



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

e Prevensión del Cáncer Colorrectal. Actualización 2009[☆]

Antoni Castells^{a,d,*}, Mercè Marzo-Castillejo^b, Juan José Mascort^b,
Francisco Javier Amador^b, Montserrat Andreu^a, Begoña Bellas^b, Ángel Ferrández^{a,d},
Juan Ferrándiz^b, M. Giráldez^{a,d}, Victoria Gonzalo^{a,d}, Rodrigo Jover^a, Enrique Quintero^a,
Pablo Alonso-Coello^{c,e}, Xavier Bonfill^{c,e}, Ángel Lanas^{a,d}, Virginia Piñol^a y Josep Piqué^{a,d,1}

^aAsociación Española de Gastroenterología

^bSociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

^cCentro Cochrane Iberoamericano

^dCIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

^eCIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

1. Epidemiología del cáncer colorrectal

El CCR ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente esta neoplasia ocupa el primer lugar^{1–4}. El CCR ha pasado a ser el tercer cáncer más frecuente en varones, por detrás del de próstata y pulmón. En mujeres, continúa siendo el segundo cáncer más frecuente después del de mama. Comparado con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR (tabla 1).

Se estima que la incidencia de CCR en España en el año 2002 fue de 21.964 casos nuevos (tabla 1). En la tabla 2 se

presenta el número de casos notificados por los diferentes registros de cáncer poblacionales que existen en España, y las tasas ajustadas. La incidencia del cáncer de colon es tres veces superior a la de recto, aunque las cifras de cáncer de colon y recto varían ampliamente entre los diferentes registros⁴. Estos registros, al igual que los de la mayoría de países occidentales, muestran una tendencia al aumento. En nuestro contexto esta tendencia la aumeto no es homogénea en todos los registros, aunque sí se observa que el crecimiento es más marcado en varones que en mujeres⁵. El progresivo envejecimiento de la población influye de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados en este tumor⁵.

La distribución anatómica del CCR varía en las series estudiadas. Un estudio realizado en nuestro medio muestra que la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y el sigma (31%), y menos frecuentemente en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%)⁶. [Estudios de prevalencia (2b)]

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

[☆]En esta actualización, para clasificar la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones se ha seguido utilizando el sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de Oxford. No obstante, a partir de la experiencia adquirida en la elaboración de GPC, hemos introducido algunos de los criterios propuestos por el sistema GRADE (para más información: www.guiasgastro.net).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castells@clinic.ub.es (A. Castells).

¹Antoni Castells y Mercè Marzo-Castillejo ambos autores han contribuido por igual y comparten el primer lugar en la autoría del mismo.

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

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*	Casos	Tasa ajustada*
Alemania	31756	45,5	14396	19,9	32053	33,1	16467	15,7
Austria	2713	42,1	1325	20,1	2451	27,8	1325	13,9
Bélgica	3304	37,0	1732	18,7	3130	26,8	1764	14,1
Dinamarca	1828	41,0	1058	23,3	1800	33,0	1114	19,2
España	12418	36,8	6553	18,5	9546	22,5	5206	11,3
Finlandia	1031	25,5	477	11,5	1146	21,1	573	9,8
Francia	19229	40,8	9078	18,2	15718	25,9	8019	11,8
Grecia	1937	19,4	1025	9,7	1832	15,6	1006	8,0
Holanda	4940	40,9	2329	18,9	4582	30,8	2313	14,4
Irlanda	1075	43,1	591	23,6	813	27,0	433	13,7
Italia	20457	39,3	9061	16,5	17276	26,6	7909	10,9
Luxemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,8	66	13,4
Portugal	2826	36,0	1643	20,0	2158	21,1	1307	11,9
Reino Unido	19407	39,2	8912	17,5	16562	26,5	8278	12,4
Suecia	2761	33,4	1273	14,9	2634	26,2	1209	11,1

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

*Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

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

	Varones				Mujeres			
	Cáncer de colon		Cáncer de recto		Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	Casos	Tasa ajustada*						
Albacete	203	14,5	152	11,1	193	11,9	73	4,6
Asturias	1299	23,3	695	13,1	944	12,9	414	5,7
País Vasco	2026	27,0	1268	17,3	1386	14,0	704	7,5
Islas Canarias	913	19,2	525	11,1	828	14,2	378	6,8
Cuenca	205	17,4	131	10,4	170	12,8	73	5,7
Girona	747	28,6	363	14,8	558	18,6	221	7,3
Granada	608	18,2	368	11,1	521	13,0	240	6,4
Murcia	1007	23,0	660	15,2	886	16,3	398	7,6
Navarra	589	22,6	419	16,3	469	14,3	233	7,3
Tarragona	607	26,6	318	14,4	478	17,6	196	7,8
Zaragoza	745	17,9	471	11,3	590	11,5	352	7,0

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

*Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

En España, en el año 2006 ocurrieron 7.903 muertes por CCR en varones y 5.490 en mujeres, lo que representa un 12,4% de las defunciones por cáncer en varones y el 9,6% en las mujeres. En los últimos años, la mortalidad por CCR muestra una tendencia a la disminución, tanto por lo que respecta al cáncer de colon como al de recto, y tanto en varones como en mujeres. Esta tendencia observada en España a partir de 1995 podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del CCR⁷.

Los resultados del EURO CARE-4 (*European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients*) muestran que

la supervivencia media a los cinco años ajustada por edad para los pacientes adultos (>de 15 años) diagnosticados entre 1995–99 y seguidos hasta el año 2003 presenta marcadas diferencias entre la población europea. La supervivencia media en España es del 52,5% y se sitúa por debajo de la media europea (54%)⁸. Resultados de los diferentes estudios EURO CARE, analizando los periodos 1980–85, 1990–94 y 1995–99 muestran que la supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado en los últimos años⁸. En España, no obstante, la supervivencia en los tres últimos periodos estudiados no muestra un aumento significativo. Sin

embargo, estos datos son orientativos puesto que en EUROCORE sólo participan 8 registros de tumores que cubren el 16% de la población española. Además, en el análisis de supervivencia no se tienen en cuenta el género, la histología o el estadio del tumor. [Estudios de prevalencia (2b)]

El análisis de la supervivencia en los pacientes diagnosticados en el período 2000–2002 a partir de los datos provenientes de los registros que participan en el estudio EUROCORE-4 muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para el CCR en España es de 61,5 (IC del 95%: 57,7-65,5) situándose por encima de la media europea, que es de 56,2 (IC del 95%: 55,3-57,2), y más baja que la de EE.UU., que se estima en 65,5 (IC del 95%: 64,9-66,1)⁹. Estudios de prevalencia (2b)

La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con estadio I, II, III y IV de acuerdo a la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años es de 95–100%, 70–85%, 50–70%, y 5–15%, respectivamente¹⁰. [Estudios de prevalencia (2a)]

2.1.1. Macronutrientes

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

2.1.1.1. Grasas. Los estudios observacionales presentan resultados contradictorios sobre el efecto de la dieta baja en grasa en el riesgo de CCR. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) *Women's Health Initiative* (WHI) (48.835 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 75 años, reclutadas entre 1993 y 1998) no ha mostrado que una dieta pobre en grasas reduzca el riesgo de CCR tras un período de 8 años de seguimiento¹². [Estudios sobre prevención (1b)]

En población de riesgo elevado, el ECA *Polyp Prevention Trial*^{13,14} (2.079 varones y mujeres mayores de 35 años con

Evidencias sobre las características epidemiológicas del cáncer colorrectal

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

2. Prevención primaria

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

2.1. Dieta

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

antecedentes de adenomas colorrectales) no ha mostrado que una dieta pobre en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique la tasa de recurrencia de adenomas colorrectales tras un período de 8 años de seguimiento (RR: 0,98; IC del 95%: 0,88-1,09) (véase *Apartado 10.5*). Sin embargo, el diseño del estudio no permite concluir definitivamente que los cambios en la dieta sean inefectivos en reducir el riesgo del CCR¹⁴. [Estudios sobre prevención (1b)]

2.1.1.2. Carne. Los estudios observacionales presentan resultados contradictorios sobre el efecto de la carne roja como factor de CCR. Sin embargo, los diversos meta-análisis disponibles muestran que el consumo de carne roja y de carne procesada pueden incrementar el riesgo de CCR^{15–17}. La RS más reciente, que incluye 15 estudios de cohortes sobre el consumo de carne roja (7.367 casos) y 14 estudios observacionales sobre carne procesada (7.903 casos) publicados hasta 2006, muestra un RR de 1,28 (IC del 95%: 1,15-1,42) para carne roja y de 1,20 (IC del 95%: 1,11-1,31) para la carne procesada¹⁸. Otra RS había mostrado mayor asociación con la carne procesada que la roja¹⁷. El consumo de carne roja y procesada se asocian de manera positiva tanto con el riesgo de cáncer de colon como de recto, aunque la asociación con carne roja es mayor para el de recto¹⁸. [Estudios sobre prevención (2a)]

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

2.1.1.3. Fibra, vegetales y frutas. Diversos estudios de casos y controles han mostrado una asociación inversa entre el consumo de fibra y el riesgo de CCR, que no se ha confirmado en la mayoría de estudios prospectivos²¹. El resultado de una RS que incluye 13 estudios prospectivos (725.628 varones y mujeres) con un seguimiento de entre 6 y 20 años, demuestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de CCR en un análisis ajustado por edad (RR: 0,84; IC del 95%: 0,77-0,92), aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos (RR: 0,94; IC del 95%: 0,86-1,03)²². No obstante, un estudio prospectivo en el seno del *NIH-AARP Diet and Health Study* muestra que la fibra total de la dieta no se asocia con un cambio en el riesgo de CCR, aunque sí con una discreta reducción del mismo en relación con los cereales²³. [Estudios sobre prevención (2a)]

El resultado de un meta-análisis que incluye 14 estudios prospectivos (756.217 varones y mujeres) con un seguimiento de entre 6 y 20 años muestra que la ingesta de frutas y vegetales se asocia a una reducción, aunque no significativa,

los adenomas colorrectales y la incidencia del CCR (que incluye 5 ECA y 4.349 casos) (véase *Apartado 10.5*) indica que una mayor ingesta de fibra dietética no reduce la incidencia o la recurrencia de pólipos adenomatosos en un período de 2-4 años (RR: 1,04; IC del 95%: 0,95-1,13)²⁵. El ECA *Polyp Prevention Trial*, como se ha comentado anteriormente, no ha demostrado que una dieta pobre en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique la recurrencia de los adenomas colorrectales¹⁴. El análisis combinado de los ECA *Wheat Bran Fiber Trial* y *Polyp Prevention Trial* muestra que existe una disminución del riesgo significativa en varones (RR: 0,81; IC del 95%: 0,67-0,98) pero no en mujeres²⁶. [Estudios sobre prevención (1a)] [Estudios sobre prevención (1b)]

Un estudio anidado dentro del ECA *Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)* concluye que dietas ricas en frutas y vegetales están modestamente asociadas a una reducción del riesgo de desarrollar un adenoma colorrectal (OR: 0,75; IC del 95%: 0,66-0,86)²⁷. [Estudios sobre prevención (3b)]

2.1.1.4. Leche y productos lácteos. Los estudios de casos y controles no muestran que la leche y productos lácteos protejan frente al riesgo de CCR, pero sí los estudios de cohortes^{28,29}. El resultado de una RS que incluye 10 estudios prospectivos (534.536 casos) muestra un efecto protector para un consumo superior a 250 g/día (RR: 0,86; IC del 95%: 0,78-0,94) aunque únicamente en relación a neoplasias situadas en el colon distal²⁹. [Estudios sobre prevención (2a)]

Evidencias sobre el consumo de grasas, carne, fibra, fruta, vegetales y leche, y riesgo de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre el consumo de grasas, carne, fibra, fruta, vegetales y leche para la prevención del cáncer colorrectal

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

del riesgo de CCR: fruta y vegetales (RR: 0,91; IC del 95%: 0,82-1,01), fruta (RR: 0,93; IC del 95%: 0,85-1,02) y vegetales (RR: 0,94; IC del 95%: 0,86-1,02)²⁴. No obstante, al efectuar el análisis según la localización del tumor, la ingesta de fruta y vegetales sí se asocia significativamente a una reducción de riesgo de cáncer distal (RR: 0,74; IC del 95%: 0,57-0,95), pero no de cáncer proximal (RR: 1,02; IC del 95%: 0,82-1,27)²⁴. [Estudios sobre prevención (2a)]

En población de riesgo elevado, una RS Cochrane que evaluó el efecto de la fibra dietética en la incidencia o recurrencia de

2.1.2. Micronutrientes

Diversos estudios han evaluado el efecto de la administración de suplementos de folato, calcio y vitamina D, entre otros, en la prevención del CCR.

2.1.2.1. Folato. El resultado de una RS que incluye 7 estudios prospectivos y 9 estudios de casos y controles muestra que la asociación entre consumo de folato en la dieta y CCR (RR: 0,75; IC del 95%: 0,64-0,89) es más fuerte que la del consumo de folato en la dieta más suplementos de folato (RR: 0,95; IC del 95%: 0,81-1,11)³⁰. [Estudios sobre prevención (2b)]

En personas con historia previa de adenoma, el ECA *United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention* no muestra que la administración de suplementos de ácido fólico (0,5 mg/día) modifique el riesgo de recurrencia de adenoma (RR: 1,07; IC del 95%: 0,85-1,34)³¹ (véase *Apartado 10.5*). De manera similar, el ECA *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study* observa que la administración de suplementos de ácido fólico (1 mg/día) no reduce el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (RR: 1,04; IC del 95%: 0,90-1,20), e incluso se observa un incremento de este riesgo en relación

insuficiente para apreciar beneficios, en especial si la exposición solar es baja^{36,37}. El ECA *Women's Health Initiative*, en un primer análisis, no ha mostrado que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento³³. Una reevaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que la vitamina D modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administre o no estrógenos de forma concomitante³⁴. [Estudios sobre prevención (1a)]

Evidencias sobre el consumo de folato, calcio y vitamina D, y riesgo de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre el consumo de folato, calcio y vitamina D para la prevención del cáncer colorrectal

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

con las lesiones preneoplásicas tras un seguimiento de 3-5 años³². [Estudios sobre prevención (1b)]

2.1.2.2. Calcio. El resultado de una RS que incluye 10 estudios prospectivos (534.536 casos) muestra un efecto protector del consumo de calcio en la dieta (RR: 0,86; IC del 95%: 0,78-0,95) y del consumo de calcio en la dieta más suplementos (RR: 0,69; IC del 95%: 0,69-0,88)²⁹. No obstante, no se puede diferenciar el efecto independiente de la dieta y el calcio (véase *Apartado 3.1.1.4*). El ECA *Women's Health Initiative*, en un primer análisis, no ha mostrado que los suplementos de calcio reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento³³. Una reevaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que el calcio modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administre o no estrógenos de forma concomitante³⁴. [Estudios sobre prevención (2b)]

Una RS Cochrane que incluye 2 ECA (1.346 sujetos) muestra que en personas con historia previa de adenomas, la ingesta de suplementos con calcio puede tener un efecto protector en el desarrollo de adenomas colorrectales (RR: 0,74; IC del 95%: 0,58-0,95)³⁵. [Estudios sobre prevención (1a)]

2.1.2.3. Vitamina D. Dos meta-análisis de estudios observacionales muestran que la vitamina D a dosis altas (1000–2000 UI/día) reduce el riesgo de CCR, pero sugieren que la ingesta a dosis bajas (200–400 UI/día) podría ser

2.2. Antioxidantes

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

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

Los resultados de un meta-análisis muestran que los antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁴⁰. [Estudios sobre prevención (1a)]

Evidencias sobre los suplementos de antioxidantes y el riesgo de cáncer colorrectal

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

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

2.3. Otros factores

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

2.3.1. Actividad física, obesidad y balance energético

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal⁴¹. El nivel de actividad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados a una mayor reducción del riesgo. Resultados de una RS muestran una reducción significativa del riesgo en varones, tanto en relación con la actividad ocupacional (RR: 0,79; IC del 95%: 0,72-0,87) como recreativa (RR: 0,78; IC del 95%: 0,68-0,91), y en mujeres sólo en relación con las actividades recreativas (RR: 0,71; IC del 95%: 0,57-0,88)⁴². [Estudios sobre prevención (2a)]

Los estudios de cohortes y de casos y controles han mostrado una asociación entre el contenido de grasa corporal y el riesgo de CCR⁴¹. Los resultados de un meta-análisis (que incluye 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) muestran que la obesidad, cuando se comparan personas con índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m² con otras con índice de masa corporal 20–25 Kg/m², presenta una asociación directa e independiente con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía (RR: 1,19; IC del 95%: 1,11-1,29). El riesgo es superior en varones (RR: 1,41; IC del 95%: 1,30-1,54) que en mujeres (RR: 1,08; IC del 95%: 0,98-1,18)⁴³. En otros tres meta-análisis se confirma que la asociación entre el índice de masa corporal y CCR es mayor en varones⁴⁴⁻⁴⁶. [Estudios sobre prevención (2a)]

El estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* muestra que la distribución del índice cintura-cadera y el perímetro de cintura, como indicadores de obesidad abdominal, se asocian con el riesgo de CCR en ambos sexos⁴⁷. Esta asociación se confirma en un meta-análisis⁴⁵. [Estudios sobre prevención (2a)]

La consistencia de resultados entre dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física, y riesgo de CCR apoya

la hipótesis de que los niveles elevados de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. Un meta-análisis de estudios de cohortes muestra un exceso de riesgo de CCR asociado a niveles elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glicemia⁴⁸. [Estudios sobre prevención (2a)]

2.3.2. Alcohol

Un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR⁴⁹. Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta entre 30-45 g/día muestra un riesgo de 1,16 (IC del 95%: 0,99-1,36), y una ingesta superior a 45 g/día, de 1,41 (IC de 95%: 1,16-1,72). Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confusores (dieta, sexo). Un meta-análisis más reciente con datos de 16 estudios de cohortes muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto al riesgo de cáncer de colon (RR: 1,50; IC del 95%: 1,25-1,79) como al de recto (RR: 1,63; IC del 95%: 1,35-1,97)⁵⁰. [Estudios sobre prevención (2a)]

2.3.3. Tabaco

Las diferentes revisiones disponibles^{51,52} para estudios previos a la década de los años 70 no encontraron asociación entre tabaco y CCR. Sin embargo, el seguimiento de algunos de estos estudios a más largo plazo (30 y 40 años) muestran un aumento del riesgo de CCR. Los resultados de un meta-análisis que incluye 42 estudios observacionales muestran una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR: 2,14; IC del 95%: 1,86-2,46), los exfumadores (RR: 1,47; IC del 95%: 1,29-1,67) y los fumadores ocasionales (RR: 1,82; IC del 95%: 1,55-2,01)⁵³. Estudios recientes muestran que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto (RR: 1,95; IC del 95%: 1,10-3,47), pero no de colon^{54,55}. [Estudios sobre prevención (2a)]

Evidencias sobre los estilos de vida y riesgo de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre los estilos de vida para la prevención del cáncer colorrectal

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

2.4. Quimioprevención

Existen diversos estudios de casos y controles, de cohortes y ECA en fase II/III dirigidos a evaluar el potencial uso de diversos agentes en quimioprevención. Entre ellos se incluyen aspirina (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 5-aminosalicilatos, estatinas y ácido ursodeoxicólico, así como vitaminas y micronutrientes (calcio, selenio, ácido fólico, etc.) que se han revisado en los apartados previos.

2.4.1. Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos

Los resultados de una RS Cochrane que incluye tres ECA muestra que AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas tras tres años de seguimiento (RR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96)⁵⁶. El análisis conjunto de los ECA *British Doctors Aspirin Trial* y *UK-TIA Aspirin Trial* sugiere que el uso de AAS a dosis ≥ 300 mg/día durante al menos 5 años es

regresión de los adenomas, pero no la eliminación o su prevención^{56,59}. Los ECA realizados posteriormente confirman que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, celecoxib^{60,61} y rofecoxib⁶², reducen la recurrencia de adenomas colorrectales (véase *Apartado 10.5*). La administración de AINE se asocia a efectos secundarios a nivel cardiovascular, gastrointestinal y renal⁶³. [Estudios sobre prevención (1a)]

2.4.2. Estatinas

Los resultados de un meta-análisis de 6 ECA (RR: 0,95; IC del 95%: 0,80-1,13) y de 3 estudios de cohortes (RR: 0,96; IC del 95%: 0,84-1,11) muestran que las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR, aunque sí el de 9 estudios de casos y controles (RR: 0,91; IC del 95%: 0,87-0,96)⁶⁴. [Estudios sobre prevención (2a)]

Evidencias sobre quimioprevención y riesgo de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre la quimioprevención para la prevención del cáncer colorrectal

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

efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años⁵⁷. Estos mismos autores, en una RS que incluye 19 estudios de casos y controles (20.815 casos) y 11 estudios de cohortes (1.136.110 individuos), demuestran que el uso regular de AAS y de AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo, se observó que la asociación era consistente sólo con el uso de AAS a dosis ≥ 300 mg/día, mientras que la asociación era menor y más inconsistente con dosis inferiores o si no se utilizaba diariamente⁵⁷. Esta asociación también se ha observado en un estudio prospectivo observacional reciente en varones tratados durante al menos 6 años y con dosis de 325 mg/día⁵⁸. [Estudios sobre prevención (1a)] [Estudios sobre prevención (2a)]

Los resultados de dos RS de ECA sobre el papel de AINE en la prevención de los adenomas colorrectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar muestran que, a corto plazo, el tratamiento con sulindaco o celecoxib favorece la

2.4.3. Tratamiento hormonal en mujeres postmenopáusicas

Diversos meta-análisis de estudios observacionales muestran una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres postmenopáusicas⁶⁵⁻⁶⁸. Sin embargo, los ECA que evalúan la incidencia de cáncer como variable secundaria no confirman ningún efecto protector. Los primeros resultados del *Women's Health Initiative* mostraron esta asociación (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92), sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste (RR: 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24)⁶⁹. Un análisis más reciente muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento, e incluso incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR⁷⁰. Los resultados del *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* muestran un efecto protector no significativo (RR: 0,81; IC del 95%: 0,46-1,45)⁷¹. [Estudios sobre prevención (1b)]

Evidencias sobre tratamiento hormonal y riesgo de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre tratamiento hormonal y riesgo de cáncer colorrectal

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

3. Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal

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

3.1. Manifestaciones clínicas

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

La presencia de signos y síntomas asociados modifican el VPP de la rectorragia^{75,76}. La sospecha diagnóstica para CCR aumenta con la edad, el sexo masculino, el cambio del ritmo de las deposiciones (heces blandas y mayor número de deposiciones) y la presencia de sangre mezclada con las heces (en contraposición a la sangre que cubre las heces)^{75,79,80}. El color oscuro de la sangre y la presencia de moco mezclado con sangre en las heces también se asocia a una mayor probabilidad de CCR^{74,81}. Por el contrario, otros estudios han observado que los pacientes con rectorragia asociada a síntomas perianales presentan una probabilidad muy baja de CCR, en especial cuando no se asocia a cambio

en el ritmo deposicional y, menor aún si además se ha excluido la presencia de una masa rectal⁷⁴ (tabla 3). [Estudios de diagnóstico (2b)]

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

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

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

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

Tabla 3 Síntomas o signos de sospecha de cáncer colorrectal

Síntomas/signos con un valor predictivo positivo elevado	Síntomas/signos con un valor predictivo positivo bajo
Rectorragia con cambio del ritmo deposicional (frecuencia aumentada o menor consistencia)	Rectorragia con síntomas anales (picor, escozor, dolor anal)
Rectorragia sin síntomas anales (picor, escozor, dolor anal)	Cambio de ritmo deposicional (menor frecuencia o mayor consistencia)
Masa abdominal o rectal palpable	Dolor abdominal sin signos de obstrucción intestinal
Oclusión intestinal	

Adaptada de SIGN⁸⁴.

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

estadística⁹³. [Estudios de diagnóstico (2a)] [Estudios de diagnóstico (2a)]

Con independencia del efecto en el pronóstico, la demora diagnóstica genera mucha incertidumbre y ansiedad en el paciente y, por ello, los actuales planes de salud han priorizado el diagnóstico rápido del cáncer⁹⁴. En los diferentes niveles asistenciales existe margen para disminuir los tiempos de demora diagnóstica. La AP tiene

Evidencias sobre los síntomas y signos de sospecha de cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre los síntomas y signos de sospecha de cáncer colorrectal

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

3.2. Demora diagnóstica

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

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

un papel fundamental ante la sospecha de cáncer. En general, el médico de AP, a partir de una correcta anamnesis, exploración física que incluya tacto rectal y la adecuación de pruebas si procede, puede valorar el riesgo de desarrollo de CCR y, en base a ello, optimizar los tiempos de diagnóstico⁹⁵. Todo esto también es aplicable a la AE.

Una RS ha evaluado la regla de las dos semanas propuesta por el NHS del Reino Unido para asegurar que todos los pacientes con sospecha de CCR sean valorados por un especialista en los hospitales de referencia antes de 14 días, tras la derivación urgente por el médico de AP⁸⁸. Los resultados muestran que sólo el 10,3% de los pacientes que se derivan a los especialistas son diagnosticados de CCR. Al evaluar el origen de la procedencia de los pacientes diagnosticados, el 24% habían sido remitidos desde las consultas de AP, el 24,1% procedían de los servicios de urgencias, y el 51,9% restante de diferentes circuitos de derivación. Como conclusión se apunta que estos programas de diagnóstico rápido tienen que mejorar para aumentar el número de pacientes que se puedan ver beneficiados⁹⁶. [Estudios de prevalencia (1a)]

Evidencias sobre la demora diagnóstica en el cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre la demora diagnóstica en el cáncer colorrectal

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

4. Poblaciones de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal

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

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

Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal (Algoritmo 1)

1.1. Cuando un individuo presenta síntomas o signos que sugieren la existencia de un CCR (véase *Apartado 4*) no se considera tributario de medidas de cribado. En esta circunstancia debe efectuarse una exploración diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar esta enfermedad.

1.2. Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de CCR es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. Para ello, debe realizarse una correcta historia clínica que

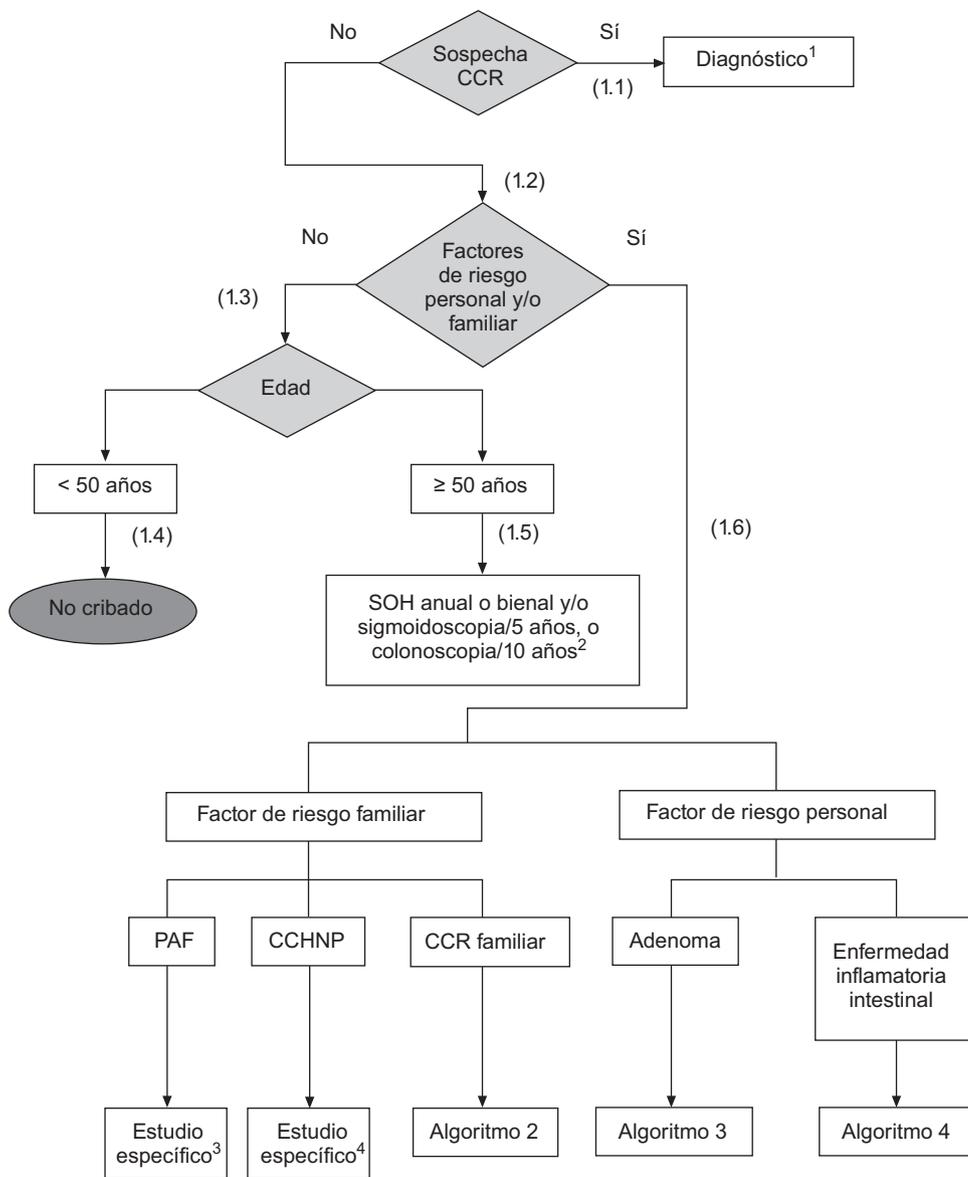
recoja los antecedentes de CCR o adenomas colorrectales en el propio individuo y en familiares de primer (padres, hermanos e hijos), segundo (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer (bisabuelos y primos) grado.

1.3. En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR.

1.4. Los individuos <50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.

1.5. Por el contrario, se considera población de riesgo medio en relación al CCR a los individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales. En esta situación debe recomendarse el cribado de CCR mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años (véase *Apartado 6*).

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



¹ Véase texto "Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal".
² Véase texto "Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio".
³ Véase texto "Cribado en la poliposis adenomatosa familiar".
⁴ Véase texto "Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis".
 CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis;
 PAF: poliposis adenomatosa familiar; SOH: sangre oculta en heces.

5. Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio

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

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

5.1. Pruebas de cribado fecales

La prueba de detección de SOH Hemocult II[®] (detecta a partir de 600 µg Hb/g de heces) se introdujo en el año 1970. En 1988 se diseñó Hemocult Sensa[®] con la finalidad de ofrecer una mayor sensibilidad (detecta a partir de 300 µg Hb/g de heces) y mejorar la reproducibilidad. Todas estas pruebas se basan en la oxidación del guayaco. Como alternativa a los métodos químicos basados en guayaco (SOHg), en los últimos años se han introducido los métodos inmunológicos (SOHi) que tienen como diana la molécula de hemoglobina humana (detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces) y no requieren restricciones dietéticas en los días previos y durante la realización de las pruebas. En la actualidad, estos métodos permiten una estimación cuantitativa de la concentración de hemoglobina en las heces, lo que favorece una lectura automatizada y una mayor flexibilidad para seleccionar el punto de corte para la posterior indicación de la colonoscopia. Por último, recientemente se han desarrollado pruebas para el análisis del ADN fecal que permite rastrear la presencia de células tumorales en las heces mediante técnicas de biología molecular.

5.1.1. Prueba de detección de sangre oculta en heces mediante el método del guayaco

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

En el ECA de Minnesota, que incluye un grupo examinado con un intervalo anual y otro bienal, no se observó inicialmente una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con periodicidad bienal⁹⁹, aunque sí tras 18 años de seguimiento (RR: 0,79; IC del 95%: 0,62-0,97)¹⁰⁰. [Estudios sobre prevención (1b)]

El ECA de Minnesota, que utiliza la prueba de SOHg con rehidratación de las heces, mostró la reducción de la mortalidad, del 33% (RR: 0,67; IC del 95%: 0,50-0,87)⁹⁹.

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

La RS del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) sobre la validez diagnóstica de SOH, con estudios realizados hasta 2004, concluye que ninguna de las diferentes pruebas de SOHg (33 estudios) es superior a las otras¹⁰⁴. [Estudios de diagnóstico (2a)]

La sensibilidad de las pruebas de SOHg para la detección de cualquier neoplasia colorrectal (9 estudios de cohorte) se sitúa entre 6–46% (especificidad 80–89%) para Hemocult II[®] y 43% (especificidad 91%) para Hemocult Sensa[®]. Al comparar los estudios de SOHg con muestras rehidratadas y no rehidratadas, la sensibilidad se sitúa entre 10–14% (especificidad 90–94%) para las rehidratadas, y entre 6–45% (especificidad 94–98%) para las no rehidratadas¹⁰⁴. [Estudios de diagnóstico (2a)]

La sensibilidad para la detección de adenomas de ≥ 10 mm (7 estudios de cohortes) se estima entre 16–33% (especificidad 94–98%) para Hemocult II[®] y 21–27% (especificidad 90–99%) para Hemocult Sensa[®]¹⁰⁴. [Estudios de diagnóstico (2a)]

La sensibilidad es mayor para la detección del CCR (19 estudios de cohorte) que se estima entre 25–96% (especificidad 80–99%) para Hemocult II[®] y 62–79% (especificidad 87–96%) para Hemocult Sensa[®]¹⁰⁴. Al comparar los estudios de SOHg con muestras rehidratadas y no rehidratadas, la sensibilidad se sitúa entre 25–89% (especificidad 80–99%) para las rehidratadas, y entre 25–89% (especificidad 92–96%) para las no rehidratadas¹⁰⁴. [Estudios de diagnóstico (2a)]

La RS realizada por la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF)¹⁰⁵, que incluye estudios hasta 2007, apunta a partir de dos estudios de cohortes^{106,107} que Hemocult Sensa[®] tiene una sensibilidad más alta para CCR que Hemocult II[®] (64–80%) pero la especificidad es inferior (87–90%). Sin embargo, tanto la RS del CRD como la de la USPSTF señalan que los datos referentes a Hemocult Sensa[®] son escasos^{104,105}. [Estudios de diagnóstico (3b)]

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

La eficacia de la detección de SOHg en una sola muestra fecal, obtenida habitualmente tras la realización de un tacto rectal en la consulta médica, ha sido evaluada a partir de estudios observacionales. Un estudio de cohortes prospectivo que compara SOHg con 6 muestras en el domicilio y SOHg en una sola muestra fecal estima que la sensibilidad es de 23,9% para la detección con 6 muestras y de 4,9% para la de una muestra¹⁰⁸. [Estudios sobre prevención (2b)]

5.1.2. Prueba de detección inmunológica de sangre oculta en heces

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de detección de SOHi en términos de incidencia o mortalidad, aunque sí en relación con resultados intermedios (tasa de detección de neoplasias colorrectales). Un ECA que compara la prueba de detección de SOHg (Hemocult II[®]) con la de SOHi (OC-Sensa[®]) en una muestra poblacional de 20.623 individuos de 50-75 años de edad muestra que la SOHi es significativamente más eficaz que la SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor¹⁰⁹. En este estudio, la participación y el cumplimiento con la prueba de detección de SOHi son significativamente superiores (incremento del 12,7%) a los obtenidos con la de SOHg¹⁰⁹. [Estudios sobre prevención (1b)]

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

La RS de la USPSTF, que incluye estudios hasta 2007 y centra su revisión en 9 estudios de cohorte, concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61–69%) que la prueba de SOHg Hemocult II[®] no rehidratada (25–38%), aunque menos específica (91–98% vs. 98–99%, respectivamente)¹⁰⁵. [Estudios de diagnóstico (2a)]

Los métodos de detección de SOHi cuantitativos, que detectan entre 20 y 300 $\mu\text{g Hb/g}$ de heces, y su lectura automatizada permiten elegir el punto de corte asociado al óptimo balance entre sensibilidad y especificidad para un cribado poblacional en términos de disponibilidad de colonoscopias. Desde el año 2006 se han publicado varios estudios que comparan la validez de estas pruebas de SOHi con las pruebas de SOHg (Hemocult II[®] o Hemocult Sensa[®])^{107,109–111}. En todos ellos, las pruebas de SOHi fueron significativamente más eficaces que las de SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados. En uno de estos estudios se muestra que con un punto de corte de 20 ng Hb/ml se gana en sensibilidad tanto para CCR como para adenomas, pero se pierde en especificidad, en especial para CCR. La utilización de puntos de corte alternativos (50 y 75 ng/ml) proporciona menor ventaja en términos de sensibilidad pero permite disminuir la tasa de falsos positivos e incrementar el VPP tanto para CCR como para adenomas avanzados¹¹⁰. [Estudios de diagnóstico (2a)]

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

5.1.3. Análisis del ADN fecal

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

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

Otros estudios realizados con estándares de referencia menos objetivables, en diversos grupos de edad y con distintos marcadores moleculares, muestran que la validez del ADN fecal es inferior a la de la colonoscopia. Estos estudios estiman una sensibilidad y una especificidad de la prueba de ADN fecal para la detección de CCR del 52–91% y 82–97%, respectivamente^{116–123}, y una menor sensibilidad para la detección de adenomas (15–82%)^{116,117}.

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

Evidencias sobre las pruebas de cribado fecales

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

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

5.2. Sigmoidoscopia

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

En la actualidad se están llevando a cabo tres ECA. Los dos ECA de Europa, el *UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial*¹²⁶ y el *Italian SCORE Trial*¹²⁷, están dirigidos a evaluar la eficacia de una sigmoidoscopia única en personas de 55 a 64 años, con un total de 170.432 y 34.292 personas aleatorizadas. El ECA de EE.UU., *PLCO Cancer Screening Trial*, evalúa la eficacia de la sigmoidoscopia a intervalos de 5 años (intervalo de 3 años entre las dos primeras sigmoidoscopias) e incluye 154.000 personas de entre 55 y 74 años¹²⁸. Los resultados de mortalidad de los ECA europeos no estarán disponibles hasta finales de 2008 y los del ECA de EE.UU. hasta el 2010-2012. [Estudios sobre prevención (1b)]

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

Un estudio controlado no aleatorizado -*Telemark Polyp Study*- de Noruega que evaluó el efecto de la polipectomía en la incidencia del CCR en el contexto de un programa de cribado, con 400 personas de entre 50-59 años en el grupo de estudio y 399 controles, muestra que la sigmoidoscopia reduce la incidencia de CCR¹³¹, así como la de adenomas ≥ 5 mm (RR: 0,7; IC del 95%: 0,5-0,95) y de adenomas de alto riesgo (RR: 0,6; IC del 95%: 0,3-1,0), a los 13 años de seguimiento¹³². [Estudios sobre prevención (2b)]

La sensibilidad de la sigmoidoscopia para CCR se estima del 58–75% para las lesiones pequeñas y del 72–86% para neoplasias más avanzadas¹⁰⁵. Estas variaciones probablemente se explican por las diferencias en la experiencia y habilidad de los examinadores, y por el riesgo de lesiones proximales en el colon no explorado¹⁰⁵. [Estudios de diagnóstico (1b)]

Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma ≥ 10 mm es preceptivo efectuar un estudio completo del colon dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado^{133–135}. Se estima que después de una sigmoidoscopia se realizan un 5–16% de colonoscopias^{126–128}. [Estudios de diagnóstico (1b)]

En la práctica clínica existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detectan lesiones distales <

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

Los estudios de casos y controles estiman que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años¹³⁹. En base a ello y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado^{115,140,141}. Este intervalo es menor que el empleado en el cribado mediante colonoscopia dado que la sensibilidad de la sigmoidoscopia es menor debido a la propia técnica, a la preparación del colon y a la variabilidad en la experiencia de los examinadores¹⁴⁰. Algunos autores opinan que si se garantiza una exploración por inserción por encima de los 40 cm. realizada por un endoscopista experimentado y con una adecuada preparación intestinal, se podría justificar un intervalo de 10 años entre sigmoidoscopias^{115,142}. [Estudios de historia natural (2b)]

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

Una RS (3 ECA y 14 estudios observacionales) ha evaluado la realización de la sigmoidoscopia y otras técnicas similares por profesionales de enfermería, y los resultados muestran que si están bien entrenados realizan correctamente y de forma segura estos procedimientos¹⁴⁶. [Estudios de intervención (1a)]

Evidencias sobre la sigmoidoscopia de cribado

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

Recomendaciones sobre la sigmoidoscopia de cribado

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

5.3. Detección de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia

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

El ECA Funen-2 danés aporta datos limitados sobre la incidencia y mortalidad de CCR a partir de 5.495 personas a las que se les ofreció una prueba de SOHg y una sola sigmoidoscopia, y 5.483 personas a las que se les ofreció

estrategia combinada (2,8%) es inferior al de la SOHg (5,4%)¹⁵⁰. [Estudios de diagnóstico (1b)]

Los efectos adversos de la estrategia combinada son la suma de los derivados de cada una de ellas por separado. Estos inconvenientes pueden condicionar su aceptabilidad. En este sentido, un estudio muestra que la adhesión a la estrategia combinada es menor que a cada una de las pruebas por separado (47% con sigmoidoscopia, 32% con SOHg y 30% con la combinación)¹⁵³. En los ECA de Noruega y Dinamarca existe una mayor participación en las ramas de sigmoidoscopia¹⁵⁴ o SOHg¹⁵⁵ que en la estrategia combinada^{154,155}.

Evidencias sobre la combinación de detección de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia de cribado

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

Recomendaciones sobre la combinación de detección de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia de cribado

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

únicamente la prueba SOHg^{129,150}. El ECA realizado en Noruega que evalúa la misma intervención en 20.780 varones y mujeres de 50 a 64 años, aporta también datos limitados¹⁵¹. Ambos estudios concluyen que la combinación de SOHg y sigmoidoscopia no supera a la sigmoidoscopia en número de CCR y adenomas avanzados identificados^{150,151}. [Estudios sobre prevención (4)]

La sensibilidad de la estrategia combinada no es superior a la de la sigmoidoscopia. Así, en un estudio con un número elevado de individuos, la combinación de SOHg rehidratada y sigmoidoscopia alcanza una sensibilidad del 76%, similar a la obtenida con la sigmoidoscopia sola¹⁵². El VPP de la

5.4. Enema opaco

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

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del enema opaco en el cribado del CCR en términos de incidencia o

mortalidad^{115,147,149}. Un estudio retrospectivo en población de riesgo medio (267 casos) atribuye al enema opaco de doble contraste un rendimiento diagnóstico para los adenomas de ≥ 10 mm de 5,1%, y para neoplasias avanzadas de 6,2%¹⁵⁷. Con la colonoscopia, el rendimiento diagnóstico se sitúa en 5–9,5% para los adenomas de ≥ 10 mm y en 4,6–11,7% para las neoplasias avanzadas¹⁵⁷. [Estudios sobre prevención (4)]

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

Algunos estudios refieren molestias con la realización del enema opaco. El riesgo de perforación es bajo (1 caso por cada 10.000 exploraciones)¹⁶³.

de los pólipos. Así, en el ECA de detección de SOHg de Minnesota, la importante reducción de la mortalidad en comparación con la de los ECA europeos se atribuye al mayor número de colonoscopias efectuadas^{99,101}. De manera similar, diversos estudios de cohortes demuestran que la extirpación de pólipos disminuye la incidencia de CCR entre el 76% y el 90%, y que la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones^{165,166}. [Estudios sobre prevención (2b)]

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

La validez de la colonoscopia es difícil de analizar dado que constituye la prueba de referencia. Resultados de un meta-análisis (9 estudios) que compara la colonoscopia convencional y la colonoscopia virtual estima una mayor sensibilidad para la colonoscopia virtual, de 98% (IC del 95%: 96–100%) para pólipos

Evidencias sobre el enema opaco de cribado

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

Recomendaciones sobre el enema opaco de cribado

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

5.5. Colonoscopia

La colonoscopia se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa de la totalidad del colon. Para considerarla completa debe llegar al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular), hecho que se consigue en el 80–95% de las exploraciones¹⁵⁶. La colonoscopia se debe realizar bajo sedación utilizando fármacos intravenosos, y requiere efectuar una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y limpieza anterógrada del colon con administración de laxantes e ingesta abundante de agua. Se debe efectuar una exploración minuciosa durante la retirada, la cual debe durar un mínimo de 6–8 min¹⁶⁴. El examen dura entre 20 y 40 min. La mayoría de personas se recuperan totalmente después de una hora de reposo.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de reducción de la mortalidad. Sin embargo, diversos estudios apoyan la eficacia de la colonoscopia de forma indirecta, y han mostrado que esta prueba no sólo favorece la detección del CCR en fases iniciales sino que también permite reducir la incidencia de CCR, a través de la identificación y resección

≥ 10 mm y de 97% (IC del 95%: 94–100%) para pólipos ≥ 5 mm¹⁶². [Estudios de diagnóstico (1b)]

Una revisión sistemática (RS) (6 estudios y 465 casos) estima que la probabilidad de no detectar pólipos ≥ 10 mm es baja (2,1%; IC del 95%: 0,3–7,3%), y que a medida que el tamaño de los pólipos es menor la probabilidad de no ser detectados por la colonoscopia aumenta: 13% (IC del 95%: 8,0–18%) para los adenomas entre 6 y 10 mm, y del 26% (IC del 95%: 21–35%) para adenomas entre 1 y 5 mm¹⁶⁷. Ello ocurre, especialmente, en las lesiones localizadas en el colon derecho¹⁶⁸. Asimismo, los adenomas planos pueden pasar desapercibidos, por lo que la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a la estimada^{169,170}.

La colonoscopia de banda estrecha (*narrow band imaging*), la cual permite la obtención de imágenes de la vascularización de la submucosa mediante una técnica de cromoendoscopia digital, no parece mejorar significativamente la tasa de adenomas detectados por la colonoscopia convencional, aunque las evidencias no son consistentes en los ECA disponibles^{171–173}.

El intervalo apropiado para realizar una nueva colonoscopia después de una colonoscopia negativa es incierto. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluye personas ≥ 50 años

asintomáticas a las que se les realizó una colonoscopia de cribado y no se identificaron pólipos, muestra que el riesgo de CCR y de adenomas avanzados a los 5 años es extremadamente bajo¹⁷⁴. El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo con 32.203 personas (33% menores de 50 años), que estima que una colonoscopia negativa se asocia a una incidencia ajustada de CCR que decrece en el tiempo, de 0,66 (IC del 95%: 0,56-0,78) al año, de 0,55 (IC del 95%: 0,41-0,73) a los 5 años, y de 0,28 (IC del 95%: 0,09-0,65) a los 10 años¹⁷⁵. A partir de un estudio de casos y controles se estima que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR: 0,26; IC del 95%: 0,16-0,40)¹⁷⁶. De acuerdo con estos resultados y con la historia natural del CCR, las guías de práctica clínica recomiendan de manera conservadora un intervalo de 10 años entre colonoscopias negativas^{115,177}. [Estudios de historia natural (2b)]

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

ción^{115,147,149}. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia^{115,147,149}, idealmente el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonografía TC en términos de incidencia o mortalidad por CCR. La eficacia para la detección de adenomas y CCR se ha evaluado en diversos estudios comparativos. En ellos, la colonografía TC muestra una tasa de detección de pólipos ≥ 10 mm y de neoplasias avanzadas similar a la colonoscopia¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. [Estudios de prevención (2a)]

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

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

Evidencias sobre la colonoscopia de cribado

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

Recomendaciones sobre la colonoscopia de cribado

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

5.6. Colonografía por tomografía computarizada

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

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

Evidencias sobre la colonografía por tomografía computarizada de cribado

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

Recomendaciones sobre la colonografía por tomografía computarizada de cribado

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

5.7. Coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal

Los resultados de dos RS^{129,193} demuestran que el cribado del CCR es coste-efectivo en relación con la no realización de cribado. En EE.UU., la relación coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado disponibles oscila entre 10.000 y 25.000 dólares por año de vida ganado. [Estudios de análisis económico (1a)]

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

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

Los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio. En España, un modelo de decisión con proceso de Markov y asunciones conservadoras, concluye que el cribado del CCR es coste-efectivo y que la estrategia de cribado más coste-efectiva es la prueba de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 € por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Sin embargo, otras estrategias de cribado presentan costes incrementales similares: SOHg anual, 2.211 €; SOHg bienal, 2.322 €; SOHi bienal, 2.233 €; sigmoidoscopia cada 5 años, 2.305 €; y colonoscopia cada 10 años, 2.369 € por AVAC ganado¹⁹⁶. [Estudios de análisis económico (1b)]

5.8. Otros aspectos relacionados con el cribado del cáncer colorrectal

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

La participación es un aspecto esencial para asegurar el beneficio perseguido con una relación coste-efectividad favorable. La prueba de cribado empleada se considera el principal determinante de la participación. La detección de SOHi obtiene mejor participación que la de SOHg^{109,198,199}. En los ECA de cribado mediante sigmoidoscopia, la participación es de 32-58% en Italia¹²⁷, 71% en Reino Unido¹²⁶ y 83% en EE.UU.¹²⁸. La aceptación de la colonoscopia es inferior a la de la sigmoidoscopia y a la de la SOHi en el ECA italiano SCORE-3¹³⁰.

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

Al ofrecer un cribado de cáncer es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes así como

Evidencias sobre la relación coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal

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

proporcionar información sobre las diferentes opciones disponibles y los riesgos potenciales. No obstante, los resultados de una RS muestran que a pesar de que la comunicación del riesgo individual puede llevar a un aumento de la participación, este aumento no se puede atribuir a una toma de decisiones más informada²⁰¹. Por ello, es necesario desarrollar estrategias para promover la toma de decisiones informadas por parte de la población.

En algunos sistemas de salud, el médico de AP participa activamente en los programas de cribado de CCR²⁰². Un ECA realizado en Italia muestra que la participación de los médicos de AP en el programa de cribado incrementa significativamente el cumplimiento²⁰³. En el Reino Unido se ha priorizado la elaboración de material informativo para los profesionales de AP, así como el intercambio regular de información para garantizar su apoyo²⁰⁴. Resultados de una revisión narrativa reciente atribuyen al profesional de AP varios posibles roles en los programas de cribado, tales como los de facilitador, consejero y educador. En estos roles influye la comunicación entre AP y AE, y si la consulta está ubicada en una área rural o urbana, junto con otros factores individuales²⁰⁵. [Estudios de intervención (2b)]

Algunos estudios han evaluado otras estrategias para incrementar la tasa de participación. Un estudio descriptivo realizado en Australia muestra un incremento estadísticamente significativo cuando se recoge la prueba de SOH en las farmacias²⁰⁶. Otras experiencias en Francia muestran que la tasa de participación aumenta cuando existe coordinación entre todos los dispositivos de salud, incluidos AP y farmacias²⁰⁷. Por último, un ECA evalúa el efecto de dos métodos diferentes de contacto con la población diana, y muestra que el contacto directo mediante un profesional entrenado no sanitario es superior al envío de una carta de invitación²⁰⁸.

5.9. Estrategias de cribado del cáncer colorrectal poblacional e implementación en nuestro medio

A pesar de la evidencia de que el cribado de CCR disminuye la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, estas medidas están poco introducidas en la práctica clínica habitual. Ello se debe, probablemente, a las características de la propia prueba de cribado, la escasa percepción de su beneficio, y la baja presión social²⁰⁹. Los médicos deberían estar familiarizados con las diversas opciones de cribado disponibles y conocer sus riesgos potenciales, ofreciéndolas a los individuos tributarios de las mismas. Igualmente, los médicos también deberían cerciorarse de identificar a los individuos que pertenecen a grupos de alto riesgo de CCR, los cuales pueden beneficiarse de medidas de cribado o vigilancia específicas.

Aunque no existe una estrategia de cribado de elección, cualquiera de ellas es mejor que la ausencia de cribado. La prueba de detección de SOH, aunque no es la ideal, se justifica por la evidencia disponible derivada de ECA, su relación coste-efectividad y su mayor factibilidad en términos de recursos. Los métodos de detección de SOH evitan los inconvenientes de la restricción dietética y farmacológica, mejoran el cumplimiento, favorecen una mejor estandarización y control de calidad del proceso, y

permiten seleccionar el punto de corte de detección de hemoglobina fecal más eficiente según la disponibilidad de recursos. La colonoscopia es la prueba más sensible y específica, pero se asocia a una mayor tasa de complicaciones, requiere mayores recursos (personal entrenado e instalaciones adecuadas), y es peor aceptada por la población que la detección de SOH o la sigmoidoscopia¹³⁰. La sigmoidoscopia flexible parece ser más efectiva que la SOH y debe considerarse como una alternativa. Es más segura que la colonoscopia, la preparación del paciente es más fácil y no requiere sedación ni monitorización. Su aplicación como método de cribado también conlleva una importante inversión en instalaciones y formación de profesionales. La colonografía TC presenta una eficacia similar a la colonoscopia en la detección de neoplasias avanzadas con menores efectos adversos, pero su aplicación como prueba de cribado requiere evidencias de mayor calidad y consistencia, además de una considerable dotación tecnológica y de profesionales especializados. La prueba de ADN fecal no dispone, en el momento actual, de evidencias de eficacia directas y su coste es todavía elevado.

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

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

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

de sensibilización dirigidas a la población general y a los profesionales sanitarios sobre los beneficios, riesgos y limitaciones del cribado del CCR para el control de esta enfermedad²⁰⁹.

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

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

A nivel europeo se está elaborando la *European Guidelines for Quality Assurance of Colorectal Cancer Screening*. Esta guía cubrirá todo el proceso de cribado, desde la invitación al manejo de las lesiones detectadas e incluirá recomendaciones sobre la estandarización de los procesos, la monitorización del programa, su evaluación y las perspectivas futuras de cribado de CCR.

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

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

6. Cribado en las poliposis colorrectales

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

6.1. Poliposis adenomatosa familiar

6.1.1. Concepto y variantes

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC*²¹³. Su incidencia es de 1 caso por 10.000–20.000 habitantes²¹⁴. La PAF clásica se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad²¹³.

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

La PAF atenuada constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20–100), localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación de CCR aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica^{156,216}. Es debida a mutaciones en los extremos 5' y 3', y en el exón 9 del gen *APC*^{217–220}, aunque el mismo fenotipo puede observarse en pacientes con mutaciones en el gen *MYH* (véase *Apartado 7.2*).

Recomendaciones para la implementación del cribado de cáncer colorrectal oblatcional

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

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

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

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

6.1.2. Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de PAF clásica puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF^{224,225}. La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica²²⁶. [Estudios de diagnóstico (1c)]

El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 10 o más adenomas colorrectales, en una o en sucesivas colonoscopias^{115,227}. [Estudios de diagnóstico (1c)]

En los familiares de primer grado de pacientes afectados de PAF está indicado el cribado endoscópico para el diagnóstico precoz de PAF, antes de que desarrolle CCR. Así, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de estos programas de cribado. No obstante, en el 30–40% de casos nuevos no existen antecedentes familiares de PAF y son probablemente debidos a mutaciones *de novo*²²⁶.

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

misma^{225,228}. La distribución de las mutaciones es muy heterogénea, aunque la mayoría de ellas introducen prematuramente un codón de terminación, lo que comporta la síntesis de una proteína truncada²²⁹. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100%²²⁴. [Estudios de diagnóstico (1c)]

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

El análisis genético de *APC* está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada²²⁵, y debe considerarse en cualquier persona con diagnóstico clínico de PAF (véase *Apartado 7.1.2*), especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad. [Estudios de diagnóstico (1c)]

El análisis genético de *APC* permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo^{214,225,226}. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones^{214,221,226}. [Estudios de diagnóstico (1c)]

A pesar de que el coste del análisis genético es superior al de la endoscopia, los costes totales disminuyen debido a la omisión de las exploraciones de seguimiento en los individuos con un resultado negativo²³⁰. Estos costes se reducen aún más cuando el primer miembro de la familia analizado es un caso afecto, cuanto mayor es el tamaño de la familia a evaluar, y si el análisis genético se realiza antes de los 37 años de edad²³⁰. [Análisis económico (1b)]

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados²³¹. La existencia de los registros de PAF conlleva una disminución de la prevalencia de CCR y, en consecuencia, un mejor pronóstico debido a la optimización del manejo de estos pacientes^{214,232}. Ambos hechos apoyan la conveniencia de disponer de unidades especializadas en el manejo de

Evidencias sobre el diagnóstico clínico de poliposis adenomatosa familiar

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

6.1.3. Análisis genético

La presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de la

pacientes con CCR hereditario, en las cuales se realice consejo genético y, si corresponde, el análisis genético tras previa obtención del consentimiento informado por escrito^{226,231,233,234}.

Evidencias sobre el análisis genético de la poliposis adenomatosa familiar

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

Recomendaciones sobre el análisis genético de la poliposis adenomatosa familiar

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

6.1.4. Cribado

A partir de los registros de PAF que se establecieron en la década de los 80 y 90 se ha demostrado que las personas con síntomas presentan una incidencia mucho más elevada de CCR (incidencia: 50–70%) que las personas que han sido identificadas mediante el cribado (incidencia: 3–10%)²³⁵. Asimismo, algunos estudios muestran que las medidas de vigilancia y la colectomía profiláctica reducen

eficacia diagnóstica en formas atenuadas²³⁶. Estas colonoscopias deben ser realizadas cada 1-2 años. Una vez detectada la presencia de adenomas, el intervalo entre colonoscopias debe ser anual hasta la realización del tratamiento definitivo²³⁵. Debido a la heterogeneidad en la edad de presentación, el cribado en la PAF atenuada debe mantenerse de manera indefinida²³⁶. [Estudios de historia natural (2c)] [Estudios de diagnóstico (1a)]

Evidencias sobre las medidas de cribado en la poliposis adenomatosa familiar

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

Recomendaciones sobre las medidas de cribado en la poliposis adenomatosa familiar

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

el número de pacientes que fallecen por CCR y aumentan la proporción de aquellos cuya causa de muerte son las manifestaciones extracolónicas²³⁵. [Estudios de prevención (2a)]

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

Si se sospecha una PAF atenuada, el cribado debe iniciarse alrededor de los 15-25 años, en función de la edad de presentación en los familiares afectos¹⁴⁰. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos exclusivamente en el colon derecho¹⁴⁰. El uso de cromosondoscopia puede mejorar la

6.1.5. Cribado de las manifestaciones extracolónicas

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

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

Los pacientes con PAF tienen un riesgo incrementado de presentar un adenocarcinoma duodenal (RR: 331; IC del 95%: 133-681) o ampular (RR: 124; IC del 95%: 34-317)²³⁹. Aunque se ha sugerido un potencial beneficio del cribado endoscópico, no se dispone de ningún estudio que haya evaluado su eficacia^{240,241}. [Estudios de pronóstico (1b)]

Tabla 4 Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar

Puntuación	1	2	3
Número	1-4	5-20	> 20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	> 10
Tipo histológico	Tubular	Túbuloveloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

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

Los pacientes con adenomas periampulares avanzados (estadio IV de la clasificación de Spigelman, [tabla 4](#)) poseen un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinomas (RR: 31; IC del 95%: 4,6-215)²⁴². La incidencia acumulada de adenomas duodenales estadio IV a los 70 años es del 52%, siendo los principales factores de riesgo la presencia de adenomas en la endoscopia basal y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico²³⁸. En un tercio de estos pacientes, y a pesar de haber sido sometidos a seguimiento endoscópico, se efectúa el diagnóstico de adenocarcinoma en fase sintomática²⁴²⁻²⁴⁴. [Estudios de pronóstico (2b)] [Estudios sobre prevención (2b)]

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

6.1.5.2. Tumores desmoides. Los tumores desmoides son lesiones de crecimiento lento, localmente agresivos pero que no metastatizan. Se originan habitualmente en la pared abdominal y el mesenterio, y, más raramente, en las extremidades y el tronco. Aunque únicamente un 10% de los pacientes con PAF desarrollan tumores desmoides, el riesgo en este grupo de pacientes es 825 veces superior al de la población general²⁵⁰. En los pacientes con PAF en los que se ha realizado la colectomía, los tumores desmoides constituyen la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular²⁴⁰. Se desconoce la fisiopatología de estos tumores, aunque es habitual hallar el antecedente de cirugía abdominal previa e historia familiar de los mismos, y se asocian a determinadas mutaciones en el gen *APC*²⁵⁰.

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

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

Evidencias sobre las medidas de cribado de las manifestaciones extracolónicas en la poliposis adenomatosa familiar

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

Recomendaciones sobre las medidas de cribado de las manifestaciones extracolónicas en la poliposis adenomatosa familiar

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

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

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

6.1.6. Tratamiento

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

Las dos técnicas más comúnmente empleadas para el tratamiento quirúrgico de la PAF son la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, y la colectomía total con anastomosis ileorrectal^{255,256}. Ambas técnicas pueden realizarse mediante cirugía abierta o

laparoscópica. Los resultados de un meta-análisis (12 estudios; 1002 pacientes) concluyen que cada técnica tiene sus ventajas y limitaciones a nivel individual, y que se necesitan estudios bien diseñados que identifiquen cuál de los dos procedimientos beneficia a más pacientes²⁵⁷. La proctocolectomía total se asocia a una mayor morbilidad operatoria y peores resultados funcionales, mientras que la colectomía total no anula el riesgo de cáncer de recto²⁵⁵.

En los pacientes afectos de PAF atenuada, el menor número de pólipos permite, en ocasiones, una adecuada vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio precoz. Si se dan estas circunstancias, el tratamiento puede ser endoscópico. Cuando no es posible efectuar esta vigilancia con seguridad, debe plantearse la resección quirúrgica mediante colectomía total con anastomosis ileorrectal. [Estudios de tratamiento (2c)].

Evidencias sobre el tratamiento de la afectación colorrectal en la poliposis adenomatosa familiar

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

Recomendaciones sobre el tratamiento de la afectación colorrectal en la poliposis adenomatosa familiar

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

Así, en pacientes con PAF en los que se ha preservado el recto, el riesgo acumulado de cáncer en esta localización a 10, 20 y 40 años es de 4%, 12% y 32%, respectivamente^{258,259}. [Estudios de tratamiento (2a)]

Según una revisión de estudios observacionales, la correlación entre la localización de las mutaciones en el gen APC y los diversos fenotipos de PAF podría ayudar en la elección del tratamiento y el momento de realizarlo²⁶⁰. En general, la proctocolectomía total es el procedimiento de elección, sobre todo si el número de pólipos rectales es elevado o existe historia familiar de formas graves de PAF^{214,259}. No obstante, en pacientes jóvenes con escasos pólipos en el recto e historia familiar de formas leves de PAF, y en pacientes con PAF atenuada, puede estar indicada la colectomía total con preservación del recto²¹⁴. [Estudios de tratamiento (2c)]

6.1.6.2. Tratamiento de los adenomas duodenales. El tratamiento de los adenomas duodenales es controvertido²³⁵. A pesar de que estos pacientes presentan un riesgo incrementado de desarrollar adenocarcinoma periampular²⁴², la realización de una duodenopancrea-tectomía cefálica profiláctica sólo estaría justificada en los pacientes con adenomas estadio IV de la clasificación de Spigelman^{235,245}. Esta intervención se asocia a una morbi-mortalidad significativa. [Estudios de tratamiento (2b)]

La opción del tratamiento endoscópico ha sido poco evaluada, pero la revisión de los estudios disponibles muestra una elevada tasa de recurrencia y una tasa no despreciable de complicaciones²⁴⁵. Sin embargo, su uso está justificado en pacientes con adenomas duodenales estadio III o inferior²³⁵. La potencial ventaja del tratamiento endoscópico es que permite extirpar los adenomas de mayor tamaño y, con ello, retrasar la intervención quirúrgica²³⁵. [Estudios de tratamiento (4)].

Evidencias sobre el tratamiento de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar

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

Recomendaciones sobre el tratamiento de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar

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

6.1.6.3. Tratamiento de los tumores desmoides. Las opciones de tratamiento son diversas, e incluyen el tratamiento farmacológico con AINE y antiestrógenos, la quimioterapia, la escisión quirúrgica y la radioterapia²³⁵. La evidencia sobre estas alternativas de tratamiento es escasa y las recomendaciones, controvertidas²³⁵.

mente confirman que los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, celecoxib^{60,61} y rofecoxib⁶², reducen la recurrencia de adenomas. Los AINE se asocian a un aumento de riesgo cardiovascular, gastrointestinal y renal⁶³ (véase *Apartados 3.4.1 y 10.5*). [Estudios sobre prevención (1a)].

Recomendaciones sobre la quimioprevención en la poliposis adenomatosa familiar

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

Estudios observacionales han sugerido la utilidad de la combinación de sulindaco y tamoxifeno a dosis altas para el tratamiento de los tumores desmoides intraabdominales²⁶¹, por lo que algunos autores indican esta combinación como tratamiento de primera línea.

6.1.7. Vigilancia colorrectal postresección

Los pacientes con PAF tratados quirúrgicamente presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas (12–29%), tanto a nivel del remanente rectal en los tratados mediante colectomía total, como en el reservorio ileal en los tratados mediante proctocolectomía total²¹⁴. La frecuencia de estos adenomas es elevada (50–74%) y pueden evolucionar hacia displasia de alto grado y carcinoma^{262,263}. Por este motivo, y a pesar de que no existen estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia endoscópica en pacientes con PAF intervenidos quirúrgicamente, se aconseja efectuar una exploración endoscópica del recto o del reservorio de manera periódica. [Estudios de historia natural (2b)]

Teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia de adenomas es mayor en los pacientes en los que se ha preservado el recto, la periodicidad de las exploraciones será de 6-12 meses en esta situación, mientras que se podrá espaciar a 3 años en los pacientes portadores de un reservorio^{225,251}. Si se detectan pólipos, está indicada la resección endoscópica. [Estudios sobre prevención (4)].

6.2. Poliposis asociada al gen MYH

La poliposis asociada al gen MYH (PAM) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva debida a la presencia de mutaciones germinales bialélicas en el gen MYH²⁶⁴. La mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presentan un fenotipo de poliposis atenuada²⁶⁵. Se encuentra mutación bialélica en el gen MYH en un 30% de casos de poliposis atenuada sin mutación en el gen APC, y en un 7,5% de las formas clásicas sin mutación en el gen APC²⁶⁵. Además, hasta un 30% de casos de CCR asociado al gen MYH no presenta poliposis asociada^{266,267}. [Estudios de diagnóstico (1c)] [Estudios de prevalencia (2b)]

En base a estos hallazgos, los pacientes con más de 10 adenomas deben ser estudiados para descartar la presencia de mutación en el gen MYH, en especial si existe un patrón de herencia autosómica recesiva²³⁵.

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

Recomendaciones sobre vigilancia colorrectal postresección

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

6.1.8. Quimioprevención

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

Los resultados de dos RS de ECA sobre el papel de los AINE en la prevención de los adenomas en pacientes con PAF muestran que, a corto plazo, el tratamiento con sulindaco o celecoxib favorece la regresión de los adenomas, pero no su eliminación o prevención^{56,59}. Los ECA realizados posterior-

pia podría mejorar el rendimiento de la exploración²³⁵. [Estudios sobre prevención (4)]

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

Los individuos afectados de PAM, al tratarse de una enfermedad de tipo recesivo, portan la mutación en ambos cromosomas por lo que toda su descendencia es portadora obligada. El riesgo de que la descendencia esté afecta depende del estado de portador de su pareja. Dado que, en

nuestro medio, hay dos mutaciones comunes que cubren el 70–80% de los cromosomas mutados (*G382D* y *Y165C*), puede ofrecerse el estudio de la pareja para estas dos mutaciones a fin de efectuar consejo genético en los portadores.

Se ha descrito la aparición de adenomas duodenales en pacientes con PAM²⁶⁸. Por ello, se recomienda realizar una endoscopia gastroduodenal cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad. En presencia de adenomas duodenales, se recomienda actuar de forma análoga a lo recomendado en la PAF, de acuerdo a la clasificación de Spigelman. [Estudios sobre prevención (4)]

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

tracto gastrointestinal, hiperpigmentación alrededor de la boca, mucosa bucal y dedos, y un riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones entre las que destacan mama, colon, páncreas, estómago, ovario y testículos^{271,272}. El riesgo global de cáncer en individuos con síndrome de Peutz-Jeghers es del 93% a los 65 años²⁷². Los cánceres más frecuentes son mama y colon, con riesgos a lo largo de la vida del 50% y 40%, respectivamente²⁷². [Estudios de diagnóstico (1c)] [Estudios de prevalencia (2b)]

Las medidas de cribado recomendadas en individuos afectados de síndrome de Peutz-Jeghers y familiares a riesgo deben iniciarse en la infancia. Entre el nacimiento y los 8 años de edad se recomienda realizar una búsqueda activa de rasgos fenotípicos de la enfermedad (hiperpigmentación melánica) y exploración de los testículos. A la edad de 8 años se recomienda la realización de una exploración basal del tracto gastrointestinal mediante una endoscopia gastroduodenal y estudio de intestino delgado con tránsito baritado y/o cápsula endoscópica²⁷³. A partir de los 18 años de edad se recomienda la

Evidencias sobre la poliposis asociada al gen MYH

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

Recomendaciones sobre la poliposis asociada al gen MYH

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

6.3. Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un enfermedad hereditaria autosómica dominante debido, en la mayoría de los casos, a mutaciones en el gen *STK11* (también llamado *LKB1*)²⁶⁹. Su incidencia es de un caso cada 200.000 nacimientos²⁷⁰. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el

realización de colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula de intestino delgado cada 2-3 años, así como examen ginecológico anual. A partir de los 25 años de edad, se recomienda añadir a estas exploraciones la realización de una mamografía o RM anual y ultrasonografía endoscópica pancreática cada 2-3 años²⁷¹. [Estudios sobre prevención (4)].

Evidencias sobre el síndrome de Peutz-Jeghers

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

Recomendaciones sobre el síndrome de Peutz-Jeghers

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

6.4. Poliposis juvenil

La poliposis juvenil es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia variable. La incidencia de la enfermedad es de un caso por cada 100.000 nacimientos²⁷⁰. La enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo aumentado de CCR, cáncer gástrico y del intestino delgado. Hasta en un 25% de casos no existen antecedentes familiares y son debidos a mutaciones *de novo*. La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan *SMAD4* y *BMPR1A* (y en menor grado *ENG* y *PTEN*)^{274,275}. [Estudios de diagnóstico (1c)]

Los criterios para el diagnóstico de poliposis juvenil son: 1) presencia de 3 o más pólipos juveniles colorrectales; 2) presencia de pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal; o 3) cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de poliposis juvenil²⁷⁶.

Las medidas de cribado recomendadas para los familiares a riesgo de poliposis juvenil son la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-18 años de edad. Si no se encuentran pólipos, el intervalo entre exploraciones puede ser alargado a partir de los 40 años. Para el cribado de otras neoplasias gastrointestinales se recomienda la realización de una endoscopia gastroduodenal cada 1-2 años a partir de los 25 años, y un estudio de intestino delgado mediante tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 1-2 años a partir de los 25 años de edad²¹⁴. [Estudios sobre prevención (4)].

Evidencias sobre la poliposis juvenil

- La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan *SMAD4* y *BMPR1A* (estudios de diagnóstico 1c).
- Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo incrementado de CCR, cáncer gástrico y de intestino delgado (estudios de prevalencia 2b).

Recomendaciones sobre la poliposis juvenil

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

Evidencias sobre el síndrome de poliposis hiperplásica

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

Recomendaciones sobre el síndrome de poliposis hiperplásica

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

6.5. Síndrome de poliposis hiperplásica

El síndrome de poliposis hiperplásica es una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos, en especial en el colon derecho, con potencial de progresión a CCR²⁷⁷. Existen casos con agregación familiar (con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo) y casos esporádicos²⁷⁸. Se desconoce su etiología. Tampoco existen datos fiables sobre su prevalencia, pero es posible que esté infraestimada dado que, a menudo, los pólipos son planos y difíciles de diagnosticar si no existe un elevado índice de sospecha²⁷⁹. [Estudios de diagnóstico (1c)]

Los criterios para el diagnóstico del síndrome de poliposis hiperplásica son: 1) presencia de 5 o más pólipos hiperplásicos proximales al sigma, 2 o más de ellos > 1 cm; 2) presencia de más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos a lo largo de todo el colon; o 3) cualquier número de pólipos hiperplásicos en un familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de poliposis hiperplásica²⁷⁹.

Las medidas de cribado recomendadas en el síndrome de poliposis hiperplásica incluyen la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven²⁷⁹. Debido a la dificultad para el diagnóstico endoscópico de los pólipos planos debe considerarse el empleo de cromoendoscopia²⁷⁰. [Estudios de prevención (4)]

El tratamiento del síndrome de poliposis hiperplásica es endoscópico. En caso de CCR o ante la presencia de un número de pólipos que impida realizar un tratamiento endoscópico, está indicado la realización de una colectomía total con anastomosis ileorrectal²⁷⁹. [Estudios de tratamiento (4)].

7. Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

En la actualidad, la denominación genérica de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) incluye el síndrome de Lynch y el CCR familiar tipo X, mientras que anteriormente este término se consideraba sinónimo del primero de ellos. Así, todo este capítulo se referirá al síndrome de Lynch, a excepción del apartado 8.9 dedicado específicamente al CCR familiar tipo X, una entidad de reciente descripción.

7.1. Concepto y variantes de síndrome de Lynch

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

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

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

7.2. Diagnóstico del síndrome de Lynch

El diagnóstico del síndrome de Lynch supone un reto en la práctica clínica porque, a diferencia de la PAF, no presenta unas características fenotípicas específicas²⁷⁰. La sospecha clínica del síndrome se establece en base a la historia personal y familiar. Inicialmente, se emplearon para el diagnóstico los criterios de Ámsterdam²⁸⁴, posteriormente modificados²⁸⁵ para incluir el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas (tabla 5).

La baja sensibilidad de los criterios de Ámsterdam y, por tanto, su limitada aplicabilidad en la práctica clínica, ha llevado a establecer unos criterios menos restrictivos que permitan identificar una proporción mayor de pacientes afectados de síndrome de Lynch. Estos criterios, establecidos en Bethesda²⁸⁶ y posteriormente revisados²⁸⁷ (tabla 6), fueron desarrollados para identificar pacientes con una elevada probabilidad de padecer un síndrome de Lynch a los cuales estaría indicado realizar estudios moleculares específicos para confirmar o descartar esta posibilidad. [Estudios de diagnóstico (3b)]

La alteración del sistema de reparación del ADN tiene como consecuencia el acúmulo de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma –fenómeno denominado inestabilidad de microsatélites²²⁵– y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado. Ambas alteraciones se consideran, por tanto, marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch²²⁵ y pueden ser detectados mediante estudios moleculares en el seno del tumor²⁸⁸. Dichas circunstancias apoyan la conveniencia de realizar alguno de estos estudios moleculares como procedimiento de selección previo de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el síndrome de Lynch, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético^{225,286}. La elección de uno u otro debe basarse en la disponibilidad del centro ya que ambos han demostrado una eficacia equivalente²⁸⁸. La inmunohistoquímica posee, no obstante, la ventaja de dirigir el análisis genético al gen que codifica para la proteína no expresada. [Estudios de diagnóstico (1c)]

Tabla 5 Criterios de Ámsterdam

Criterios de Ámsterdam²⁸⁴

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

Criterios de Ámsterdam II²⁸⁵

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

Tabla 6 Criterios de Bethesda revisados²⁸⁷

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

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

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

El análisis genético de los genes reparadores del ADN permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo^{214,225,226}. Este análisis posibilita la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones. Por ello, el análisis genético debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes. [Estudios de diagnóstico (1c)]

La identificación de los individuos portadores de mutaciones mediante análisis genético permite optimizar la relación coste-

Evidencias sobre el diagnóstico del síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre el diagnóstico clínico del síndrome de Lynch

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

7.3. Análisis genético en el síndrome de Lynch

La presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN confirma el diagnóstico de síndrome de Lynch y, consecuentemente, permite su aplicación en el cribado del mismo²²⁵. [Estudios de diagnóstico (1c)]

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

efectividad del cribado del síndrome de Lynch, especialmente si se tienen en cuenta los familiares más cercanos (hijos y hermanos) de los pacientes afectados²⁹⁴. [Análisis económico (1b)]

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados²³¹. La existencia de registros favorece la optimización del manejo de estos pacientes, aunque no se ha estudiado si ello conlleva una disminución de la prevalencia de CCR o una mejoría de su pronóstico²¹⁴. Todo ello apoya la importancia de disponer de unidades especializadas en el CCR hereditario en las que un equipo multidisciplinar lleve a cabo una adecuada identificación, consejo genético, soporte psicológico, seguimiento y tratamiento del síndrome de Lynch^{221,225,228}. El análisis genético debe efectuarse en el contexto del consejo genético y siempre previa

obtención del consentimiento informado por escrito^{221,225,228}. [Estudios de intervención (4)].

Asimismo, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 20-25 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR en el

Evidencias sobre el análisis genético en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre el análisis genético en el síndrome de Lynch

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

7.4. Cribado en el síndrome de Lynch

El cribado del CCR en el síndrome de Lynch es eficaz y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales de su desarrollo¹⁴⁰. Un ensayo clínico no aleatorizado en individuos pertenecientes a familias con síndrome de Lynch con seguimiento a 15 años muestra que el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asocia a una disminución del 62% en la incidencia de CCR ($p=0,02$) y del 66% en la mortalidad global ($p=0,003$) en relación con la no realización de cribado²⁹⁵. [Estudios sobre prevención (2b)]

familiar afecto más joven, escogiendo la opción que primero ocurra^{214,221,225}.

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

Existen evidencias de que el cribado endoscópico de los individuos a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch es efectivo y menos costoso que el no efectuar cribado²⁹⁹. [Análisis económico (4)].

Evidencias sobre el cribado en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre el cribado en el síndrome de Lynch

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

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

7.5. Cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch

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

pelvis renal, y 2% para el de vías biliares³⁰⁰. [Estudios de historia natural (1b)]

Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares a riesgo presentan un riesgo incrementado de presentar una neoplasia extracolónica, lo que podría justificar el cribado de las mismas³⁰¹. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el CCR, no está demostrada la eficacia de estas estrategias³⁰²⁻³⁰⁴. A pesar de ello, se asume que el potencial beneficio aumenta en aquellas familias en las que existe una mayor agregación de una determinada neoplasia extracolónica³⁰¹.

La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio^{305,306}. Aunque existe un estudio que sugiere que la realización de una ultrasonografía pélvica anual o bienal no es efectiva para la detección precoz del carcinoma de endometrio³⁰⁴, la mayoría de grupos recomiendan su cribado sistemático a partir de los 30-35 años de edad^{301,303}. El cribado del cáncer de endometrio es especialmente importante en aquellas familias portadoras de mutación en el gen *MSH6* dado que presentan una mayor frecuencia de este tipo de neoplasia. [Estudios sobre prevención (4)]

planas difíciles de tratar endoscópicamente³⁰⁷, algunos grupos recomiendan la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía total) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales. Además, según los resultados de un análisis de decisión existe un incremento de la esperanza de vida de 2,3 años cuando se realiza la colectomía a edad joven en comparación con resección segmentaria³⁰⁸. La edad, la presencia de comorbilidad, la opinión del paciente, así como la localización del tumor son factores a tener en cuenta en la decisión terapéutica³⁰¹. [Estudios de historia natural (4)]

En la actualidad, no existen datos a favor o en contra para ofertar la realización de una colectomía profiláctica en individuos a riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables del síndrome de Lynch³⁰¹. Sin embargo, podría ser considerada en individuos en los que se prevea que no van a adherirse a medidas de cribado endoscópico periódico. [Estudios de prevención (4)]

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

Evidencias sobre el cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre el cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch

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

7.6. Tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

Dado que los pacientes con síndrome de Lynch presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos¹⁴⁰, una progresión más rápida desde adenoma a carcinoma²⁸⁰ y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones

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

Evidencias sobre el tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre el tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

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

7.7. Vigilancia postresección colorrectal en el síndrome de Lynch

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia colorrectal a los 10 años en los pacientes sometidos a colectomía segmentaria y colectomía total es del 16% y 3%, respectivamente³¹⁰. Por otra parte, el riesgo de desarrollar un carcinoma de recto en los pacientes en los que se ha preservado este segmento es del 12% tras un período de seguimiento de 12 años³¹¹. Este elevado riesgo de lesiones metacrónicas justifica la vigilancia endoscópica tras la cirugía³¹¹. [Estudios de historia natural (2b)]

7.9. Cáncer colorrectal familiar tipo X

Un subgrupo de pacientes que cumplen los criterios de Ámsterdam (tabla 6) no presenta evidencia de alteración del sistema de reparación del ADN (es decir, el tumor no muestra inestabilidad de microsatélites ni pérdida de expresión de las proteínas reparadoras, y no se detecta mutación germinal en los genes reparadores del ADN)³¹². Este subgrupo de pacientes se considera actualmente una entidad diferenciada del síndrome de Lynch, habiéndose propuesto la denominación de CCR familiar tipo X³¹². Se desconoce su etiología. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Evidencias sobre la vigilancia postresección en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre la vigilancia postresección colorrectal en el síndrome de Lynch

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

7.8. Quimiopreención en el síndrome de Lynch

Por el momento, no existen datos que apoyen la utilidad de estrategias de quimiopreención o de la modificación de la dieta u otros hábitos en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR²⁸⁰. Tampoco existen datos que apoyen la utilidad de estas estrategias en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch²⁵¹. [Estudios de prevención (4)].

En los individuos pertenecientes a familias afectas de CCR familiar tipo X, el riesgo de desarrollar CCR es menor al observado en el síndrome de Lynch, y no existe un riesgo incrementado de neoplasias extracolónicas^{312,313}. Por ello, se ha sugerido que la periodicidad del seguimiento endoscópico de estos individuos no debería ser tan estricta como en el síndrome de Lynch, pudiendo alargarse el intervalo entre colonoscopias, mientras que no sería necesario realizar cribado de neoplasias extracolónicas³¹². [Estudios de historia natural (2c)].

Evidencias sobre la quimiopreención en el síndrome de Lynch

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

Recomendaciones sobre la quimiopreención en el síndrome de Lynch

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

Evidencias sobre el cáncer colorrectal familiar tipo X

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

Recomendaciones sobre el cáncer colorrectal familiar tipo X

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

8. Cribado en el cáncer colorrectal familiar

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

Se dispone de tres meta-análisis que estiman el riesgo de CCR de un individuo en relación a la historia familiar de cáncer a partir de estudios de casos y controles, y cohortes prospectivas y retrospectivas³¹⁵⁻³¹⁷. El número de familiares afectados, el grado de parentesco, la edad de diagnóstico del CCR en los familiares afectados y la localización del cáncer son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios. En la *tabla 7* se presenta una síntesis de los resultados de los dos meta-análisis más recientes^{316,317}. Ambos aportan resultados globales similares, pero con algunas diferencias en los análisis de subgrupos. El meta-análisis de Baglietto³¹⁷ analiza separadamente los estudios que evalúan el incremento de riesgo de CCR desde la perspectiva de que el caso índice sea un familiar de un paciente afecto, de aquellos en los que se estima el riesgo que confiere a sus familiares un paciente con CCR.

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

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

La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectados de CCR también se ha visto asociada a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia³¹⁸. Un meta-análisis estima un riesgo de 1,73 (IC del 95%: 1,02-2,94) cuando hay uno o más familiares de segundo grado afectados³¹⁶. [Estudios de etiología (2a)]

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

Ambos meta-análisis muestran que el riesgo de CCR en individuos con familiares de primer grado afectados decrece con la edad^{316,317}. [Estudios de etiología (2a)]

Un meta-análisis muestra que los individuos con historia familiar de adenoma colorrectal también tienen un riesgo incrementado de CCR (RR: 1,99; IC del 95%: 1,55-2,55)³¹⁵. [Estudios de etiología (2a)]

El riesgo de CCR para un familiar de un individuo afecto de CCR, independientemente de la distribución de la enfermedad en otros miembros de la familia, se estima de 2,81 (IC del 95%: 2,05-3,85) cuando la relación con el caso índice es de primer grado³¹⁷. Este riesgo se estima de 3,47 (IC del 95%:

Tabla 7 Riesgo de cáncer colorrectal en función de la historia familiar

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

¹Adaptado de los meta-análisis de Butterworth³¹⁶ y Baglietto³¹⁷.

Tabla 8 Riesgo absoluto acumulado de cáncer colorrectal

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

Adaptado de Butterworth³¹⁶.

2,24-5,40) cuando es un hermano, y de 1,85 (IC del 95%: 1,63-2,09) cuando es el padre³¹⁷. [Estudios de etiología (2a)]

En la **tabla 8** se presenta el riesgo absoluto acumulado de CCR en la población general y en los individuos con uno o dos familiares de primer grado afectados, en función de su edad (de 40 a 70 años) y tras un seguimiento de 10 y 20 años³¹⁶.

diferentes instituciones se han establecido por consenso. Todas ellas contemplan medidas de cribado más intensivas que las propuestas para la población de riesgo medio, ya sea por la periodicidad y/o la edad de inicio de las mismas^{140,319,321}. En el Algoritmo 2 se presenta la estrategia de cribado que se propone para el CCR familiar.

Evidencias sobre el cribado en el cáncer colorrectal familiar

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

Recomendaciones sobre el cribado en el cáncer colorrectal familiar

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

Algunos estudios prospectivos han mostrado que el cribado endoscópico reduce la incidencia y mortalidad del CCR en individuos con historia familiar de CCR. En base a estos estudios, las diversas GPC recomiendan que en individuos con historia familiar de CCR se realice cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven³¹⁹. Un estudio prospectivo reciente sugiere que el inicio del cribado debería ser a los 45 o 50 años de edad, y que los intervalos de más de 5 años son apropiados³²⁰. [Estudios de prevención (4)]

En resumen, la evidencia científica respecto al beneficio de la vigilancia es escasa y las recomendaciones de las

Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar (Algoritmo 2)

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

2.1. Los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenoma colorrectal presentan un riesgo incrementado de desarrollar esta neoplasia. Este riesgo es especialmente elevado en aquellos individuos pertenecientes a familias con síndromes de poliposis colorrectal o CCHNP, los cuales son tributarios de un cribado específico (véase

Apartados 7 y 8). Cuando no se cumplen los criterios establecidos para estas formas de CCR hereditario, el riesgo de CCR está condicionado por el grado de parentesco, el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico.

2.2. Los individuos con dos o más familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) con una neoplasia colorrectal son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).

2.3. Cuando existe únicamente un familiar de primer grado afecto de neoplasia colorrectal, el riesgo está condicionado por la edad al diagnóstico. Cuando éste se efectuó antes de los 60 años de edad, el cribado aconsejado es idéntico al mencionado en el punto anterior.

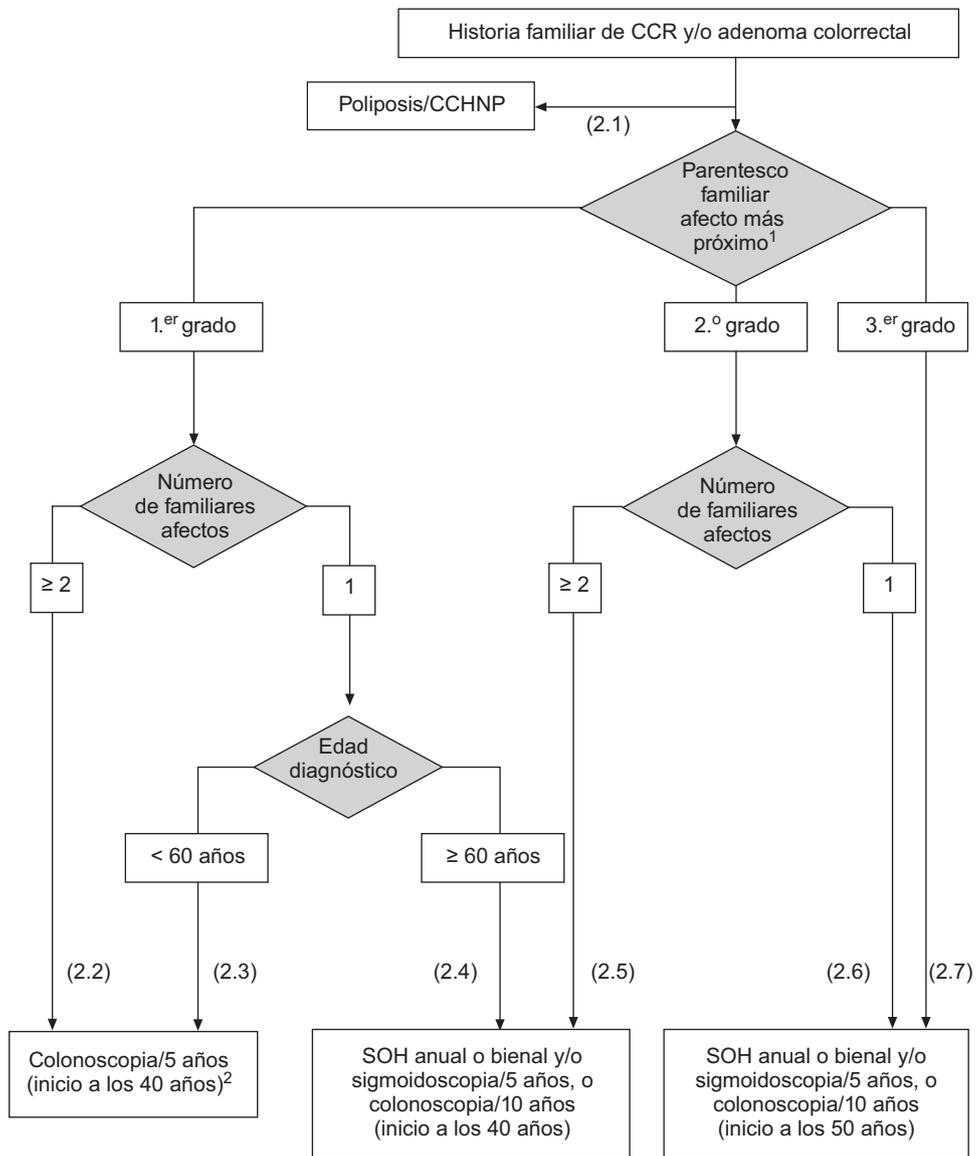
2.4. Por el contrario, cuando el diagnóstico se efectuó a una edad igual o superior a los 60 años, el cribado

recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio pero iniciándolo a los 40 años de edad.

2.5. Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos), el cribado recomendado dependerá exclusivamente del número de familiares afectados. En los individuos con dos o más familiares afectados, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio pero iniciándolo a los 40 años de edad.

2.6. Cuando existe únicamente un familiar de segundo grado afecto, el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

2.7. Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de tercer grado (bisabuelos y primos), el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.



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

² Inicio del cribado a los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra). CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis; SOH: sangre oculta en heces.

9. Vigilancia en los adenomas colorrectales

9.1. Concepto y tipos de pólipos

El término pólipo colorrectal define a cualquier tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal.

Los pólipos hamartomatosos solitarios no deben ser considerados premalignos. No obstante, aquellos que acontecen en la poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo incrementado de malignización^{314,272}.

Evidencias sobre el concepto y los tipos de pólipos colorrectales

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

Por razones prácticas, se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos. Los pólipos neoplásicos incluyen, fundamentalmente, los adenomas, mientras que los no neoplásicos abarcan los hiperplásicos, inflamatorios y hamartomatosos^{322,323}.

La mayoría de pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%)³²². Sin embargo, estos porcentajes varían según la localización y tamaño de las lesiones, y la edad de los pacientes estudiados³²². [Estudios de prevalencia (1b)]

La OMS clasifica los adenomas en tubulares (menos de un 20% de componente vellosos y habitualmente pediculados), tubulovelloso y vellosos (más de un 80% de componente vellosos). Según los resultados del *National Polyp Study*, 87% de los adenomas son tubulares, 8% tubulovelloso y 5% vellosos³²⁴. [Estudios de prevalencia (1b)]

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

Los pólipos hiperplásicos se incluyen en el grupo de no neoplásicos y, por tanto, no deben considerarse como lesiones premalignas³²⁵. Por el contrario, el síndrome de poliposis hiperplásica, una entidad caracterizada por la presencia de múltiples pólipos de esta estirpe en todo el colon y habitualmente de tamaño ≥ 5 mm, debe ser considerada potencialmente premaligna³²⁶ (véase *Apartado 7.5*).

9.2. Historia natural de los adenomas colorrectales

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

Sin embargo, la mejor evidencia de que los adenomas constituyen una lesión premaligna proviene del hecho que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de CCR, como lo demuestran las cohortes derivadas de los ECA del *National Polyp Study*³²⁹ y del *Telemark Polyp Study*¹³¹. [Estudios sobre prevención (1b)]

Los diversos estudios disponibles realizados en series endoscópicas o necrópsicas estiman que la prevalencia de adenomas entre poblaciones occidentales es del 25% y 40%, respectivamente. No obstante, tan sólo el 5%, aproximadamente, de los adenomas colorrectales sufren transformación carcinomatosa^{322,328,330}. [Estudios de prevalencia (1b)]

En general, el crecimiento de los adenomas es lento y, aunque no se conoce con precisión, se estima entre 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo < 10 mm se transforme en un cáncer invasivo³²⁸. Los estudios de seguimiento han mostrado que algunos adenomas aumentan de tamaño, otros se mantienen estables, e incluso algunos pueden llegar a desaparecer³³⁰. Por otra parte, la presencia de displasia de alto grado se asocia a la edad del paciente, al tamaño de la lesión y a la proporción de componente vellosos^{324,331}. [Estudios de historia natural (2c)] [Estudios de pronóstico (1b)]

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

Evidencias sobre la historia natural de los adenomas colorrectales

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

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

9.3. Polipectomía

9.3.1. Tratamiento endoscópico

Actualmente, aunque no existe evidencia directa, está aceptado que la colonoscopia es el método más efectivo para la detección de los pólipos colorrectales. Además, esta técnica permite realizar simultáneamente la toma de biopsias y la polipectomía (resección de las lesiones)^{322,323,328,332}. [Estudios de diagnóstico (1b)]

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

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

En los pacientes con pólipos detectados en un enema opaco, sigmoidoscopia o colonoscopia incompleta es conveniente realizar una colonoscopia completa con el fin de detectar posibles lesiones sincrónicas^{136,334} (véase *Apartado 6.2*).

La polipectomía endoscópica debe considerarse el tratamiento definitivo cuando se ha efectuado una resección completa del pólipo y el análisis histológico descarta la presencia de un carcinoma invasivo^{322,323,332}. [Estudios de tratamiento (1c)]

La polipectomía endoscópica también puede considerarse el tratamiento definitivo cuando el análisis histológico demuestra la presencia de un carcinoma que invade la submucosa (pT1 de la clasificación TNM), siempre que la resección haya sido completa y en bloque³³⁵, y se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y ausencia de invasión vascular y linfática^{322,323,332}. [Estudios de tratamiento (1c)]

En el caso de pacientes con un adenoma sésil con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1 de la clasificación TNM) resecado endoscópicamente de forma completa y en bloque, y que cumpla todos los criterios de buen pronóstico mencionados en el punto anterior, se acepta efectuar una resección quirúrgica segmentaria (ya que se ha descrito que hasta en un 10% de estos pacientes puede haber afectación metastásica en ganglios locorregionales), o realizar un control endoscópico con toma de biopsias de la zona de resección a los 3 meses para confirmar la resección completa de la lesión y vigilancia endoscópica posterior³³⁵.

Cuando el análisis histológico confirma la existencia de un carcinoma invasivo y no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados anteriormente debe considerarse la realización de tratamiento quirúrgico complementario (colectomía segmentaria). Dado que en estos pacientes la mortalidad por CCR continúa siendo baja, la decisión terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la morbimortalidad asociada a la cirugía y la localización del pólipo^{322,323,332}. [Estudios de tratamiento (1c)]

9.3.2. Tratamiento quirúrgico inicial

La resección quirúrgica debe ser considerada como tratamiento inicial en adenomas séviles de gran tamaño y con una base de implantación amplia que, por razones técnicas, no pueden ser extirpados completamente y de forma segura con la colonoscopia³²³. [Estudios de tratamiento (1c)].

Evidencias sobre la polipectomía

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

Recomendaciones sobre la polipectomía

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

9.4. Vigilancia tras la polipectomía

La colonoscopia es más efectiva que el enema opaco para la detección de lesiones durante el seguimiento tras la polipectomía^{158,325}. Para asegurar una correcta vigilancia es necesario que la colonoscopia sea completa y que el intestino haya sido adecuadamente preparado (véase *Apartado 6.5*). [Estudios de diagnóstico (1b)]

Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración debe ser considerada normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en cribado poblacional a los 10 años³²⁵. Una excepción a esta recomendación lo constituye el síndrome de poliposis hiperplásica (véase *Apartado 7.5*).

Las estrategias de vigilancia endoscópica de los pacientes con adenomas colorrectales tras la polipectomía se han establecido en base a las cohortes de los ECA del *National Polyp Study*³²⁹ y del *Telemark Polyp Study*¹³¹ (diseñados para establecer la efectividad de la vigilancia endoscópica tras la polipectomía), del *Funen Adenoma Follow-Up Study*³³⁶ (diseñado para establecer la efectividad de la detección de SOH en el cribado del CCR), del *Polyp Prevention Study*³³⁷ y del *Wheat Bran Fiber Trial*³³⁸ (diseñados para establecer la utilidad de los antioxidantes y de la fibra, respectivamente, en la prevención de la recurrencia tras la resección de adenomas colorrectales).

La descripción de los resultados de estos estudios muestran que un elevado porcentaje de pacientes presentan múltiples adenomas de forma sincrónica (lesiones que coinciden en el tiempo), los cuales no siempre son detectados en la exploración inicial (en especial aquellos < 5 mm). [Estudios de prevalencia (1b)]

A partir del seguimiento de las cohortes de los estudios mencionados se estima que un 30–40% de los pacientes con adenomas colorrectales presentan neoplasias metacrónicas durante el seguimiento^{131,329,337,338}. En un porcentaje elevado de casos, estas lesiones se desarrollan en localizaciones distintas a la de la lesión inicial³³⁸. [Estudios de prevalencia (1b)]

Análisis multivariantes demuestran que el riesgo de desarrollar un adenoma con displasia de alto grado o CCR durante el seguimiento se asocia al tamaño de la lesión inicial, a la proporción de componente vellosa y a la presencia de adenomas múltiples^{131,325,329,337,338}. Un estudio reciente sugiere que la edad y la presencia de uno o más adenomas en el colon proximal también confiere un mayor riesgo de CCR³³⁹. Por último, existen estudios que demuestran que algunas neoplasias se desarrollan a partir de pólipos sétiles resecaados de manera incompleta³⁴⁰. [Estudios de pronóstico (1a)]

La mayoría de adenomas detectados durante el seguimiento tras la polipectomía acostumbra a ser de pequeño tamaño

(<10 mm) y sin cambios degenerativos^{131,329,337,338}. En este sentido, a excepción de lo que ocurre en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar adenomas metacrónicos avanzados^{131,329,337,338}, diversos estudios sugieren que la colonoscopia inicial es la máxima responsable del beneficio obtenido con la polipectomía, mientras que el seguimiento endoscópico comportaría un mínimo beneficio adicional¹⁴⁰. [Estudios de prevalencia (1b)]

Dos ECA han estudiado los intervalos de vigilancia endoscópica tras la polipectomía^{165,341}. Sus resultados, así como los de otros estudios de cohortes, indican que es posible estratificar el riesgo de recurrencia de los adenomas de acuerdo a los hallazgos de la exploración basal y, en función de ello, recomendar el intervalo de vigilancia más apropiado^{140,322,323,328,332}. Asimismo, los estudios de coste-efectividad demuestran que en los pacientes con un riesgo de fallecer por cáncer muy bajo, como los que presentan un adenoma único de pequeño tamaño, un seguimiento endoscópico a intervalos fijos y regulares puede ser excesivamente costoso^{342,343}. [Estudios de prevalencia (1b)] [Análisis económico (2b)]

Resultados del ECA del *National Polyp Study* demuestran que los hermanos y padres de pacientes con adenomas colorrectales presentan un riesgo aumentado de CCR (RR: 1,78; IC del 95%: 1,18-2,67), especialmente cuando el adenoma se diagnostica antes de los 60 años (RR: 2,59; IC del 95%: 1,46-4,58)³⁴⁴. Estos resultados han sido corroborados en otro estudio más reciente^{117,345}. [Estudios de prevalencia (1b)]

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

- En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) resecaado endoscópicamente de forma completa y en bloque, y que cumpla todos los criterios de buen pronóstico (margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática) debe realizarse una revisión de la zona de polipectomía con toma de biopsias en un período de 3 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- En los pacientes con un adenoma sésil grande (> 2 cm) que ha requerido una resección fragmentada debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses con el fin de confirmar la resección completa de la

lesión. Si se objetiva una lesión residual, puede intentarse una nueva polipectomía.

- En los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración debe realizarse una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, de acuerdo al criterio clínico del médico responsable, y descartarse la existencia de un síndrome polipósico familiar (véase *Apartado 7*).
- En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (10 mm, con componente vellosos, o con displasia de alto grado), el intervalo desde la exploración basal hasta la primera colonoscopia de vigilancia debe ser de 3 años.
- En los pacientes con 1 ó 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (<10 mm) y displasia de bajo grado, este intervalo puede ser de 5 ó 10 años, en función de otros factores (hallazgos en colonoscopias previas, historia familiar, preferencias del paciente o juicio clínico del médico responsable).
- El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de los mismos). En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado, si la primera colonoscopia de seguimiento es normal o demuestra únicamente 1 ó 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (<10 mm) y displasia de bajo grado, el intervalo hasta la siguiente puede ser de 5 años.
- La estrategia de vigilancia deberá individualizarse en función de la edad y la comorbilidad del paciente, e interrumpirse cuando existan razones para pensar que el seguimiento no es capaz de prolongar la calidad de vida del mismo.

patológico demuestra que se trata de un adenoma colorrectal, el paciente es tributario de medidas de vigilancia endoscópica.

3.2. Todos los pólipos resecaados deben ser analizados. Se considera que un carcinoma es invasivo cuando afecta la capa submucosa.

3.3. La polipectomía endoscópica, completa y en bloque, puede considerarse el tratamiento definitivo de adenomas con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) siempre que se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y ausencia de invasión vascular y linfática. En esta situación es fundamental confirmar la resección completa de la lesión mediante colonoscopia y toma de biopsias de la base en un período de 3 meses.

3.4. Por el contrario, cuando no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados o se trata de un adenoma sésil con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1), debe valorarse la realización de una colectomía segmentaria complementaria.

3.5. Los pólipos sésiles de gran tamaño son difíciles de resecaar en su totalidad mediante polipectomía endoscópica. Con el fin de asegurar que su resección fue completa debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias de la base en un período de 3-6 meses.

3.6. En ausencia de adenomas sésiles de gran tamaño o de carcinoma invasivo, la estrategia de vigilancia del adenoma depende de las condiciones en las que se realizó la exploración basal. Cuando ésta fue

Evidencias sobre la vigilancia endoscópica

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

Recomendaciones sobre la vigilancia endoscópica

- 3** La vigilancia endoscópica tras la polipectomía debe efectuarse de acuerdo con los hallazgos de la exploración basal.
- 3** Ante una colonoscopia incompleta y/o preparación inadecuada, los pacientes deberían ser reexaminados.
- B** Si la colonoscopia únicamente demuestra la presencia de pólipos hiperplásicos rectales de pequeño tamaño, esta exploración se considera normal y, por tanto, estos pacientes deben ser incluidos en cribado poblacional transcurridos 10 años.
- B** Los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1), a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica, deberían ser reexaminados en un período de 3 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** Los pacientes con un adenoma sésil grande, a los que se ha realizado una resección endoscópica fragmentada, deben ser reexaminados en un período de 3-6 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** A los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración se les debería realizar una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar.
- B** En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado), la primera colonoscopia de vigilancia debe efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en los que tienen 1 ó 2 adenomas tubulares pequeños (< 10 mm), ésta puede demorarse hasta los 5 ó 10 años.
- 3** El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología).

Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales (Algoritmo 3)

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

3.1. El tratamiento de elección de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Cuando el estudio anatómo-

incompleta (no se alcanzó el ciego) o la preparación del colon fue inadecuada, es recomendable repetir la colonoscopia con el fin de descartar lesiones sincrónicas que pudieron pasar desapercibidas en la exploración basal.

3.7. Si la exploración basal fue correcta, el intervalo hasta la segunda exploración está determinado por el número y las características del adenoma.

3.8. En los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración debe repetirse la colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la existencia de un síndrome polipósico familiar.

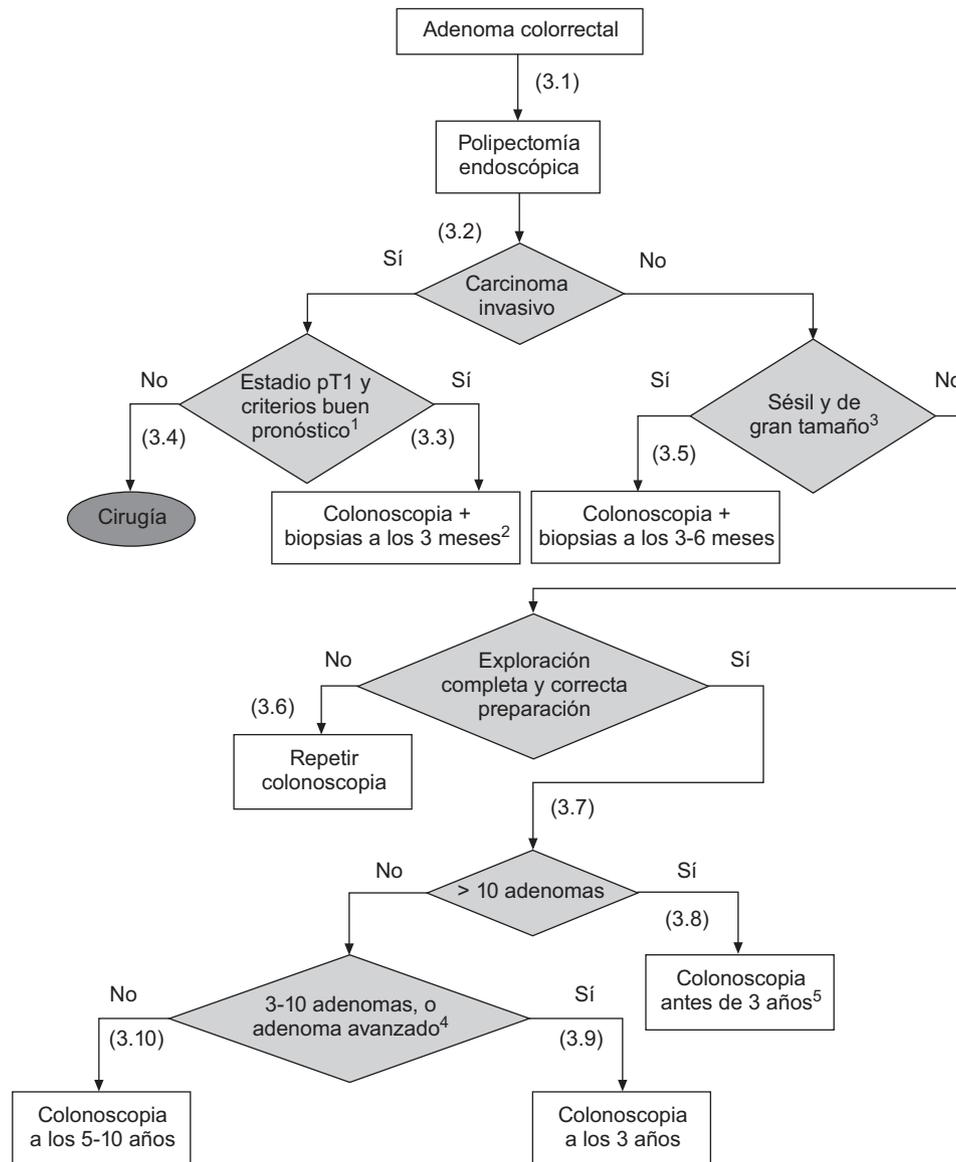
3.9. En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (tamaño ≥ 10 mm, con componente veloso, o con displasia de alto grado), debe repetirse la colonoscopia al cabo de 3 años.

3.10. Por el contrario, en los pacientes con 1 ó 2 adenomas tubulares, de pequeño tamaño (< 10 mm) y displasia de bajo grado, la colonoscopia de vigilancia puede realizarse al cabo de 5 ó 10 años.

9.5. Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales

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

Según los resultados de una RS, una mayor ingesta de fibra dietética no reduce la recurrencia de pólipos adenomatosos en un período de 2-4 años (RR: 1,04; IC del 95%: 0,95-1,13)²⁵. Otros ECA no han demostrado que los suplementos de fibra³⁴⁶ ni una dieta pobre en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique



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

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

³ Fundamentalmente aquellos que requieren una resección fragmentada.

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

⁵ Destacar la presencia de un síndrome polipósico familiar.

la recurrencia de los adenomas colorrectales¹⁴. El análisis combinado de los ECA *Wheat Bran Fiber Trial* y el *Polyp Prevention Trial* muestra que la asociación es significativa en varones (RR: 0,81; IC del 95%: 0,67-0,98) pero no en mujeres²⁶. [Estudios sobre prevención (1a)]

Un meta-análisis que incluye tres ECA demuestra que la administración de suplementos de calcio se asocia a una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales del 20% (IC del 95%: 7-32%)³⁴⁷. Sin embargo, una RS más reciente sugiere que, aunque hay evidencia de una moderada reducción en la recurrencia de adenomas con la administración de suplementos de calcio, no constituye una evidencia suficiente para recomendar su uso con el fin de prevenir el CCR³⁵. [Estudios de tratamiento (1a)]

Los dos ECA que evalúan el efecto de la administración de suplementos de ácido fólico no muestran reducción del riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales^{31,32}. [Estudios sobre prevención (1b)]

0,55; IC del 95%: 0,48-0,64) en relación con placebo⁶¹. Sin embargo, la elevada toxicidad a nivel cardiovascular observada en dos de los estudios^{61,62} desaconseja el uso de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁶³.

Según resultados de un meta-análisis, los suplementos antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales⁴⁰. [Estudios sobre prevención (1a)]

Existe un ECA que demuestra una disminución del riesgo de recurrencia de adenomas avanzados con el consumo de flavonoides³⁴⁸.

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

Evidencias sobre la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales

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

Recomendaciones sobre la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales

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

Los resultados de la RS Cochrane con tres ECA muestran que la toma de AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas tras 3 años de seguimiento (RR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96)⁵⁶. El análisis conjunto de los ECA *British Doctors Aspirin Trial* y *UK-TIA Aspirin Trial* sugiere que el uso de AAS a dosis ≥ 300 mg/día durante al menos 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR con una latencia de 10 años⁵⁷. [Estudios sobre prevención (1a)]

Existen tres ECA que evalúan el efecto de la administración de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 en la recurrencia de los adenomas colorrectales. El primero de ellos muestra una reducción en el riesgo de recurrencia con la administración de 25 mg/día de rofecoxib (RR: 0,81; IC del 95%: 0,71-0,93) en relación con placebo⁶². El segundo demuestra que la administración de 400 mg/día de celecoxib se asocia a una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales (RR: 0,64; IC del 95%: 0,56-0,75) y adenomas avanzados (RR: 0,49; IC del 95%: 0,33-0,73) en relación con placebo⁶⁰. El tercero muestra una reducción en la recurrencia de adenomas colorrectales con la administración de celecoxib a dosis de 400 mg/día (RR: 0,67; IC del 95%: 0,59-0,77) y 800 mg/día (RR:

10. Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal

10.1. Riesgo de cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

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

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

para el desarrollo de esta neoplasia. Por último, es controvertida la influencia de la edad de inicio de la EII en el riesgo de CCR³⁵². [Estudios de prevalencia (1a)]

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

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

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

La colonoscopia debe ser completa, ya que un tercio de las neoplasias se localizan en el colon proximal. Durante la

Evidencias sobre el riesgo de CCR en la enfermedad inflamatoria intestinal

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

10.2. Eficacia de la vigilancia endoscópica

La asociación entre EII y riesgo de CCR sugiere que la vigilancia endoscópica puede ser eficaz para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia. Sin embargo, los resultados de una RS indican que no hay evidencias claras de que la vigilancia mediante colonoscopia prolongue la supervivencia en pacientes con colitis ulcerosa extensa³⁵⁸. Existen evidencias que los cánceres tienden a detectarse en estadios más precoces en los pacientes que reciben seguimiento y, en consecuencia, dichos pacientes tienen un mejor pronóstico. No obstante, un sesgo de anticipación pudo contribuir sustancialmente a este aparente beneficio³⁵⁸. Hay evidencias indirectas de que la vigilancia probablemente sea eficaz para reducir la mortalidad causada por CCR asociado a la EII, y también de que pueda resultar aceptablemente coste-efectiva³⁵⁸. Un estudio prospectivo posterior a la RS concluye que, a pesar que dos tercios de los pacientes se benefician de la vigilancia con colonoscopia, ésta no da una protección absoluta ya que 16 de los 30 CCR detectados fueron cánceres de intervalo³⁵⁷. Este estudio, además, concluye que la incidencia de cáncer es constante tras 40 años o más de seguimiento, lo que apoya que no sería necesario intensificar la vigilancia con los años de evolución de la enfermedad³⁵⁷. [Estudios de prevención (1a)]

A pesar de la evidencia disponible, la mayoría de GPC recomiendan iniciar la vigilancia endoscópica después de 8-10 años de evolución en las colitis extensas y de 15 años en las

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

Numerosos ECA indican que la cromoendoscopia combinada con la endoscopia de magnificación favorece la detección precoz de neoplasias intraepiteliales y displasia al permitir la toma dirigida de biopsias³⁶⁵⁻³⁷⁰. De manera similar, dos ECA recientes demuestran que la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia combinada con endomicroscopia confocal incrementa significativamente la detección de lesiones intraepiteliales en relación con la colonoscopia convencional o la cromoendoscopia, requiriendo además un número menor de biopsias^{371,372}. La aplicación de estas nuevas técnicas endoscópicas requiere un entreno especial de los endoscopistas. [Estudios de diagnóstico (1b)]

Los estudios de coste-efectividad disponibles muestran resultados contradictorios en relación con la vigilancia endoscópica^{373,374}. A ello contribuye la escasez de información clínica contrastada³⁷⁴. Además, debe tenerse en cuenta que la efectividad y coste-efectividad de las estrategias de vigilancia puede mejorar con la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas³⁷⁵. [Análisis económico (2b)].

Evidencias sobre la eficacia de la vigilancia endoscópica

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

Recomendaciones sobre la eficacia de la vigilancia endoscópica

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

Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal (Algoritmo 4)

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

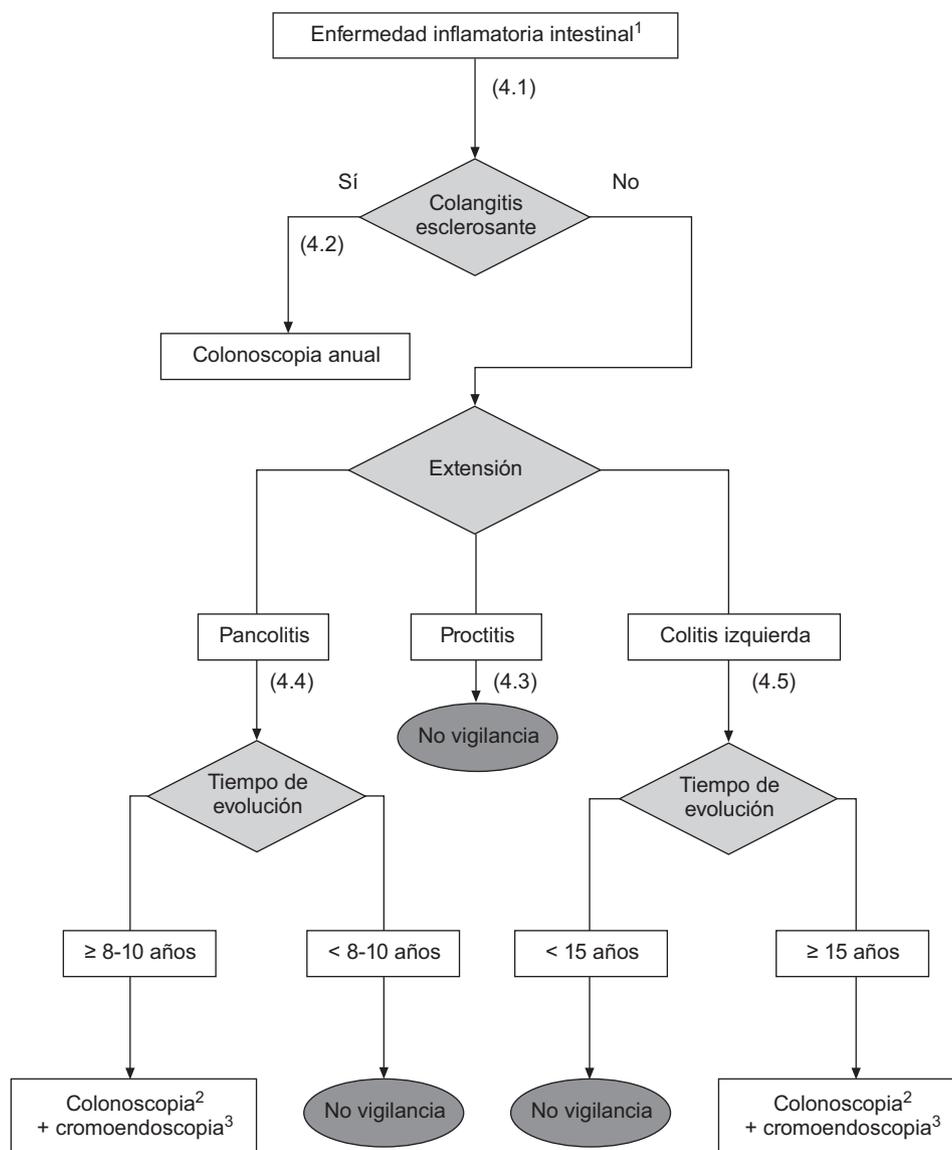
4.1. Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un riesgo incrementado de CCR, por lo que son tributarios de medidas de vigilancia endoscópica.

4.2. El riesgo de CCR aumenta significativamente en los pacientes con colangitis esclerosante concomitante, por lo que se recomienda realizar una colonoscopia anual a partir del momento del diagnóstico de la EII. Esta medida debe mantenerse tras el trasplante hepático en aquellos pacientes que son sometidos a este tratamiento.

4.3. En ausencia de colangitis esclerosante, el riesgo de CCR está determinado por la extensión y duración de la enfermedad colónica. Cuando la EII se halla limitada al recto, el riesgo de CCR es prácticamente inexistente, por lo que no se considera necesario efectuar vigilancia endoscópica.

4.4. En la colitis extensa, el riesgo de CCR depende de la duración de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica periódica a partir de los 8-10 años de evolución de la misma. El objetivo de la vigilancia es la detección de displasia. Siempre que sea posible, debe realizarse la toma de biopsias dirigida mediante cromoendoscopia, sola o combinada con técnicas de magnificación, dada su superioridad en la detección de displasia y neoplasias intraepiteliales. En caso contrario, debe efectuarse la toma sistemática de biopsias en cada uno de los segmentos colorrectales tanto de la mucosa de aspecto normal (4 cada 10 cm), como de cualquier área anómala. Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 2 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 1-2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.

4.5. En los pacientes con afectación distal al ángulo esplénico (colitis izquierda), la vigilancia endoscópica se iniciará a partir de los 15 años del inicio de los síntomas con una estrategia similar a la descrita en el apartado anterior.



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

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

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

10.3. Actitud ante la detección de displasia

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

La probabilidad de progresión a cáncer depende del grado de displasia y de si ésta se encuentra sobre una lesión macroscópicamente visible (lesión sobre elevada) o no visible (lesión

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

Diferentes estudios han documentado la aparición frecuente de CCR sincrónico o metacrónico en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana³⁷⁹. En general, y

aunque se desconoce su eficacia, existe un amplio consenso en la indicación de proctocolectomía total en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana^{140,359,379} (Algoritmo 5). [Estudios de historia natural (2a)]

La posible aparición de cáncer en los pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana es un tema más controvertido. Diversos estudios³⁷⁹⁻³⁸³ muestran que un porcentaje importante de pacientes con displasia de bajo grado progresan a displasia de alto grado o carcinoma, aunque este hecho no ha sido confirmado en otros³⁸⁴. Un reciente meta-análisis muestra que la displasia de bajo grado incrementa 9 veces el riesgo de CCR, y 12 veces el de neoplasia avanzada³⁸⁵. A pesar de estos datos contradictorios y aunque se desconoce la eficacia de la proctocolectomía total en pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana, la mayoría de grupos recomiendan realizarla^{140,359,379,383}, sobretudo cuando las lesiones son multifocales o sincrónicas^{140,376}. [Estudios de historia natural (2c)]

Ante la presencia de un foco único de displasia de bajo grado puede ofrecerse la repetición de la colonoscopia con toma de múltiples biopsias a lo largo del colon a los 3-6 meses^{361,362}, cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio, o la realización de una proctocolectomía total siempre que el diagnóstico haya sido confirmado por dos patólogos independientes. La decisión terapéutica deberá individualizarse teniendo en cuenta otros factores como la presencia de manifestaciones secundarias a la colitis, la esperanza de vida del paciente, la duración y

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

El tratamiento y seguimiento de los adenomas esporádicos no diferirá de lo recomendado para los adenomas en pacientes sin EII³⁸⁷ (véase *Apartados 10.3 y 10.4*). Por otra parte, los estudios sugieren la posibilidad de realizar polipectomía endoscópica seguida de vigilancia intensiva en pacientes con displasia en lesión sobrelevada "semejante a adenoma", en los que no exista evidencia de displasia en mucosa plana^{386,388}. Para ello es conveniente realizar la toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un periodo ≤ 3 meses, y posteriormente cada 6 meses^{361,362}. Cuando la lesión sobrelevada con displasia no se asemeja a un adenoma, no es factible realizar una resección endoscópica, o existe displasia en la mucosa circundante, debe indicarse una proctocolectomía total dado el elevado riesgo de CCR concomitante^{361,362}. [Estudios de tratamiento (2b)]

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

Evidencias sobre la detección de displasia

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

Recomendaciones sobre la detección de displasia

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

extensión de la enfermedad, la historia personal de colangitis esclerosante primaria y la historia familiar de CCR, así como la opinión del paciente debidamente informado^{140,361,362} (Algoritmo 5). Es importante señalar que si se opta por no realizar la resección quirúrgica, la ausencia de displasia en una primera colonoscopia de vigilancia no es suficiente para recomendar volver a la estrategia de vigilancia habitual (véase *Apartado 11.4*), siendo conveniente continuar una vigilancia intensiva con colonoscopia y toma de biopsias cada ≤ 6 meses^{361,362}.

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

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

5.1. El objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección precoz de displasia epitelial como lesión precursora del CCR. La displasia puede aparecer sobre mucosa

plana o sobreelevada, lo cual condicionará la actuación a seguir.

5.2. En los pacientes con displasia sobre mucosa plana existe consenso en indicar la proctocolectomía total cuando la displasia es de alto grado o cuando se detectan múltiples focos de displasia de bajo grado.

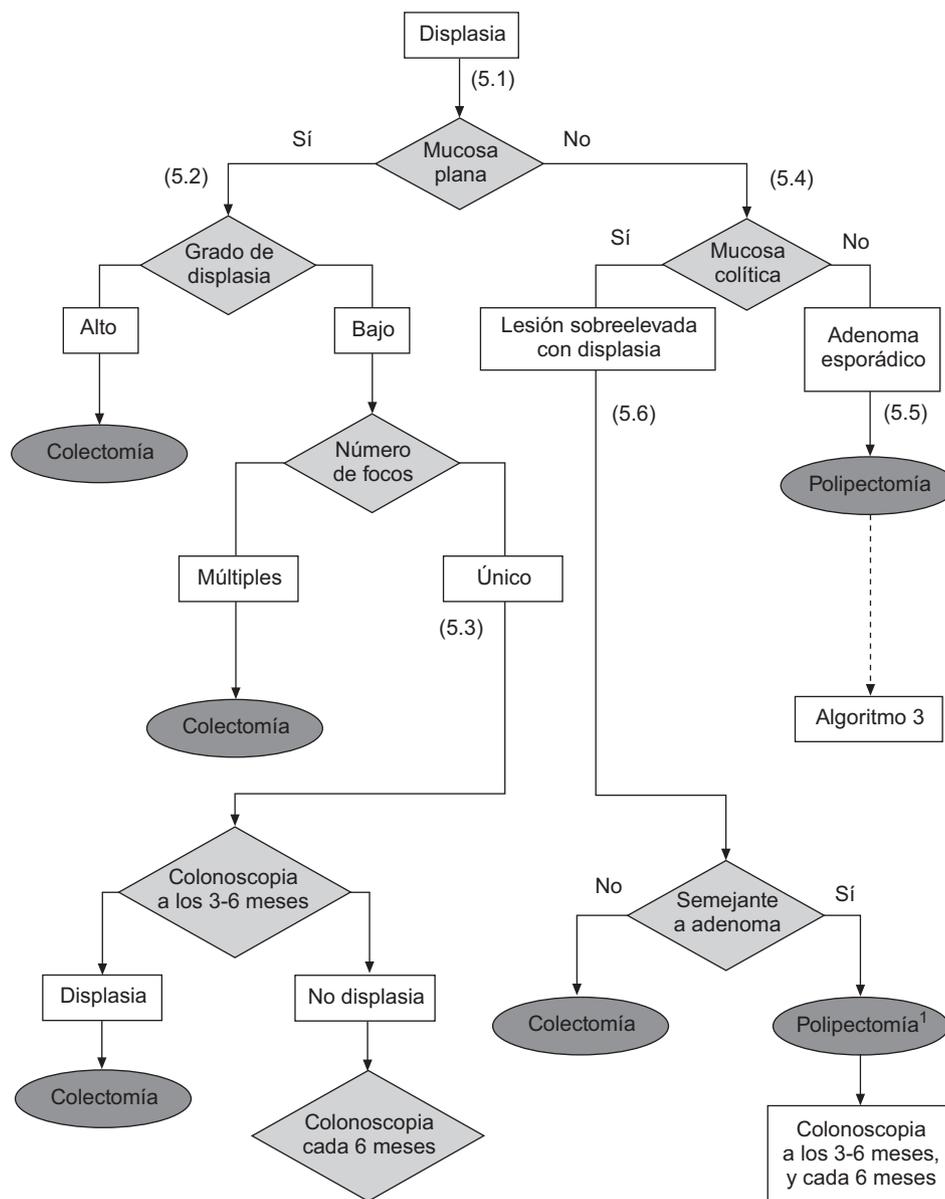
5.3. En los casos en los que se identifica un único foco de displasia de bajo grado es posible diferir la proctocolectomía total, siempre que se efectúe una colonoscopia de control con toma de biopsias en 3-6 meses, tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio. Ante la persistencia de displasia, se recomienda realizar tratamiento quirúrgico.

5.4. Cuando la displasia tiene lugar sobre una mucosa sobreelevada, es imposible diferenciar histológicamente si se trata de lesión sobreelevada con displasia o un adenoma esporádico. La diferenciación obedece a criterios clínicos, siendo más probable el diagnóstico de lesión sobreelevada con

displasia cuando la lesión se origina en mucosa colítica y el de adenoma esporádico cuando tiene lugar en mucosa no colítica.

5.5. El tratamiento y seguimiento del adenoma esporádico no difiere del propuesto para los adenomas en pacientes sin EII (véase *Apartados 10.3 y 10.4*).

5.6. La lesión sobreelevada con displasia se subdivide en “semejante a adenoma” y “no semejante a adenoma”. Mientras que el tratamiento de la displasia en lesión sobreelevada “no semejante a adenoma” es siempre la proctocolectomía total, la polipectomía endoscópica puede ser una opción adecuada en la displasia en lesión sobreelevada “semejante a adenoma”, siempre que no exista evidencia de otras áreas de displasia en mucosa plana. Si se efectúa la polipectomía, es obligatorio efectuar un seguimiento endoscópico estricto con toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia en un periodo ≤ 3 meses, y posteriormente cada 6 meses.



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

10.4. Vigilancia en pacientes con anastomosis ileoanal

En los pacientes con colitis ulcerosa que requieren cirugía, el tratamiento más habitual es la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal. En ocasiones se efectúa una mucosectomía del epitelio colónico residual en la zona de transición anal. [Estudios de historia natural (2b)]

Algunos estudios^{391,392} han mostrado la aparición de displasia en la mucosa de la anastomosis ileoanal, especialmente en pacientes con inflamación crónica persistente. Por ello, se ha sugerido la conveniencia de efectuar una vigilancia endoscópica periódica con toma de biopsias, aunque no existen datos que demuestren la efectividad de esta estrategia³⁵². Si la displasia es persistente, algunos autores recomiendan efectuar mucosectomía o ablación con láser, aunque se desconoce la eficacia de esta medida³⁹². [Estudios sobre complicaciones (4)].

5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina), pero no sulfasalacina (salazopirina), se asocia a una reducción del riesgo de CCR (OR: 0,51; IC del 95%: 0,37-0,69) y de la variable conjunta CCR y displasia (OR: 0,51; IC del 95%: 0,38-0,69)³⁹³. Este mismo meta-análisis, en base a dos estudios con un número escaso de pacientes, no encontró asociación con un menor riesgo de displasia (OR: 1,18; 95% CI: 0,41-3,43)³⁹³. [Estudios de tratamiento (3a)]

Los pacientes con colitis ulcerosa presentan una disminución de los niveles de ácido fólico en parte debido al tratamiento con sulfasalacina, un inhibidor competitivo de la absorción del mismo. Los estudios disponibles que evalúan el efecto de la administración de folatos en pacientes con EII, dos de casos y controles^{394,395} y uno de cohortes retrospectivo³⁹⁶ realizados por el mismo grupo de investigadores, muestran que existe una reducción dosis-dependiente, pero no significativa, de la incidencia de displasia y CCR³⁹⁶. [Estudios de tratamiento (3a)]

Evidencias sobre los pacientes con anastomosis ileoanal

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

Recomendaciones sobre los pacientes con anastomosis ileoanal

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

10.5. Quimioprevención del cáncer colorrectal

No se dispone de ECA que hayan evaluado el papel de la quimioprevención en la EII. Los resultados de un meta-análisis de estudios observacionales (3 estudios de cohortes, y 6 casos y controles) muestra que el uso regular de ácido

Los resultados de un ECA muestran que en pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria a los que se administra ácido ursodesoxicólico presentan una disminución del riesgo de desarrollar displasia o CCR (RR: 0,26; IC del 95%: 0,06-0,99)³⁹⁷. [Estudios de tratamiento (1b)].

Evidencias sobre la quimioprevención del cáncer colorrectal

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

Recomendaciones sobre la quimioprevención del cáncer colorrectal

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

Leyenda de los cuadros de recomendaciones

A,B,C y D: Grados de recomendación. 3: Recomendación por consenso del grupo de trabajo.

Bibliografía

- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12-3.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ*. 2007.
- Borrás JM, Pareja L, Peris M, Espinas JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer colorrectal. *Med Clin (Bar)*. 2008;131:58-63.
- Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
- Ribes J, Navarro M, Cleries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:92-100.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8:773-83.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8:784-96.
- Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical aspects of sporadic colorectal cancer. In: Rustgi AK, editor. *Gastrointestinal cancers*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 379-405.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:925-43.
- Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:643-54.
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2000;342:1149-55.
- Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1745-52.
- Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:439-46.
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002;98:241-56.
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Publ*. 2002;156:223-5.
- Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119:2657-64.
- Le Marchand L. Meat intake, metabolic genes and colorectal cancer. *IARC Sci Publ*. 2002;156:481-5.
- Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60:131-44.
- Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:559S-69S.
- Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA*. 2005;294:2849-57.
- Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1353-60.
- Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1471-83.
- Asano TK, McLeod RS. Fibra dietética para la prevención de carcinomas y adenomas colorrectales. Oxford: Update Software Ltd.; 2008.
- Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, Hsu CH, Jiang R, Schatzkin A, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:343-9.
- Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL, et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1754-64.
- Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1-17.
- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1015-22.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113:825-8.
- Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134:29-38.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007;297:2351-9.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-96.
- Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer*. 2008;122:1690-4.
- Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003548.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:179-94.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007;32:210-6.

38. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004183.
39. Mannisto S, Yaun SS, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2007;165:246–55.
40. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:281–91.
41. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *IARC Sci Publ.* 2002.
42. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7:204–13.
43. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:2533–47.
44. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:556–65.
45. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4199–206.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569–78.
47. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:920–31.
48. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:63–70.
49. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004;140:603–13.
50. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120:664–71.
51. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:725–31.
52. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med.* 2002;252:206–24.
53. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388–95.
54. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1729–35.
55. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol.* 2008;18:28–35.
56. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004079.
57. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007;369:1603–13.
58. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology.* 2008;134:21–8.
59. Wang YP, Wang Q, Gan T, Pan T, Yang JL. Non-steroidal anti-inflammatory agents for chemoprevention of colorectal polyps: a meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004;43:10–2.
60. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006;355:885–95.
61. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355:873–84.
62. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanasa A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2006;131:1674–82.
63. Rostom A, Dube C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146:376–89.
64. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:3462–8.
65. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:653–9.
66. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1999;93:880–8.
67. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1999;4:191–210.
68. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999;106:574–82.
69. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–33.
70. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299:1036–45.
71. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:58–66.
72. Norrelund N, Norrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract.* 1996;13:160–5.
73. Thompson MR, Heath I, Ellis BG, Swarbrick ET, Wood LF, Atkin WS. Identifying and managing patients at low risk of bowel cancer in general practice. *BMJ.* 2003;327:263–5.
74. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2005;93:399–405.
75. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines. *Fam Pract.* 2004;21:99–106.
76. Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anaemia. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006;15:267–71.
77. Fernandez E, Linares A, Alonso JL, Sotorrio NG, de la Vega J, Artimex ML, et al. Colonoscopic findings in patients with lower

- gastrointestinal bleeding send to a hospital for their study. Value of clinical data in predicting normal or pathological findings. *Rev Esp Enferm Dig.* 1996;88:16–25.
78. Sanchez A, Munoz C, Bujanda L, Iriondo C, Gil-Molet A, Cosme A, et al. The value of colonoscopy to assess rectal bleeding in patients referred from Primary Care Units. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:870–6.
 79. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;334:1040.
 80. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005.
 81. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, Jones P, Cade D. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *Lancet.* 2002;360:278–83.
 82. Stellon AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. *Br J Clin Pract.* 1997;51:78–80.
 83. Helfand M, Marton KI, Zimmer-Gembeck MJ, Sox Jr HC. History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10-year follow-up. *JAMA.* 1997;277:44–8.
 84. Management of colorectal cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003.
 85. Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract.* 1995;12:279–86.
 86. Guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, 2005.
 87. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Hervás AJ, Viña LM, Ferrús J. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la rectorragia (actualización 2007). *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:652–67.
 88. Thompson MR. ACPGBI Referral guidelines for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2002;4:287–97.
 89. Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *BMJ.* 1995;311:486–8.
 90. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R, Guadagnoli E, Wool MS. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Health.* 1990;15:253–66.
 91. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallen M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2434–40.
 92. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer.* 2007;43:2467–78.
 93. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44:510–21.
 94. Marzo M. Diagnóstico rápido de cáncer. *Cuadernos de gestión.* 2002;8:25–36.
 95. Mansson J, Marklun B, Hultborn R. The diagnosis of cancer in the “roar” of potential cancer symptoms of patients in primary health care. Research by means of the computerised journal. *Scand J Prim Health Care.* 2001;19:83–9.
 96. Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:43.
 97. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD001216.
 98. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the faecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1541–9.
 99. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med.* 1993;328:1365–71.
 100. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:434–7.
 101. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:1603–7.
 102. Weller D, Coleman D, Robertson R, Butler P, Melia J, Campbell C, et al. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br J Cancer.* 2007;97:1601–5.
 103. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95:1029–36.
 104. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen.* 2007;14:132–7.
 105. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149.
 106. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 1996;334:155–9.
 107. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1462–70.
 108. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med.* 2005;142:81–5.
 109. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135:82–90.
 110. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut.* 2007;56:210–4.
 111. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer.* 2006;107:2152–9.
 112. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P, et al. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1996;74:141–4.
 113. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol.* 2006;7:127–31.
 114. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut.* 2007;56:1415–8.
 115. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008:

- a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134:1570-95.
116. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004;351:2704-14.
 117. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*. 2000;119:1219-27.
 118. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz Jr DJ, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med*. 2002;346:311-20.
 119. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*. 2002;359:403-4.
 120. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:858-65.
 121. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy 3rd PC, Sontag S, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:111-7.
 122. Haug U, Brenner H. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness. *Int J Cancer*. 2005;117:169-76.
 123. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008;149:441-50.
 124. Schroy 3rd PC, Lal S, Glick JT, Robinson PA, Zamor P, Heeren TC. Patient preferences for colorectal cancer screening: how does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care*. 2007;13:393-400.
 125. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM, AHRQ Technology Assessment Program. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. Maryland: Agency for Health Research and Quality; 2007.
 126. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1291-300.
 127. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1763-72.
 128. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:989-97.
 129. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J*. 2007;120:U2629.
 130. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132:2304-12.
 131. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH, Telemark Polyp Study I. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:414-20.
 132. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Majak BM, Vatn MH. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1901-7.
 133. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:162-8.
 134. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;343:169-74.
 135. Senore C, Segnan N, Bonelli L, Sciallero S, Pennazio M, Angioli D, et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1331-40.
 136. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*. 2003;163:413-20.
 137. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med*. 2003;18:128-37.
 138. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:382-90.
 139. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7.
 140. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
 141. Burke CA, Elder K, Lopez R. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5-yr interval appropriate? A comparison of the detection of neoplasia 3 yr versus 5 yr after a normal examination *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1329-32.
 142. Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH, et al. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut*. 2005;54:807-13.
 143. Macafee DA, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut*. 2003;52:323-6.
 144. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J, et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut*. 1998;42:560-5.
 145. Zubarik R, Ganguly E, Benway D, Ferrentino N, Moses P, Vecchio J. Procedure-related abdominal discomfort in patients undergoing colorectal cancer screening: a comparison of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3056-61.
 146. Verschuur EM, Kuipers EJ, Siersema PD. Nurses working in GI and endoscopic practice: a review. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:469-79.
 147. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. *JAMA*. 2003;289:1297-302.
 148. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:647-60.
 149. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:132-41.
 150. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:73-8.

151. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50–64 years. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:635–42.
152. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001;345:555–60.
153. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ.* 1998;317:182–5.
154. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T, et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:568–73.
155. Rasmussen M, Fenger C, Kronborg O. Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:114–8.
156. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112:594–642.
157. Kung JW, Levine MS, Glick SN, Lakhani P, Rubesin SE, Laufer I. Colorectal cancer: screening double-contrast barium enema examination in average-risk adults older than 50 years. *Radiology.* 2006;240:725–35.
158. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. National Polyp Study Work Group. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med.* 2000;342:1766–72.
159. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;365:305–11.
160. de Zwart IM, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants. *Clin Radiol.* 2001;56:401–9.
161. Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S, et al. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps ≥ 6 mm in the era of CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:374–85.
162. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med.* 2007;120:203–10 e4.
163. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ.* 2007;335:715–8.
164. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355:2533–41.
165. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. The National Polyp Study Workgroup. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 1993;328:901–6.
166. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001;48:812–5.
167. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:343–50.
168. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2009;150:1–8.
169. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet.* 2000;355:1211–4.
170. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299:1027–35.
171. Inoue T, Murano M, Murano N, Kuramoto T, Kawakami K, Abe Y, et al. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol.* 2008;43:45–50.
172. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, Abou-Rebyeh H, Schachschal G, Veltzke-Schlieker W, et al. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut.* 2008;57:59–64.
173. Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut.* 2008;57:1406–12.
174. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2008;359:1218–24.
175. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 2006;295:2366–73.
176. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut.* 2006;55:1145–50.
177. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy. In: *Digestive Disease Week 2002.* Orlando, FL: Gastroenterology, 2002.
178. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut.* 2002;51:V17–20.
179. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med.* 2006;145:880–6.
180. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:910–23.
181. Zalis ME, Perumpillichira J, Del Frate C, Hahn PF. CT colonography: digital subtraction bowel cleansing with mucosal reconstruction initial observations. *Radiology.* 2003;226:911–7.
182. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2004;127:1300–11.
183. Lefere P, Gryspeerdt S, Marrannes J, Baekelandt M, Van Holsbeeck B. CT colonography after fecal tagging with a reduced cathartic cleansing and a reduced volume of barium. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1836–42.
184. Kuehle CA, Langhorst J, Ladd SC, Zoepf T, Nuefer M, Grabellus F, et al. Magnetic resonance colonography without bowel

- cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut*. 2007;56:1079–85.
185. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003;349:2191–200.
 186. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:1207–17.
 187. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2007;357:1403–12.
 188. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology*. 2006;239:313–6.
 189. Bosworth HB, Rockey DC, Paulson EK, Niedzwiecki D, Davis W, Sanders LL, et al. Prospective comparison of patient experience with colon imaging tests. *Am J Med*. 2006;119:791–9.
 190. Yee J, Kumar NN, Godara S, Casamina JA, Hom R, Galdino G, et al. Extracolonic abnormalities discovered incidentally at CT colonography in a male population. *Radiology*. 2005;236:519–26.
 191. Pickhardt PJ, Taylor AJ. Extracolonic findings identified in asymptomatic adults at screening CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:718–28.
 192. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Kim DH, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168:696–705.
 193. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:96–104.
 194. Whyntes DK. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen*. 2004;11:11–5.
 195. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooyen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:659–69.
 196. López-Bastida J. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado de cáncer colorrectal en población general. In Simposio “Avanzando hacia el cribado del cáncer colorrectal en España”, Santa Cruz de Tenerife, 8 de noviembre de 2008, Asociación Española de Gastroenterología, 2008.
 197. Wardle J, Taylor T, Sutton S, Atkin W. Does publicity about cancer screening raise fear of cancer? Randomised trial of the psychological effect of information about cancer screening *BMJ*. 1999;319:1037–8.
 198. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health*. 2005;29:358–64.
 199. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*. 2005;12:83–8.
 200. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136:641–51.
 201. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. *BMJ*. 2003;327:703–9.
 202. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2008;122:1357–67.
 203. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Gausticchi G. The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy). *Cancer Causes Control*. 2006;17:45–52.
 204. Woodrow C, Rozmovits L, Hewitson P, Rose P, Austoker J, Watson E. Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs’ attitudes and information needs. *BMC Fam Pract*. 2006;7:53.
 205. Hanks H, Veitch PC, Harris MF. A rural/urban comparison of the roles of the general practitioner in colorectal cancer management. *Aust J Rural Health*. 2008;16:376–82.
 206. Salkeld GP, Solomon MJ, Short L, Ward J. Measuring the importance of attributes that influence consumer attitudes to colorectal cancer screening. *ANZ J Surg*. 2003;73:128–32.
 207. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubeaux N, Reaud JM, Ollivier V, et al. [Mass screening for colorectal cancer in France. Experience in 165,000 people in the department of Calvados]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996;20:228–36.
 208. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11:209–13.
 209. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
 210. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer. Volume 2003/878/CE, 2003:L327/34-L327/37.
 211. Peris M, Espinas JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borrás JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen*. 2007;14:81–6.
 212. US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2008;149:627–37.
 213. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994;331:1694–702.
 214. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002;51:V21–7.
 215. Bishop DT, Hall NR. The genetics of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1946–56.
 216. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*. 1995;76:2427–33.
 217. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5’ region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med*. 1997;126:514–9.
 218. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3’ mutation in the APC gene. *Gut*. 1998;43:548–52.
 219. Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S, et al. The clinical correlates of a 3’ truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology*. 1997;113:326–31.

220. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1290–301.
221. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* 2003;124:1574–94.
222. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:839–47.
223. Barel D, Cohen IJ, Mor C, Stern S, Shapiro R, Shomrat R, et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome. *Cancer Lett.* 1998;132:119–25.
224. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 1991;66:589–600.
225. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;121:198–213.
226. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut.* 2003;52:19ii–22ii.
227. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007;71:427–33.
228. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;121:195–7.
229. Laurent-Puig P, Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res.* 1998;26:269–70.
230. Chikhaoui Y, Gelinas H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2002;18:67–80.
231. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1997;336:823–7.
232. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2003;52:742–6.
233. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:307–10.
234. Genetic testing for colon cancer: joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. *Genet Med.* 2000;2:362–6.
235. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 2008;57:704–13.
236. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2:43–55.
237. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2439–50.
238. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004;53:381–6.
239. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1992;102:1980–2.
240. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:85–91.
241. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1997;40:716–9.
242. Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology.* 2001;121:1127–35.
243. Cahen DL, Fockens P, de Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg.* 1997;84:948–51.
244. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut.* 2002;50:636–41.
245. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2005;54:1034–43.
246. Burke C. Risk stratification for periampullary carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: does theodore know what to do now? *Gastroenterology.* 2001;121:1246–8.
247. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1498–502.
248. Iaquinto G, Fornasari M, Quaia M, Giardullo N, D'Onofrio V, Iaquinto S, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:61–7.
249. Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:721–5.
250. Pikaar A, Nortier JW, Griffioen G, Vasen HF. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:1355–9.
251. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919–32.
252. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:367–73.
253. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW, et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr.* 1991;119:766–8.
254. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1996;39:867–9.
255. Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1992;33:125–31.
256. Nugent KP, Northover JMA. Total colectomy and ileorectal anastomosis. In: S. PRK, Spigelman AD, Thomson JPS, editors. *Familial adenomatous polyposis.* London: Edward Arnold; 1994. p. 79–91.
257. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 2006;93:407–17.
258. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1996;348:433–5.
259. Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Bisgaard ML, Bulow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients

- with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119:1454–60.
260. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61:153–61.
 261. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004;100:612–20.
 262. Groves CJ, Beveridge G, Swain DJ, Saunders BP, Talbot IC, Nicholls RJ, et al. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:816–23.
 263. Moussata D, Nancey S, Lapalus MG, Prost B, Chavaillon A, Bernard G, et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy*. 2008;40:120–5.
 264. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227–32.
 265. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003;348:791–9.
 266. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379–87.
 267. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology*. 2004;127:9–16.
 268. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer*. 2006;119:807–14.
 269. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998;391:184–7.
 270. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007;21:2525–38.
 271. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:408–15.
 272. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119:1447–53.
 273. Brown G, Fraser C, Schofield G, Taylor S, Bartram C, Phillips R, et al. Video capsule endoscopy in peutz-jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy*. 2006;38:385–90.
 274. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA*. 2005;294:2465–73.
 275. van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, Morsink FH, Lens S, Carvalho R, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*. 2008;57:623–7.
 276. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, Offerhaus GJ, Green PA, Celano P, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child*. 1991;66:971–5.
 277. Tortlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology*. 1996;110:748–55.
 278. Young J, Jass JR. The case for a genetic predisposition to serrated neoplasia in the colorectum: hypothesis and review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1778–84.
 279. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:25–46.
 280. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138:560–70.
 281. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, Robertson MA, Schaffer D, Nichols M, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology*. 2001;121:830–8.
 282. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1481–7.
 283. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133:48–56.
 284. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*. 1991;34:424–5.
 285. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453–6.
 286. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1758–62.
 287. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261–8.
 288. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986–94.
 289. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1469–78.
 290. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479–87.
 291. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2751–63.
 292. Balaguer F, Balmana J, Castellvi-Bel S, Steyerberg EW, Andreu M, Llor X, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 2008;134:39–46.
 293. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J, Steyerberg EW, Mercado R, Syngal S. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2044–51.
 294. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2001;135:577–88.

295. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:829–34.
296. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet*. 1995;345:1183–4.
297. Lynch P. If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? *Gastroenterology*. 2000;118:969–71.
298. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 2008;57:65–70.
299. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer*. 1998;82:1632–7.
300. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999;81:214–8.
301. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, et al. Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA*. 1997;277:915–9.
302. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:574–7.
303. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:27–43.
304. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1708–12.
305. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*. 1996;110:1020–7.
306. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*. 2001;19:4074–80.
307. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer*. 1996;69:38–43.
308. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*. 2003;52:1752–5.
309. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261–9.
310. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1588–94.
311. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, Myrhoj T, Rozen P, Bertario L, et al. International Collaborative Group on HNPCC. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. *Ann Surg*. 1997;225:202–7.
312. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293:1979–85.
313. Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7304–10.
314. Noe M, Schroy P, Demierre MF, Babayan R, Geller AC. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1–12.
315. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992–3003.
316. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216–27.
317. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:114–24.
318. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1618–26.
319. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000;119:837–53.
320. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*. 2005;331:1047.
321. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA, American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin*. 1997;47:154–60.
322. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:4–11.
323. Bond JH, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3053–63.
324. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98:371–9.
325. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130:1872–85.
326. Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:333–42.
327. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759–67.
328. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut*. 2002;51:V6–9.
329. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–81.
330. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89:845–60.

331. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:183–8.
332. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1296–308.
333. Workshop PitP. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:s3–43.
334. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med.* 2003;18:128–37.
335. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice guidelines in oncology-v.1.2008.
336. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C, The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:239–43.
337. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R, The Polyp Prevention Study Group. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. *Gastroenterology.* 1998;115:13–8.
338. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology.* 2001;120:1077–83.
339. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, Cabeza E, O'Morain C, Kronborg O, et al. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:323–33.
340. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992;326:658–62.
341. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C, The Funen Adenoma Follow-up Study. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:686–92.
342. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC, et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut.* 2001;49:91–6.
343. Ransohoff DF, Lang CA, Kuo HS. Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost effectiveness. *Ann Intern Med.* 1991;114:177–82.
344. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. National Polyp Study Workgroup. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 1996;334:82–7.
345. Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, Hahn EG. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut.* 2002;51:424–8.
346. Robertson DJ, Sandler RS, Haile R, Tosteson TD, Greenberg ER, Grau M, et al. Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2789–95.
347. Shaukat A, Scouras N, Schunemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:390–4.
348. Bobe G, Sansbury LB, Albert PS, Cross AJ, Kahle L, Ashby J, et al. Dietary flavonoids and colorectal adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1344–53.
349. Steck-Scott S, Forman MR, Sowell A, Borkowf CB, Albert PS, Slattery M, et al. Carotenoids, vitamin A and risk of adenomatous polyp recurrence in the polyp prevention trial. *Int J Cancer.* 2004;112:295–305.
350. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526–35.
351. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2724–9.
352. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:237–54.
353. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48–54.
354. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;120:1356–62.
355. Velayos FS, Loftus Jr EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology.* 2006;130:1941–9.
356. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3937–47.
357. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130:1030–8.
358. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD000279.
359. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51:V10–2.
360. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:8–22.
361. Biaucone L, Michetti P, Travis S, Organization ECsaC. Consensus on management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn Colitis.* 2008;2:63–92.
362. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:314–21.
363. Inadomi JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003:17–21.
364. Loftus Jr EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1998;27:685–90.
365. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124:880–8.
366. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1827–33.
367. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut.* 2004;53:256–60.

368. Kiesslich R, Neurath MF. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: magnifying chromoendoscopy in the spotlight. *Gut*. 2004;53:165–7.
369. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy*. 2005;37:1186–92.
370. Hurlstone DP, Sanders DS, McAlindon ME, Thomson M, Cross SS. High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: a valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy*. 2006;38:1213–7.
371. Kiesslich R, Goetz M, Angus EM, Hu Q, Guan Y, Potten C, et al. Identification of epithelial gaps in human small and large intestine by confocal endomicroscopy. *Gastroenterology*. 2007;133:1769–78.
372. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:196–204.
373. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:872–80.
374. Delco F, Sonnenberg A. A decision analysis of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;46:500–6.
375. Provenzale D, Onken J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:99–105.
376. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol*. 2003;16:347–58.
377. Goldblum JRA. The histologic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass, and adenoma: a pathologist's perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:S63–9 discussion S94–6.
378. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:260–6.
379. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343:71–4.
380. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;107:934–44.
381. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, KreeI I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1575–81.
382. Ullman TA, Loftus Jr EV, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:922–7.
383. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1311–9.
384. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut*. 2003;52:1127–32.
385. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:657–68.
386. Rubin P, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999;117:1295–300.
387. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:275–84.
388. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999;117:1288–94 discussion 1488–91.
389. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:864–72.
390. Chawla A, Judge TA, Lichtenstein GR. Evaluation of polypoid lesions in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:525–34 ix.
391. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, Lavery IC, Goldblum JR, Petras RE. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1281–5.
392. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J, et al. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:6–13.
393. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345–53.
394. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology*. 1989;97:255–9.
395. Lashner BA. Red blood cell folate is associated with the development of dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1993;119:549–54.
396. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Kneesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29–32.
397. Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889–93.