectal).
25. Rim, S.H., et al., *Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.* Cancer, 2009. 115(9): p. 1967-1976.
26. Kjeldsen, B.J., et al., *The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests.* Int J Colorectal Dis, 1997. 12(6): p. 329-334.
27. Sanford D. Markowitz, P.D., and Monica M. Bertagnolli., *Molecular Origins of Cancer: Molecular Basis of Colorectal Cancer.* N Engl J Med, 2009. 361: p. 2449-2460.

28. Jackman RJ, M.C., *The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon*. Surg Gynecol Obstet, 1951. 93: p. 327-330.
29. Samadder, N.J., et al., *Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women*. Gastroenterology, 2013. 145(2): p. 348-356.
30. Phipps, A.I., et al., *Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival*. Gastroenterology, 2015. 148(1): p. 77-87.
31. Jass, J.R., *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. Histopathology, 2007. 50(1): p. 113-30.
32. Makinen, M.J., *Colorectal serrated adenocarcinoma*. Histopathology, 2007. 50(1): p.131-150.
33. Francesc Balaguer, V.P., Antoni Castells, *Cáncer Colorrectal*, in *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*, J.C.G.P. Miguel A. Montoro, Editor.
34. Cisyk, A.L., H. Singh, and K.J. McManus, *Establishing a biological profile for interval colorectal cancers*. Dig Dis Sci, 2014. 59(10): p. 2390-2402.
35. Sieber, O.M., et al., *Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH*. N Engl J Med, 2003. 348(9): p. 791-799.
36. Juo, Y.Y., et al., *Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2014. 25(12): p. 2314-2327.
37. Watanabe, T., et al., *Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2012. 30(18): p. 2256-2264.
38. Makinen, M.J., *Colorectal serrated adenocarcinoma*. Histopathology, 2007. 50(1): p. 131-150.
39. Garcia-Solano, J., et al., *Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas: further insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma*. Hum Pathol, 2010. 41(10): p. 1359-1368.
40. Tannapfel, A., et al., *The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions*. Dtsch Arztebl Int, 2010. 107(43): p. 760-766.
41. JE, I.J., et al., *Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. 12(7): p. 401-409.
42. Ye, J.J. and J. Cao, *MicroRNAs in colorectal cancer as markers and targets: Recent advances*. World J Gastroenterol, 2014. 20(15): p. 4288-4299.

43. Okugawa, Y., W.M. Grady, and A. Goel, *Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers*. *Gastroenterology*, 2015. 149(5): p. 1204-1225.
44. Pendergrass, C.J., et al., *Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(9): p. 1011-1015.
45. UpToDate. *Overview of colon polyps*. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps?search=clasificaci%C3%B3n%20de%20p%C3%B3lipos&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H271602736](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps?search=clasificaci%C3%B3n%20de%20p%C3%B3lipos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H271602736).
46. Jass, J.R., *Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway?* *J Pathol*, 2001. 193(3): p. 283-285.
47. Arain, M.A., et al., *CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle*. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(5): p. 1189-1195.
48. Longacre, T.A. and C.M. Fenoglio-Preiser, *Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia*. *Am J Surg Pathol*, 1990. 14(6): p. 524-537.
49. Yantiss, R.K., et al., *Filiform serrated adenomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 18 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(8): p. 1238-1245.
50. Chetty, R., *Traditional serrated adenoma (TSA): morphological questions, queries and quandaries*. *J Clin Pathol*, 2016. 69(1): p. 6-11.
51. Participants in the Paris Workshop. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002*. *Gastrointest Endosc*, 2003. 58(6 Suppl): p. S3-43.
52. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours*. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf>.
53. Burt, R.W., J.A. DiSario, and L. Cannon-Albright, *Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk*. *Annu Rev Med*, 1995. 46: p. 371-379.
54. Bisgaard, M.L. and S. Bulow, *Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts*. *Am J Med Genet A*, 2006. 140(3): p. 200-204.
55. Hamilton, S.R., et al., *The molecular basis of Turcot's syndrome*. *N Engl J Med*, 1995. 332(13): p. 839-847.
56. Sampson, J.R., et al., *Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH*. *Lancet*, 2003. 362(9377): p. 39-41.

57. Lynch, H.T., et al., *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review*. *Gastroenterology*, 1993. 104(5): p. 1535-1549.
58. Ponz de Leon, M., et al., *Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry*. *Cancer*, 1993. 71(11): p. 3493-3501.
59. Tuohy, T.M., et al., *Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah*. *Cancer*, 2014. 120(1): p. 35-42.
60. Chow, E. and F. Macrae, *A review of juvenile polyposis syndrome*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005. 20(11): p. 1634-1640.
61. Burger, B., et al., *Novel de novo mutation of MADH4/SMAD4 in a patient with juvenile polyposis*. *Am J Med Genet*, 2002. 110(3): p. 289-291.
62. Brosens, L.A., et al., *Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis*. *Gut*, 2007. 56(7): p. 965-967.
63. Syngal, S., et al., *ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes*. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(2): p. 223-262; quiz 263.
64. Beggs, A.D., et al., *Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management*. *Gut*, 2010. 59(7): p. 975-986.
65. Marsh, D.J., et al., *PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome*. *Hum Mol Genet*, 1999. 8(8): p. 1461-1472.
66. Ekobom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. *N Engl J Med*, 1990. 323(18): p. 1228-1233.
67. Rutter, M.D., *Surveillance programmes for neoplasia in colitis*. *J Gastroenterol*, 2011. 46 Suppl 1: p. 1-5.
68. Leighton, J.A., et al., *ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease*. *Gastrointest Endosc*, 2006. 63(4): p. 558-565.
69. Wiseman, M., *The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. *Proc Nutr Soc*, 2008. 67(3): p. 253-256.
70. Sandhu MS, W.I., McPherson K., *Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10: p. 439-446.

71. Li, D., *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review*. Asia Pac J Clin Nutr, 2015. 24(1): p. 10-15.
72. Shen, X.J., et al., *Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals*. Br J Nutr, 2012. 108(9): p. 1550-1556.
73. Song, M., W.S. Garrett, and A.T. Chan, *Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention*. Gastroenterology, 2015. 148(6): p. 1244-1260 e16.
74. Norat, T., et al., *Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies*. Int J Cancer, 2002. 98(2): p. 241-256.
75. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Int J Cancer, 2006. 119(11): p. 2657-2664.
76. Santarelli, R.L., F. Pierre, and D.E. Corpet, *Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence*. Nutr Cancer, 2008. 60(2): p. 131-144.
77. *World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011. Disponible en: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf>*
78. Park Y, H.D., Spiegelman D, et al., *Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies*. JAMA, 2005. 294: p. 2849-2857.
79. Aune, D., et al., *Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies*. BMJ, 2011. 343: p. d6617.
80. Cho, E., et al., *Dairy Foods, Calcium, and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies*. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2004. 96(13): p. 1015-1022.
81. Gorham, E.D., et al., *Vitamin D and prevention of colorectal cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. 97(1-2): p. 179-194.
82. Gorham, E.D., et al., *Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis*. Am J Prev Med, 2007. 32(3): p. 210-216.
83. Baron, J.A., et al., *A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas*. N Engl J Med, 2015. 373(16): p. 1519-1530.
84. Baron, J.A., E.L. Barry, and A. Ivanova, *Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas*. N Engl J Med, 2016. 374(8): p. 791-792.
85. Pommergaard, H.C., et al., *Aspirin, Calcitriol, and Calcium Do Not Prevent Adenoma Recurrence in a Randomized Controlled Trial*. Gastroenterology, 2016. 150(1): p. 114-122 e4.

86. Key, T.J., et al., *Vitamins, minerals, essential fatty acids and colorectal cancer risk in the United Kingdom Dietary Cohort Consortium*. *Int J Cancer*, 2012. 131(3): p. E320-325.
87. Gandini, S., et al., *Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2008. 122(1): p. 155-164.
88. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1–1438*.
89. Botteri, E., et al., *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2008. 134(2): p. 388-395.
90. Hooker, C.M., et al., *A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure*. *Ann Epidemiol*, 2008. 18(1): p. 28-35.
91. Cong, Y.J., et al., *Association of sedentary behaviour with colon and rectal cancer: a meta-analysis of observational studies*. *Br J Cancer*, 2014. 110(3): p. 817-826.
92. Aleksandrova, K., et al., *Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study*. *Int J Cancer*, 2014. 134(3): p. 612-621.
93. Yang, Y., et al., *Effect of metabolic syndrome and its components on recurrence and survival in colon cancer patients*. *Cancer*, 2013. 119(8): p. 1512-1520.
94. Shen, Z., et al., *Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma*. *ANZ J Surg*, 2010. 80(5): p. 331-336.
95. Zambirinis, C.P., G. Theodoropoulos, and M. Gazouli, *Undefined familial colorectal cancer*. *World J Gastrointest Oncol*, 2009. 1(1): p. 12-20.
96. Yang, H., et al., *A novel polymorphism rs1329149 of CYP2E1 and a known polymorphism rs671 of ALDH2 of alcohol metabolizing enzymes are associated with colorectal cancer in a southwestern Chinese population*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(9): p. 2522-2527.
97. Asano, T.K. and R.S. McLeod, *Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD004079.
98. Wang, Y.P., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory agents for chemoprevention of colorectal polyps: a meta-analysis*. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004. 43(1): p. 10-12.
99. Hebert-Croteau, N., *A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998. 7(8): p. 653-659.
100. Nanda, K., et al., *Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1999. 93(5 Pt 2): p. 880-888.

101. Hulley, S., et al., *Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. *Jama*, 2002. 288(1): p. 58-66.
102. Paulus, J.K., et al., *Metformin, Diabetes, and Survival among U.S. Veterans with Colorectal Cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25(10): p. 1418-1425.
103. Nie, Z., H. Zhu, and M. Gu, *Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis*. *Pharm Biol*, 2016: p. 1-7.
104. *Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer*. 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Disponible en:  
<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>
105. Mandel, J.S., et al., *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study*. *N Engl J Med*, 1993. 328(19): p. 1365-1371.
106. Castells, A., *Colorectal cancer screening: reaffirming the past and resolutely advancing toward the future*. *Gastroenterol Hepatol*, 2014. 37(5): p. 277-279.
107. Winawer, S.J., et al., *Randomized Comparison of Surveillance Intervals after Colonoscopic Removal of Newly Diagnosed Adenomatous Polyps*. *New England Journal of Medicine*, 1993. 328(13): p. 901-906.
108. Nishihara, R., et al., *Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy*. *N Engl J Med*, 2013. 369(12): p. 1095-1105.
109. Cubiella, J., et al., *Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines*. *Endoscopy*, 2016. 48(11): p. 995-1002.
110. Center, M.M., et al., *Worldwide variations in colorectal cancer*. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59(6): p. 366-378.
111. Edwards, B.K., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates*. *Cancer*, 2010. 116(3): p. 544-573.
112. Siegel, R., C. Desantis, and A. Jemal, *Colorectal cancer statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(2): p. 104-117.
113. Bechtold, M.L., I. Ashraf, and D.L. Nguyen, *A Clinician's Guide to Fecal Occult Blood Testing for Colorectal Cancer*. *South Med J*, 2016. 109(4): p. 248-255.

114. Rex, D.K., et al., *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]*. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(3): p. 739-750.
115. Whitlock, E.P., et al., *Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2008. 149(9): p. 638-658.
116. Lee, J.K., et al., *Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2014. 160(3): p. 171.
117. Robertson, D.J. and T.F. Imperiale, *Stool Testing for Colorectal Cancer Screening*. *Gastroenterology*, 2015. 149(5): p. 1286-1293.
118. Bailey, J.R., A. Aggarwal, and T.F. Imperiale, *Colorectal Cancer Screening: Stool DNA and Other Noninvasive Modalities*. *Gut Liver*, 2016. 10(2): p. 204-211.
119. Auge, J.M., et al., *Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program*. *Gastroenterology*, 2014. 147(3): p. 628-636.e1.
120. Hewitson, P., et al., *Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. Cd001216.
121. Greenberg, P.D., J.P. Cello, and D.C. Rockey, *Relationship of low-dose aspirin to GI injury and occult bleeding: a pilot study*. *Gastrointest Endosc*, 1999. 50(5): p. 618-622.
122. Jaffin, B.W., C.M. Bliss, and J.T. LaMont, *Significance of occult gastrointestinal bleeding during anticoagulation therapy*. *Am J Med*, 1987. 83(2): p. 269-272.
123. Greenberg, P.D., J.P. Cello, and D.C. Rockey, *Asymptomatic chronic gastrointestinal blood loss in patients taking aspirin or warfarin for cardiovascular disease*. *Am J Med*, 1996. 100(6): p. 598-604.
124. Bujanda, L., et al., *Effect of oral anticoagulants on the outcome of faecal immunochemical test*. *Br J Cancer*, 2014. 110(5): p. 1334-1337.
125. Bujanda, L., et al., *Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test*. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(7): p. 683-689.
126. Mandel, J.S., et al., *Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood*. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(5): p. 434-437.
127. Zheng, S., et al., *Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2003. 46(1): p. 51-58.
128. Winawer, S.J., et al., *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. *Gastroenterology*, 1997. 112(2): p. 594-642.
129. Castells, A., *Utilidad de las pruebas fecales en el cribado del cáncer colorrectal*. *Gastroenterología y Hepatología*, 2014. 37: p. 71-76.

130. Ahlquist, D.A., et al., *Morphometric analysis of the "mucocellular layer" overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening*. Hum Pathol, 2000. 31(1): p. 51-57.
131. Imperiale, T.F., et al., *Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening*. N Engl J Med, 2014. 370(14): p. 1287-1297.
132. Ahlquist, D.A., et al., *Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas*. Gastroenterology, 2012. 142(2): p. 248-256; quiz e25-26.
133. Hoff, G., et al., *Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT)*. Gut, 2004. 53(9): p. 1329-1333.
134. Uppara, M., et al., *A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of pyruvate kinase M2 isoenzymatic assay in diagnosing colorectal cancer*. World J Surg Oncol, 2015. 13: p. 48.
135. Koga, Y., et al., *MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening*. Cancer Prev Res (Phila), 2010. 3(11): p. 1435-1442.
136. Wu, C.W., et al., *Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps*. Gut, 2012. 61(5): p. 739-745.
137. Church, T.R., et al., *Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer*. Gut, 2014. 63(2): p. 317-325.
138. Ahlquist, D.A., et al., *The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. 10(3): p. 272-277.e1.
139. Dickinson, B.T., et al., *Molecular markers for colorectal cancer screening*. Gut, 2015. 64(9): p. 1485-1494.
140. Selby, J.V., et al., *A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer*. N Engl J Med, 1992. 326(10): p. 653-657.
141. Thiis-Evensen, E., et al., *The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up*. Am J Gastroenterol, 2001. 96(6): p. 1901-1907.
142. McLeod, R.S., *Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence*. Can J Gastroenterol, 2001. 15(10): p. 647-660.
143. Thiis-Evensen, E., et al., *Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I*. Scand J Gastroenterol, 1999. 34(4): p. 414-420.
144. Hoff, G., et al., *Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial*. Bmj, 2009. 338: p. b1846.

145. Atkin, W.S., et al., *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2010. 375(9726): p. 1624-1633.
146. Lieberman, D.A. and D.G. Weiss, *One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon*. N Engl J Med, 2001. 345(8): p. 555-560.
147. Verne, J.E., et al., *Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing*. Bmj, 1998. 317(7152): p. 182-185.
148. Pignone, M., et al., *Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2002. 137(2): p. 96-104.
149. Quintero E, C.A., Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al., *Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening*. N Engl J Med, 2016. 374(19): p. 1898.
150. Quintero, E., et al., *Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening*. N Engl J Med, 2012. 366(8): p. 697-706.
151. Castells A, et al. Estudio ColonPrev: Cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo intermedio: estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que se compara la prueba de detección de sangre oculta en heces mediante método inmunológico y la colonoscopia. Disponible en: <http://www.aegastro.es/grupos-de-trabajo/oncologiadigestiva/estudios-colaborativos/estudio-colonprev-cribado-del-cancer-colorrectal-enpoblacion-de-riesgo-intermedio-estudio-multicentrico-aleatorizado-y-controlado-en-elque-se-compara-la-prueba-de-deteccion-de-sangre-oculta-en> (2016).
152. Pan, J., et al., *Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis*. Am J Gastroenterol, 2016. 111(3): p. 355-365.
153. Macafee, D.A. and J.H. Scholefield, *Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer*. Gut, 2003. 52(3): p. 323-326.
154. Chiu, H.M., et al., *Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. 11(7): p. 832-838.e1-2.
155. Halligan, S., et al., *Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two*

- multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials)*. Health Technol Assess, 2015. 19(54): p. 1-134.
156. Lin, J.S., et al., U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in *Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Evidence Synthesis No. 135. AHRQ Publication No. 14-05203-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.
  157. Ruiz, L.M., *Colonoscopias de vigilancia: riesgo de neoplasia colorrectal*. Gastroenterología y Hepatología, 2013. 36: p. 80-85.
  158. Leaper, M., et al., *Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy*. Endoscopy, 2004. 36(6): p. 499-503.
  159. Tito F. Gorski, M.D., Lester Rosen, M.D., Robert Riether, M.D., and M.D. John Stasik, Indru Khubchandani, M.D., *Colorectal Cancer After Surveillance Colonoscopy*. Dis Colon Rectum, 1999. 42(7): p. 877-880.
  160. Dominitz, J.A. and D.J. Robertson, *Interval cancers: learning from the past as we build for the future*. Am J Gastroenterol, 2013. 108(8): p. 1341-1343.
  161. Adler, J. and D.J. Robertson, *Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions*. Am J Gastroenterol, 2015. 110(12): p. 1657-1664; quiz 1665.
  162. Singh, S., et al., *Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2014. 109(9): p. 1375-1389.
  163. van Rijn, J.C., et al., *Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review*. Am J Gastroenterol, 2006. 101(2): p. 343-350.
  164. Baxter NN, *Understanding Post-Colonoscopy Colorectal Cancers: The Next Frontier*. Gastroenterology, 2016. 151(5): p. 793-795.
  165. Bressler, B., et al., *Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis*. Gastroenterology, 2007. 132(1): p. 96-102.
  166. Singh, H., et al., *Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2010. 105(12): p. 2588-2596.
  167. Le Clercq, C.M., et al., *Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study*. Gut, 2014. 63(6): p. 957-963.
  168. Rustagi, T. and J.C. Anderson, *Endoscopy-related factors contributing to postcolonoscopy colorectal cancers*. Gastroenterology, 2014. 146(1): p. 311-313; discussion 313.

169. Pabby A, S.R., Weissfeld JL, et al., *Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial*. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61: p. 385-391.
170. Winawer, S.J., et al., *Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society*. *Gastroenterology*, 2006. 130(6): p. 1872-1885.
171. Rex, D.K., *Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates*. *Gastrointest Endosc*, 2000. 51(1): p. 33-36.
172. Inoue, T., et al., *Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial*. *J Gastroenterol*, 2008. 43(1): p. 45-50.
173. Kaltenbach, T., S. Friedland, and R. Soetikno, *A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates*. *Gut*, 2008. 57(10): p. 1406-1412.
174. Pasha, S.F., et al., *Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107(3): p. 363-370; quiz 371.
175. Gralnek, I.M., et al., *Comparison of standard forward-viewing mode versus ultrawide-viewing mode of a novel colonoscopy platform: a prospective, multicenter study in the detection of simulated polyps in an in vitro colon model (with video)*. *Gastrointest Endosc*, 2013. 77(3): p. 472-479.
176. Sawhney, M.S., et al., *Microsatellite instability in interval colon cancers*. *Gastroenterology*, 2006. 131(6): p. 1700-1705.
177. Rex, D.K., et al., *Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies*. *Gastroenterology*, 1997. 112(1): p. 24-28.
178. Heresbach, D., et al., *Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies*. *Endoscopy*, 2008. 40(4): p. 284-290.
179. Xiang, L., et al., *Risk factors associated with missed colorectal flat adenoma: a multicenter retrospective tandem colonoscopy study*. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(31): p. 10927-10937.
180. Leung, K., et al., *Ongoing colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study*. *Gastrointest Endosc*, 2010. 71(1): p. 111-117.
181. Zlatanovic J, *Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy*. *Gastrointest Endosc*, 1999. 49: p. 731-735.

182. Robertson, D.J., et al., *Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis*. Gut, 2014. 63(6): p. 949-956.
183. Kuntz, K.M., et al., *A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression*. Med Decis Making, 2011. 31(4): p. 530-539.
184. Spring, K.J., et al., *High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy*. Gastroenterology, 2006. 131(5): p. 1400-1407.
185. Weisenberger, D.J., et al., *CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer*. Nat Genet, 2006. 38(7): p. 787-793.
186. Harewood, G.C., V.K. Sharma, and P. de Garmo, *Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia*. Gastrointest Endosc, 2003. 58(1): p. 76-79.
187. Bucci, C., et al., *Optimal bowel cleansing for colonoscopy: split the dose! A series of meta-analyses of controlled studies*. Gastrointest Endosc, 2014. 80(4): p. 566-576.e2.
188. Kilgore, T.W., et al., *Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Gastrointest Endosc, 2011. 73(6): p. 1240-1245.
189. Mathus-Vliegen, E., et al., *Consensus guidelines for the use of bowel preparation prior to colonic diagnostic procedures: colonoscopy and small bowel video capsule endoscopy*. Curr Med Res Opin, 2013. 29(8): p. 931-945.
190. Hassan, C., et al., *Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline*. Endoscopy, 2013. 45(2): p. 142-150.
191. Lai, E.J., et al., *The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research*. Gastrointestinal Endoscopy. 69(3): p. 620-625.
192. Calderwood, A.H., et al., *Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness*. Gastrointest Endosc, 2014. 80(2): p. 269-276.
193. Lai, E.J., et al., *The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research*. Gastrointest Endosc, 2009. 69(3 Pt 2): p. 620-625.
194. Rex, D.K., et al., *Quality indicators for colonoscopy*. Gastrointest Endosc, 2015. 81(1): p. 31-53.
195. Kaminski, M.F., et al., *Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer*. N Engl J Med, 2010. 362(19): p. 1795-1803.

196. Douglas K. Rex, M., *How I Approach Retroflexion and Prevention of Right sided Colon Cancer Following Colonoscopy*. Am J Gastroenterol, 2016. 111(1): p. 9-11.
197. SeungWoo Lee, J.H.C., JeongSeon, et al., *Effect of Dynamic Position Changes on Adenoma Detection During Colonoscope Withdrawal*. Am J Gastroenterol, 2016. 111(1): p. 63-69.
198. Mysliwiec, P.A., et al., *Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy*. Ann Intern Med, 2004. 141(4): p. 264-271.
199. Ransohoff, D.F., et al., *Recommendations for post-polypectomy surveillance in community practice*. Dig Dis Sci, 2011. 56(9): p. 2623-2630.
200. Hassan, C., et al., *Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. Endoscopy, 2013. 45(10): p. 842-851.
201. Jover, R. and E. Dekker, *Surveillance after colorectal polyp removal*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016. 30(6): p. 937-948.
202. Jover, R., et al., *Endoscopist characteristics that influence the quality of colonoscopy*. Endoscopy, 2016. 48(3): p. 241-247.
203. Baxter, N.N., et al., *Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer*. Gastroenterology, 2011. 140(1): p. 65-72.
204. Corley, D.A., et al., *Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death*. N Engl J Med, 2014. 370(14): p. 1298-1306.
205. Francis, D.L., et al., *Application of a conversion factor to estimate the adenoma detection rate from the polyp detection rate*. Gastrointest Endosc, 2011. 73(3): p. 493-497.
206. Williams, J.E., J.L. Holub, and D.O. Faigel, *Polypectomy rate is a valid quality measure for colonoscopy: results from a national endoscopy database*. Gastrointest Endosc, 2012. 75(3): p. 576-582.
207. Morris, E.J., et al., *Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service*. Gut, 2015. 64(8): p. 1248-1256.
208. Hamilton S.R., A.L.A.E., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon 2000. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf>
209. Jenkins MA, H.S., et al., *Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study*. Gastroenterology, 2007. 133: p. 48-56.

210. Ueno H, M.J., Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC., *Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer*. *Histopathology*, 2002. 40: p. 127-132.
211. Jass, J.R., S.B. Love, and J.M. Northover, *A new prognostic classification of rectal cancer*. *Lancet*, 1987. 1(8545): p. 1303-1306.
212. Klintrup, K., et al., *Inflammation and prognosis in colorectal cancer*. *Eur J Cancer*, 2005. 41(17): p. 2645-2654.
213. Committee, A.S.o.P., et al., *Appropriate use of GI endoscopy*. *Gastrointest Endosc*, 2012. 75(6): p. 1127-1131.
214. Ruiz-Rebollo, M.L., et al., *Aetiology and prevalence of post-colonoscopy colorrectal cancer*. *Gastroenterol Hepatol*, 2016. 39(10): p. 647-655.
215. David A. Johnson, M. *Gauging Quality in Colonoscopy*. 2015. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/839660>.
216. Kaminski, M.F., et al., *Leadership training to improve adenoma detection rate in screening colonoscopy: a randomised trial*. *Gut*, 2016. 65(4): p. 616-624.
217. *Artificial Intelligence Advances Colonoscopy*. 2017; Disponible en: [https://www.medscape.com/viewarticle/889550?nlid=119473\\_2163&src=WNL\\_mdpls\\_news\\_171208\\_mscpedit\\_gast&uac=84237FX&spon=20&implID=1503966&faf=1#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/889550?nlid=119473_2163&src=WNL_mdpls_news_171208_mscpedit_gast&uac=84237FX&spon=20&implID=1503966&faf=1#vp_1).
218. Lieberman, D. and R. Mascarenhas, *Adenoma detection rate: in search of quality improvement, not just measurement*. *Gastrointest Endosc*, 2015. 82(4): p. 683-685.
219. van Doorn, S.C., et al., *A novel colonoscopy reporting system enabling quality assurance*. *Endoscopy*, 2014. 46(3): p. 181-187.
220. Munoz Garcia-Borruel, M., et al., *Post-colonoscopy colorectal cancer: Characteristics and predictive factors*. *Med Clin (Barc)*, 2018. 150(1): p. 1-7.
221. Brenner, H., et al., *Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study*. *Gut*, 2012. 61(11): p. 1576-1582.
222. Castells, A., *Post-colonoscopy colorectal cancer: Next enemy to beat*. *Med Clin (Barc)*, 2018. 150(1): p. 24-25.
223. Britton, E.J., et al., *The 5-year outcome of patients having incomplete colonoscopy*. *Colorectal Dis*, 2015. 17(4): p. 298-303.
224. Jover, R., et al., *Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies*. *Gastrointest Endosc*, 2013. 77(3): p. 381-389.e1.
225. Gonzalo, V., et al., *Epigenética del cáncer*. *Gastroenterología y Hepatología*, 2008. 31(1): p. 37-45.