



**TESIS DOCTORAL**

**PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA SANGRE OCULTA  
EN HECES INMUNOLÓGICA CUANTITATIVA EN EL  
CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL**

María Inés Castro Novo

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Santiago de Compostela, 2015



Don J. Enrique Domínguez Muñoz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Servicio del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Don José Javier Fernández Seara, Especialista de Aparato Digestivo.

Don Joaquín Cubiella Fernández, Facultativo Especialista de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Como Directores de la Tesis titulada ***“Precisión diagnóstica de la sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa en el cribado de cáncer colorrectal”*** presentado por Dña. MARÍA INÉS CASTRO NOVO, alumna de Programa de Doctorado de Medicina.

*Autorizan su presentación de la Tesis indicada, considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 del reglamento de Estudio de Doctorado y que como directores de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.*

Prof. J. Enrique Domínguez Muñoz

Joaquín Cubiella Fernández

José Javier Fernández Seara





*A mis padres,  
a Jose y a mis hijas*



## **AGRADECIMIENTOS:**

Es para mí una tarea muy agradable, mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado a la realización de esta tesis doctoral y de manera muy especial:

Al Dr. J Enrique Domínguez Muñoz por todas las atenciones prestadas, su sabia dirección y sus siempre acertados consejos.

Al Dr. José Javier Fernández Seara por mostrarme el camino, así como su incondicional y constante apoyo.

Al Dr. Joaquín Cubiella Fernández, “compañero”, gracias por haberme permitido trabajar a tu lado estos últimos 8 años. Sin tu incondicional apoyo esto no se hubiera hecho realidad, gracias por todo.

A todos mis compañeros del Servicio de Aparato de Digestivo del CHUO por su apoyo y colaboración durante estos años fabulosos, os tengo siempre presentes en mi recuerdo. Gracias.

Agradezco a la Academia Médico-Quirúrgica de Ourense el impulso que supuso la beca otorgada para realizar este estudio.

A mis padres, gracias por estar siempre ahí, dándome impulso y por todos los valores que me han sabido inculcar y que me han permitido formarme como profesional y como persona.

A mis hermanos, Adriana y Manuel, gracias por vuestro constante apoyo. A mis abuelos gracias por mostrarme el camino y a mi Tía Marisa por estar siempre ahí. A todos gracias.

A Jose, por su inestimable apoyo moral y consuelo en los momentos de mayor dificultad, así como por su cariño y paciencia a lo largo de estos años. Gracias por estar a mi lado.

A mis hijas, Inés y María, que hoy no entenderán muy bien esto, pero que son los dos pilares básicos de mi vida, lo más importante, todo.



**Financiación:**

- Beca de la Academia Médico Quirúrgica de Ourense (2010).
- Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia (PS09/74).
- Instituto de Salud Carlos III (PI08/90717).
- Obra Social de Kutxa, Diputación Foral de Gipuzkoa (DFG 07/5).
- Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, EITB-Maratoia (BIO 07/CA/19).
- Acción Transversal contra el Cáncer del CIBERehd (2008)





## RESUMEN

**Introducción:** El cribado mediante el test químico de sangre oculta en heces anual o bianual ha demostrado que reduce la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en la población de riesgo medio (personas asintomáticas > 50 años de edad, sin historia familiar de la enfermedad). Además, un estudio multicéntrico español, demostró que el test de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) fue mejor aceptado en esta población que la colonoscopia y con una eficacia similar a esta para detectar CCR. Una reciente publicación compara la eficacia de ambas técnicas en la detección de neoplasia avanzada (NA) en individuos con familiares de primer grado (FPG) con CCR, observando que la SOHi repetida anualmente durante 3 años detecta todos los CCR y demuestra su equivalencia con la colonoscopia para la detección de NA en FPG con CCR.

**Objetivos:** a) Evaluar el rendimiento diagnóstico de la SOHi para la detección de CCR y NA en individuos con FPG con CCR, determinar la estrategia con mayor precisión diagnóstica (una o dos muestras y el punto de corte óptimo) y más coste-efectiva (*Artículo 1: Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. International Journal of Cancer 2014; 134: 367-75*). b) Comparar la precisión diagnóstica de la SOHi para detectar NA en el cribado de individuos con FPG de CCR y riesgo medio (*Artículo 2: Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average and familiar-risk colorectal cancer screening. United European Gastroenterology Journal 2014; 2: 522-9*). c) Comparar la precisión diagnóstica de la sigmoidoscopia simulada y la SOHi para la detección de NA en colon derecho (*Artículo 3: Diagnostic performance of fecal immunochemical test and sigmoidoscopy for advanced right-sided colorectal neoplasms. Digestive Science 2015; 60: 1424-32*).

**Participantes y método:** a) Estudio multicéntrico, prospectivo, ciego de pruebas diagnósticas, en el que se incluyeron 595 individuos asintomáticos, entre 18 y 80 años, con al menos un FPG con CCR remitidos para colonoscopia de cribado. Se recogieron dos muestras de heces previo al estudio endoscópico. Se analizó la hemoglobina (Hb) fecal en la primera muestra (SOHi1) y el máximo de las muestras (SOHi<sub>max</sub>). b) Se incluyeron 1.317 participantes (595 con antecedentes FPG de CCR) que recogieron una muestra de heces antes de realizar una colonoscopia como prueba de cribado de CCR.

Se evaluó la precisión diagnóstica de la SOHi para NA con la prueba de Chi-cuadrado a un punto de corte de 20 µg/g de Hb en heces y se determinaron las variables que se relacionaron de forma independiente a la NA. c) Se analizaron 1.292 individuos sometidos a una colonoscopia completa de cribado y con una determinación de SOHi previa a la colonoscopia. Se simuló la rentabilidad diagnóstica de la sigmoidoscopia y la “estrategia híbrida” (sigmoidoscopia o concentración de Hb fecal  $\geq$  20 µg/g) de acuerdo a los criterios de la UK Flexible Sigmoidoscopy, Screening for Colon Rectum (SCORE), y Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) para completar el examen de colon. Se comparó la sensibilidad y la especificidad de ambas estrategias y de la “estrategia híbrida” para la detección de NA del lado derecho con la prueba de McNemar.

**Resultados:** a) La colonoscopia identificó CCR en 6 pacientes y NA en 64. El punto de corte óptimo para CCR fue de 115 ng/ml, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 95.25% y 93.21% para la SOHi1 y SOHimax respectivamente. El número necesario de endoscopias (NNE) para detectar CCR, SOHi1 y SOHimax (115 ng/ml), es de 5.67 y 7.67 con un coste un 89.36% y 84.08% inferior al coste del cribado directo con colonoscopia (9.998,33€). b) Se encontró NA en 151 (11.5%) pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la precisión diagnóstica para la detección de NA. Al punto de corte establecido, las diferencias de sensibilidad y especificidad de la SOHi no fueron estadísticamente significativas. c) Se detectó NA en el lado derecho en 47 sujetos (3.6%). 6.6% presentaron una concentración de Hb fecal  $\geq$  20 µg/g, y 10.1, 12.7 y 23.5% cumplieron los criterios UK, SCORE, y NORCCAP respectivamente. La SOHi fue estadísticamente más específica que las estrategias basadas en la sigmoidoscopia. En contraste, la sensibilidad de la SOHi para NA del lado derecho no fue estadísticamente diferente a la de UK o SCORE, aunque fue inferior que la estrategia NORCCAP.

**Conclusiones:** a) La SOHi presenta una elevada precisión diagnóstica para la detección de CCR en el cribado de individuos con al menos un FPG de CCR. Realizar dos determinaciones no mejora la precisión diagnóstica para CCR, pero aumenta la sensibilidad para detectar NA, a expensas de aumentar el NNE y el coste por lesión detectada. b) La precisión diagnóstica de la SOHi para la detección de NA es

equivalente en las cohortes de cribado de riesgo medio y riesgo familiar. c) El rendimiento diagnóstico del SOHi y de la sigmoidoscopia para la detección de NA del lado derecho son bajos. El test SOHi es más específico que la sigmoidoscopia, pero menos sensible de acuerdo con criterios NORCCAP.





**Glosario de abreviaturas:**

**CCR:** Cáncer colorrectal

**ECA:** Ensayo clínico aleatorio

**Hb:** Hemoglobina

**IMS:** Inestabilidad de microsatélites

**NA:** Neoplasia avanzada

**PAF:** Poliposis adenomatosa familiar

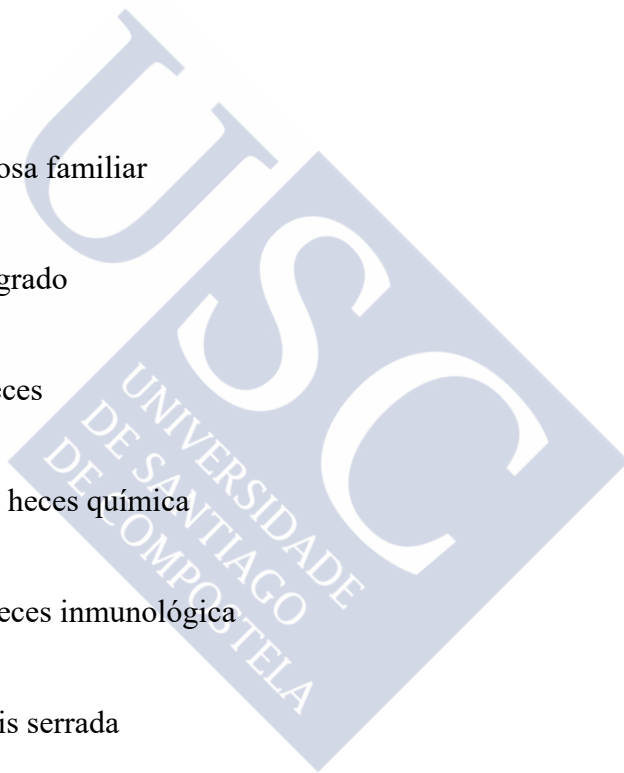
**FPG:** Familiar de primer grado

**SOH:** Sangre oculta en heces

**SOH-Q:** Sangre oculta en heces química

**SOHi:** Sangre oculta en heces inmunológica

**SPS:** síndrome de poliposis serrada





<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
1.1 Epidemiología del cáncer colorrectal.....	21
1.2 Secuencia adenoma carcinoma .....	26
1.3 Métodos de cribado de cáncer colorrectal .....	29
1.3.1 Pruebas no estructurales.....	30
1.3.1.1 Prueba de detección de sangre oculta en heces mediante método químico .....	31
1.3.1.2 Prueba de detección inmunológica de sangre oculta en heces .....	33
1.3.1.3 Análisis de DNA fecal.....	35
1.3.2 Pruebas estructurales.....	37
1.3.2.1 Sigmoidoscopia .....	37
1.3.2.2 Colonoscopia .....	39
1.3.2.3 Colonografía por tomografía computarizada.....	41
1.4 Poblaciones de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal .....	43
1.4.1 Población de riesgo medio .....	43
1.4.2 Población de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de cáncer colorrectal.....	44
1.4.2.1 Poliposis colorrectales .....	45
1.4.2.2 Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis .....	49
1.4.2.3 Cáncer colorrectal familiar .....	51
1.5. Estrategias de cribado en el cáncer colorrectal familiar .....	52
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>55</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>59</b>
<b>4. METODOLOGIA Y RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>

Artículo 1: *Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. International Journal of Cancer* 2014; 134: 367–375. .... 65

Artículo 2: *Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average and familial-risk colorectal cancer screening. United European Gastroenterology Journal.* 2014;2 : 522-9. .... 71

Artículo 3: *Diagnostic performance of fecal immunochemical test and sigmoidoscopy for advanced right-sided colorectal neoplasms. Digestive Disease Science* 2015; 60:1424-32. .... 75

**5. DISCUSIÓN..... 79**

**6. PERSPECTIVAS DE FUTURO..... 93**

**7. CONCLUSIONES..... 99**

**8. BIBLIOGRAFÍA..... 103**

**9. APÉNDICE (Artículos de la Tesis)..... 123**



# *1. INTRODUCCIÓN*

---

UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA



## **1.1 Epidemiología del cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en la actualidad la neoplasia más frecuente en los países desarrollados, siendo la segunda causa de muerte por cáncer<sup>1,2</sup> y la cuarta causa de pérdida de años de vida<sup>3</sup>. En cuanto a sexos, el CCR ha pasado a ser el tercer cáncer más frecuente en varones, por detrás del de próstata y pulmón, y el segundo en frecuencia en mujeres después del de mama<sup>4</sup>. La mayoría de los tumores son esporádicos y sólo una pequeña proporción corresponden a formas hereditarias, ya sea poliposis adenomatosa familiar (menos del 1%) o síndrome de Lynch (2-5%). Sin embargo, se estima que puede existir algún componente hereditario no bien establecido en un 15-20% de casos adicionales<sup>5</sup>.

Dentro de la Unión Europea (Figura 1), la incidencia de CCR es ligeramente superior en hombres que en mujeres, con tasas más elevadas en países de Europa Central y más bajas en los países Balcánicos. La mortalidad sigue un patrón geográfico en parte similar al de la incidencia, aunque se aprecian tasas superiores de mortalidad en algunos países con tasas de incidencia relativamente bajas (Montenegro, Polonia y Lituania). España presenta una situación intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR<sup>6</sup>.

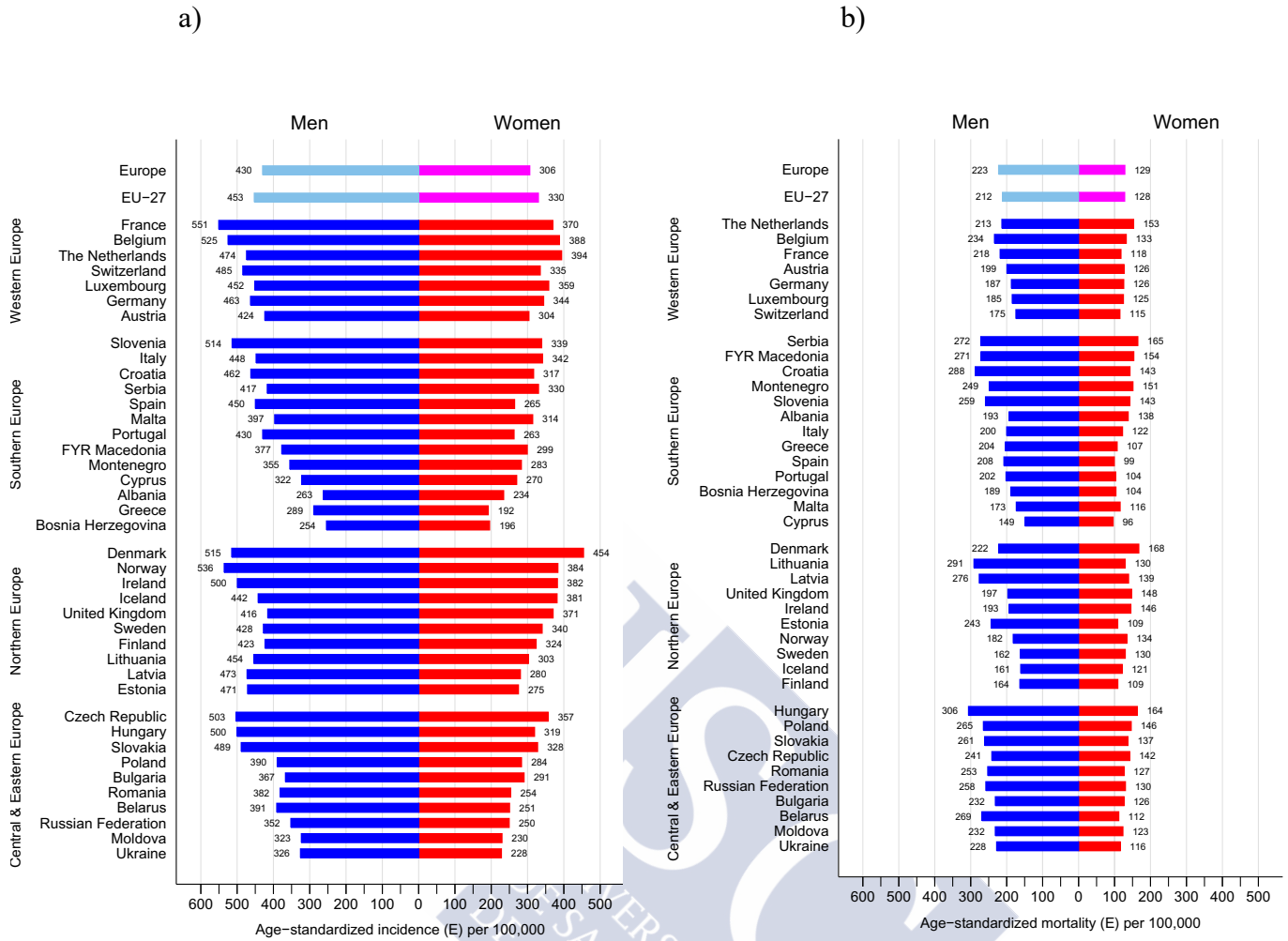


Figura 1: a) Tasa de incidencia estimada de CCR, sexo, área y país de la Unión Europea. b) Tasa de mortalidad estimada por CCR por, sexo, área y país de la Unión Europea.

Fuente: Globocan 2012<sup>6</sup>

Se estima que la incidencia de CCR en España en el año 2012 fue de 32.240 nuevos casos. La tabla 1 muestra el número de casos notificados por los diferentes registros de cáncer poblacionales disponibles en España y las tasas ajustadas<sup>2</sup>, que refleja una mayor incidencia en varones, similar a la de los registros Europeos. El envejecimiento progresivo de la población influye de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados. De esta forma, la incidencia varía en función de la edad, con un incremento más notorio a partir de los 50 años<sup>7</sup>.

Tabla 1: Incidencia de CCR en España 2012.

	Varones		Mujeres	
	Casos	Tasa ajustada	Casos	Tasa ajustada
<b>Albacete</b>	615	33.6	403	17.5
<b>Asturias</b>	2731	45.7	1774	23.2
<b>País vasco</b>	5191	50.1	3075	22.6
<b>Islas Canarias</b>	1631	34.9	1219	21.5
<b>Cuenca</b>	406	32.7	254	16.7
<b>Girona</b>	1411	48.3	906	25.4
<b>Granada</b>	1264	35.6	930	21.4
<b>La Rioja</b>	631	40.6	428	24.1
<b>Mallorca</b>	1323	42.0	921	23.8
<b>Murcia</b>	2173	42.9	1660	27.4
<b>Navarra</b>	1251	43.9	828	24.0
<b>Tarragona</b>	1601	50.2	1022	27.6

Fuente: Cancer Incidence in Five Continents Vol. X<sup>2</sup>.

En España en el año 2006, el CCR causó el 12 % de las defunciones por cáncer en varones y el 15 % en mujeres, que corresponden a 7.585 muertes por CCR en varones y 5.490 en mujeres. En la figura 2 se presentan las tasas de mortalidad y datos relacionados. Llama la atención las altas tasas de mortalidad en varones de las comunidades del norte de España como Asturias, Galicia y País Vasco<sup>8</sup>.

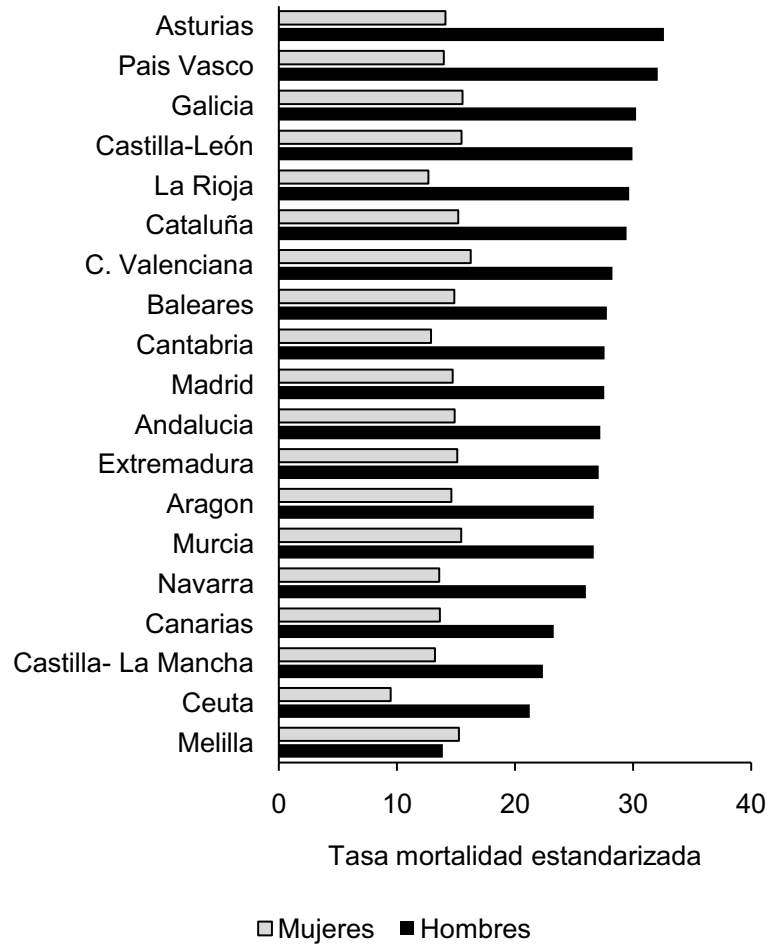
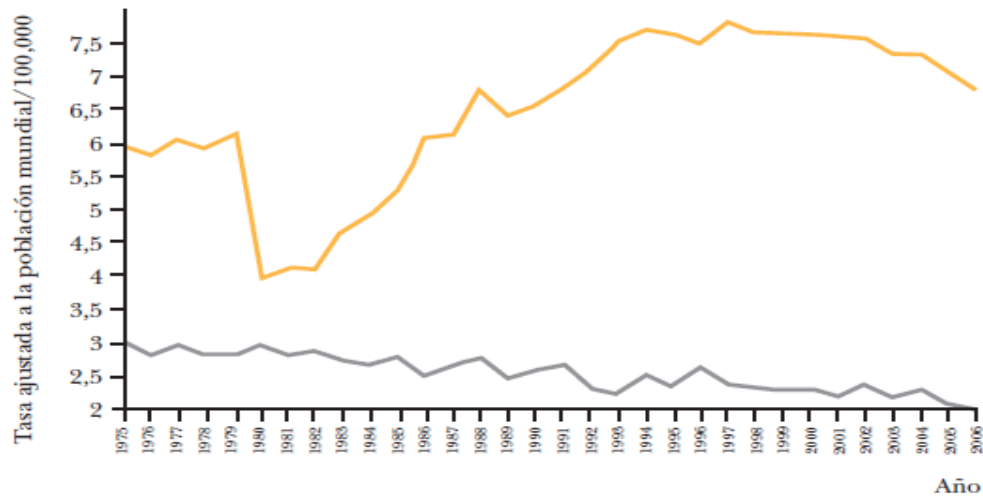


Figura 2: Mortalidad por cáncer colorrectal por comunidad autónoma en el quinquenio 2002-2006.

Fuente: La situación del cáncer en España, 1975-2006<sup>8</sup>

En los últimos años la mortalidad por CCR tanto en varones como en mujeres muestra una tendencia al descenso (figura 3), que podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del CCR<sup>9</sup>.

A



B

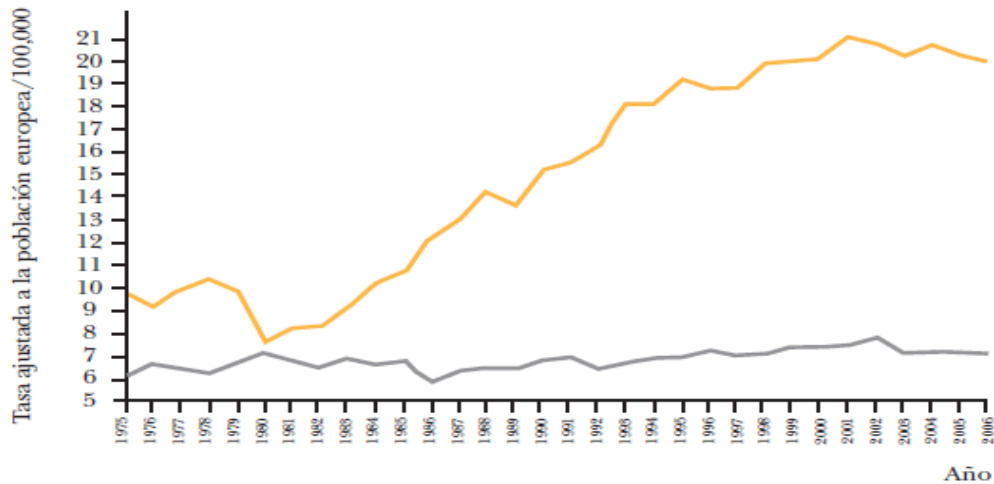


Figura 3: Evolución de las tasas ajustada de mortalidad por cáncer de colon y de recto en España durante el período 1975-2006 (varones y mujeres). A) Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes. B) Tasa ajustada por población europea por 100.000 habitantes. Colon: línea naranja; recto: línea gris.

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

## **1.2 Secuencia adenoma carcinoma**

Los datos actuales indican que la mayoría de los CCR, independientemente de su naturaleza hereditaria o esporádica, se originan de adenomas preexistentes. Este concepto describe la progresión gradual del epitelio normal a displásico y posteriormente a cáncer, asociado a múltiples alteraciones genéticas (Figura 4). Estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de adenomas y de personas con múltiples adenomas en una población es paralela a la del CCR y que ésta aumenta con la edad. Además, las curvas de distribución por edades indican que la aparición de los adenomas precede a la de los carcinomas en 5 a 10 años<sup>10-12</sup>. Sin embargo, la mejor prueba científica de que los adenomas constituyen una lesión premaligna proviene del hecho de que la resección endoscópica disminuye la incidencia de CCR, como lo demuestran la cohorte derivada de *The National Polyp Study*<sup>13</sup>.

De esta forma, hace casi 20 años, *The National Polyp Study* mostró que los pacientes con adenomas que habían sido tratados con polipectomía endoscópica se beneficiaban de una reducción en la incidencia de CCR del 80-90%. Además, el seguimiento de esta cohorte durante más de 16 años ha mostrado un significativo descenso de la mortalidad esperada por CCR<sup>14</sup>. Estos datos confirman el efecto de la polipectomía endoscópica sobre la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR.

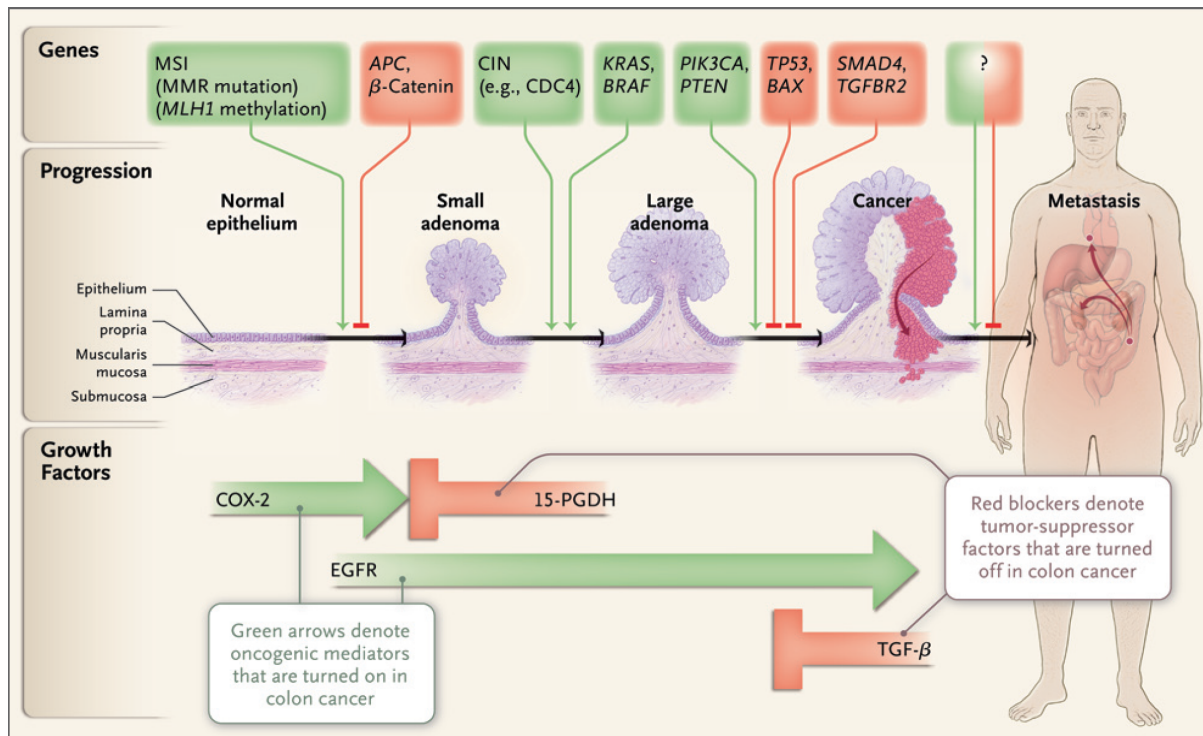


Figura 4: Alteraciones genéticas y factores de crecimiento que conducen a la progresión del CCR.

Fuente: Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361:2449-2460<sup>15</sup>

Por otra parte, se ha visto que la probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta no solo en relación con la edad, sino también en relación con el tamaño de la lesión y la proporción del componente veloso<sup>16</sup>. Es conocido que aproximadamente el 95% de los CCR se desarrollan sobre pólipos adenomatosos avanzados, que son aquellos que presentan un tamaño superior a 1 cm, displasia grave o con más del 20% de componente veloso y que junto al carcinoma invasivo constituyen lo que en la actualidad se denomina neoplasia avanzada (NA)<sup>10</sup>.

Además, se han podido establecer las alteraciones genéticas que participan en la secuencia adenoma-carcinoma. Existen tres principales vías de carcinogénesis bien caracterizadas en el CCR, la vía supresora (inestabilidad cromosómica), la vía mutadora

(inestabilidad de microsatélites) y el fenotipo CIMP (CpG Island Methylator Phenotype)<sup>17,18</sup>. La vía supresora es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas con pérdida y ganancias alélicas. Estas alteraciones promueven la carcinogénesis mediante la inactivación de genes supresores de tumores (*APC*, *SMAD4*, *DDC* y *TP53*) y el aumento del número de copias de oncogenes<sup>19</sup>. La vía mutadora supone una vía alternativa a la supresora, en la que el mecanismo de carcinogénesis es el acúmulo de mutaciones en el genoma por un defecto en el llamado sistema de reparación del ADN, compuesto por cuatro genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Estas mutaciones tienden a ocurrir con mayor frecuencia en secuencias repetitivas cortas del ADN (microsatélites), lo que comporta mutaciones en determinados genes claves en el ciclo celular que contienen dichos microsatélites (ej. *TGFBR2*, *BAX*). Esta alteración molecular constituye el marcador fenotípico del síndrome de Lynch, en el que existe una mutación germinal en uno de los cuatro genes reparadores del ADN<sup>18</sup>. Por último, la inactivación transcripcional mediada por metilación de las citosinas localizadas en las llamadas islas CpG del promotor de determinados genes supresores de tumores es un mecanismo importante en la carcinogénesis humana. Así, en el CCR se ha descrito un subtipo de tumor que presenta frecuentemente hipermetilación de múltiples genes supresores de tumores, conocido como fenotipo CIMP o fenotipo metilador<sup>20</sup>. De hecho, la inactivación de *MLH1* mediada por metilación es la causa más frecuente de tumores con inestabilidad de microsatélites, presente hasta en el 10-15% de todos los CCR. Este grupo de tumores presentan un fenotipo clínico, patológico y molecular característico, tal como la localización proximal del tumor, el sexo femenino, pobre diferenciación, y asociación con mutaciones somáticas en el oncogen *BRAF*. Esta vía de carcinogénesis se ha

asociado recientemente a la vía serrada de carcinogénesis, en la que la lesión precursora del CCR es el pólipo serrado en lugar del adenoma convencional<sup>21</sup>.

### **1.3 Métodos de cribado de cáncer colorrectal**

El CCR es una entidad susceptible de cribado dado que constituye un problema de salud importante, por su elevada incidencia y morbimortalidad asociada, se conoce su historia natural, se dispone de pruebas que permiten detectar la enfermedad en fases iniciales y el tratamiento es más efectivo cuando la lesión se diagnostica en un estadio precoz. El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido instaurar programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (profilaxis primaria) y detectarlo precozmente (profilaxis secundaria). La prevención primaria se basa en identificar factores etiológicos y patogénicos, ya sean genéticos, biológicos y ambientales, que influyen en el desarrollo del tumor. De esta forma, se pretende atenuar o eliminar los factores implicados en el desarrollo de esta neoplasia.

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. Asimismo, como hemos comentado previamente, la polipectomía endoscópica permite no sólo la detección precoz sino también la prevención secundaria.

A continuación se describen las diferentes estrategias de cribado. Las pruebas de cribado tradicionales incluyen la detección de sangre oculta en heces (SOH), la

sigmoidoscopia y la colonoscopia, mientras que las nuevas pruebas de cribado incluyen el análisis del ADN fecal y la colonoscopia virtual.

### 1.3.1 Pruebas no estructurales

Los pólipos adenomatosos avanzados y los CCR precoces (invasión hasta la submucosa) se caracterizan por presentar pérdidas inapreciables e intermitentes de sangre en las heces y marcadores genéticos o moleculares, que pueden ser detectadas, antes de que sean clínicamente visibles, con las pruebas de sangre oculta en heces (SOH) y de análisis de DNA fecal.

Los test de SOH detectan sangre o productos de la sangre (globina) en las heces y se emplean como posibles marcadores de neoplasia. Hay dos tipos de test de SOH (Figura 5): los químicos (SOH-Q) y los inmunológicos (SOHi). Los test de SOH-Q presentan numerosos inconvenientes, entre los que destaca su baja sensibilidad para la detección de CCR precoz y adenoma avanzado<sup>22,23</sup>. Mientras que los test de SOHi son muy sensibles y específicos para la detección de hemoglobina (Hb) fecal humana.



Figura 5: a) Una típica tarjeta de SOH-Q guayaco. b) Prueba de SOHi (tubo de muestra de OCSENSOR, Eiken Chemical Co. Ltd., Japón).

### **1.3.1.1 Prueba de detección de sangre oculta en heces mediante método químico**

Las pruebas de SOH-Q emplean indicadores como la resina de guayaco (Hemoccult® Hemoccult II®, SmithKline Diagnostic, Sunnyvale, California), la ortotolidina (Hematest®, MilesLaboratorie, Elkhart, Indiana) o la bencidina (Hemofec®, Med-KjemiAS, Hon,Noruega). La actividad de la pseudoperoxidasa de la Hb produce un cambio de color en el papel impregnado de resina de guayaco, ortotolidina o bencidina, por medio de una reacción de oxidación y en presencia de una solución alcohólica de peróxido de hidrógeno.

Se trata de una prueba simple y cualitativa. El paciente recoge dos muestras en tres deposiciones consecutivas que distribuye en seis ventanas. La prueba se considera positiva si la coloración azulada se difunde, en al menos una de las seis ventanas, dentro del primer minuto tras la aplicación de la solución alcohólica de peróxido de hidrógeno. El número de ventanas positivas se relaciona con un incremento en el valor predictivo positivo<sup>24</sup>, de tal forma que cuando hay cuatro o más ventanas positivas la probabilidad de que haya una neoplasia significativa en la colonoscopia es muy elevada<sup>25,26</sup>.

Aunque es una prueba sencilla presenta diversos inconvenientes, los principales son: en primer lugar, detecta Hb procedente del tracto digestivo superior. Por lo que se recomienda retirar siete días antes los fármacos gastrolesivos, como los antiinflamatorios no esteroideos o la aspirina, para evitar falsos positivos. Que unido a la necesidad de obtener tres muestras separadas de heces puede incidir negativamente en la participación.

En segundo lugar, no es específica para la Hb humana, por lo que puede dar resultados falsos positivos con alimentos que contienen actividad peroxidasa, como los vegetales no cocinados o las carnes rojas, por lo que se recomienda retirarlos tres días antes de la recogida de las muestras<sup>27</sup>. Sin embargo, la restricción dietética ha sido cuestionada y algunos autores sugieren que la restricción puede limitarse sólo al consumo de carnes rojas<sup>28,29</sup>. Además, también se pueden obtener resultados falsos negativos por la presencia de antioxidantes, como el ácido ascórbico, que inhiba el proceso de oxidación.

En tercer lugar, presenta una baja sensibilidad para la detección de CCR y adenoma avanzado, que se asocia a una tasa de cánceres de intervalo que oscila entre el 30 y el 52%<sup>30 31</sup>.

Por último, la lectura e interpretación de la prueba es cualitativa, no automatizada y sujeta a la interpretación subjetiva del resultado. De hecho, su rendimiento es muy superior cuando la lectura se realiza por personal entrenado en un laboratorio centralizado. Por otra parte, no se puede establecer un punto de corte para realizar la colonoscopia en función del riesgo de neoplasia avanzada, ya que éste viene dictado por la naturaleza de la prueba y por el fabricante.

Otro aspecto importante de las pruebas de SOH-Q es el efecto de la rehidratación de las muestras. Varios estudios han constatado que la rehidratación aumenta tres o cuatro veces la positividad del test, fundamentalmente a costa de la reactivación de las peroxidases vegetales<sup>32,33</sup>. Este procedimiento puede reducir el valor predictivo positivo del test hasta un 50% con la consiguiente pérdida de especificidad, por lo que esta estrategia se desaconseja en la actualidad<sup>34</sup>. Asimismo, el carácter

intermitente de la hemorragia, el resecamiento de las muestras, la exposición a temperaturas elevadas o el consumo de vitamina C por encima de los 250 mg/día pueden aumentar los falsos negativos<sup>35</sup>.

A pesar de las limitaciones técnicas, la prueba de SOH guayaco realizada con periodicidad anual o bienal ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que incluyen 327.043 participantes en Dinamarca (Funen)<sup>36-38</sup>, Suecia (Goteborg)<sup>31</sup>, EEUU (Minnesota)<sup>24,32,33</sup> y Reino Unido (Nottingham)<sup>30,39,40</sup>, demostrando una reducción de la mortalidad por CCR. Una revisión sistemática Cochrane<sup>41</sup> estima esta reducción en el 16% (RR: 0,84; IC del 95%: 0,78-0,90). Además, los resultados del ECA de Minnessotta han mostrado también una reducción de la incidencia de CCR<sup>42</sup>.

### **1.3.1.2 Prueba de detección inmunológica de sangre oculta en heces**

Los test de SOHi se basan en la reacción de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra la Hb humana (la globina u otros componentes de la sangre fecal) y no requieren de restricción dietética o farmacológica. Los de primera generación, ya retirados del mercado, eran cualitativos y la mayoría de ellos tenían puntos de corte para la detección de la Hb fecal similares o algo inferiores a los de los test de SOH-Q. En los últimos años se han desarrollado pruebas de SOHi que, además de simplificar el proceso de recogida de la muestra, su mantenimiento y procesamiento, detectan concentraciones muy bajas de Hb fecal. Estos test pueden ser cualitativos o cuantitativos. En los primeros, la lectura se lleva a cabo en cinco minutos utilizando tiras reactivas impregnadas de anticuerpos contra la Hb y control.

Hay diferentes tipos de test de SOHi: dos de ellos (inmunotinción e inmunoluminiscencia) combinan técnicas químicas e inmunológicas y utilizan un anticuerpo monoclonal contra la Hb humana. Se diferencian en que, los de inmunotinción emplean un método convencional basado en la actividad peroxidasa de la Hb, mientras que en los segundos, realizan un análisis mediante luminiscencia tras añadir luminol y peróxido de hidrógeno a la muestra. Los restantes son métodos basados exclusivamente en una reacción antígeno-anticuerpo mediante anticuerpos monoclonales o policlonales contra la globina humana, entre los que destacan el enzimoimmunoanálisis y los métodos de aglutinación en látex o de aglutinación con partículas de gelatina magnetizadas. Estos dos últimos son los mejor evaluados y los más empleados en la actualidad para el cribado del CCR.

Por otra parte, como la globina es una proteína especie-específica, a diferencia del Hemo, su detección no se verá afectada por la interferencia de la dieta como antioxidantes (vitamina C y E), peroxidases vegetales, carne roja o antiinflamatorios no esteroideos <sup>43</sup>. Aunque no están exentos de presentar resultados falsos negativos, que pueden venir condicionados por la caducidad del amortiguador estabilizador de la Hb, una mala conservación de la muestra (debe guardarse a 4C° hasta su entrega en el laboratorio) o sobrepasar los 15 a 20 días desde la toma de la muestra hasta su análisis.

Sin embargo, el gran avance en el desarrollo de las pruebas de SOHi ha llegado con los equipos con capacidad para detectar y cuantificar concentraciones de Hb humana fecal muy bajas (entre 20 y 150 µg/g de heces), mejorando de forma significativa la sensibilidad para la detección de CCR precoz y su lesión precursora, el adenoma avanzado. Así, mediante un análisis automatizado, que es fiable y preciso, se

evita el factor subjetivo de la lectura cualitativa y permite procesar hasta cincuenta muestras en una hora, lo que lo hace ideal para el cribado de base poblacional. Además, permite optimizar el punto de corte para establecer la indicación de la colonoscopia.

No se dispone de ECA que evalúan la eficacia de la prueba de SOHi en términos de incidencia o mortalidad, aunque si en relación con resultados intermedios (tasa de detección de neoplasias colorrectales). Un estudio que compara la prueba de detección de SOH-Q (Hemoccult II<sup>®</sup>) con la de SOHi (OC-Sensor<sup>®</sup>R) en 20.623 individuos de 50-75 años, muestra que este último es significativamente más eficaz que el primero para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor<sup>44</sup>. En él, la participación y el cumplimiento con la prueba de SOHi fueron superiores (incremento del 12,7%) a los obtenidos con la de SOH-Q<sup>44</sup>. En este mismo sentido, la revisión sistemática de la US Preventive Services Task Force concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba de SOH-Q (25-38%), aunque menos específica (91-98% vs 98-99%, respectivamente)<sup>45</sup>. En cuanto a datos relacionados con la mortalidad, un estudio reciente evalúa el impacto del programa de cribado con SOHi en algunas regiones de Italia, mostrando una significativa reducción de la mortalidad por CCR, a pesar de un corto periodo de seguimiento<sup>46,47</sup>.

### **1.3.1.3 Análisis de DNA fecal**

Se basa en la posibilidad de identificar genes relacionados con el CCR y adenomas, por medio de técnicas de biología molecular, en las células liberadas por el colon y excretadas en las heces.

Hasta el momento no disponemos de ECA que evalúen la eficacia del análisis del ADN fecal en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad<sup>45,48</sup>. En el año 2004 un estudio de cohortes, multicéntrico, realizado en una población de riesgo medio compuesta por 5.486 individuos mayores de 50 años, muestra que la prueba de ADN fecal multidiagnóstica, que incluye la detección de 21 mutaciones en los genes *TP53*, *KRAS* y *APC*, marcadores de inestabilidad de microsatélites y análisis de integridad del ADN, presenta una mayor sensibilidad que la prueba de SOH guayaco para la detección de CCR (el 52 frente al 13%), CCR y adenomas con displasia de alto grado (el 41 frente al 14%) y neoplasias colorrectales avanzadas (el 18 frente al 11%), con una especificidad similar (el 94 frente al 95%)<sup>49</sup>.

Recientemente se ha comparado una nueva prueba de ADN fecal, que emplea una combinación de mutaciones clave *KRAS*, marcadores de metilación y que incluye un test inmunológico de Hb, con la SOHi (punto de corte de 20 µgHb/g) para la detección de CCR y adenomas en pacientes de riesgo medio<sup>50</sup>. Los resultados obtenidos muestran una sensibilidad superior para la prueba de DNA fecal pero con especificidad menor que la SOHi.

Al igual que la SOH es una prueba no invasiva y que carece de efectos adversos directos, además tampoco requiere de restricciones dietéticas o medicamentosas ni preparación del colon, lo que favorece que su aceptación sea superior a la de otras técnicas de cribado de CCR o al menos similar a la prueba de SOH<sup>48,51</sup>. Aunque, aspectos prácticos y sobre todo su elevado coste impiden considerarla como técnica a utilizar en programas de cribado en el momento actual.

### 1.3.2 Pruebas estructurales

Las técnicas de visualización de colon pueden ser no invasivas como la colonografía por tomografía computarizada o invasivas como la colonoscopia y la sigmoidoscopia. Estas últimas permiten detectar anomalías y biopsiarlas o eliminarlas durante el mismo procedimiento (Figura 6).

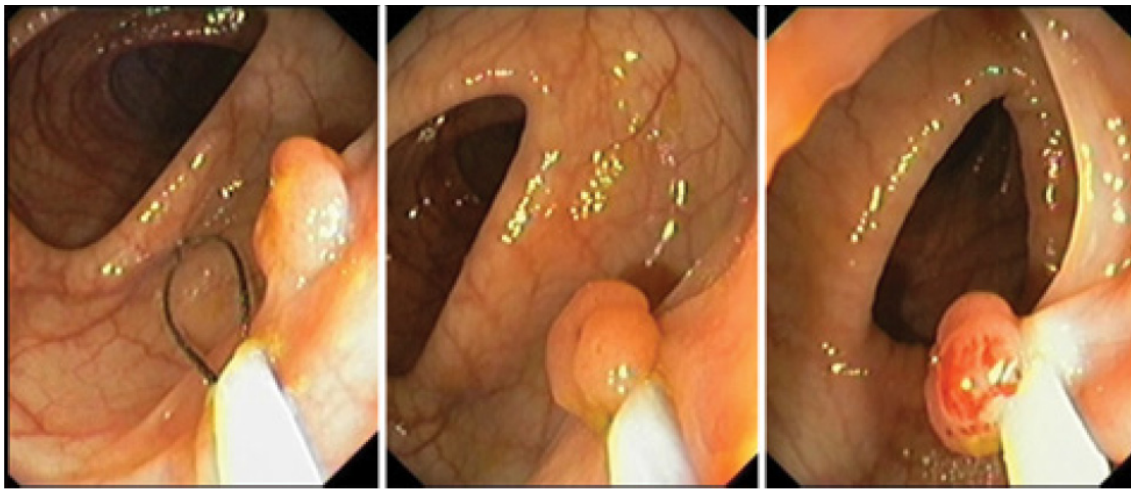


Figura 6: Imagen de pólipo sésil. Procedimiento de polipectomía con asa de diatermia

#### 1.3.2.1 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). Requiere de una preparación previa del colon para optimizar su seguridad y eficacia y su duración aproximada es de unos 10-15 minutos.

Su utilidad en el cribado de CCR se basa en su capacidad para detectar lesiones neoplásicas en el colon distal, así como en el hecho de que los hallazgos en el colon distal predicen el riesgo de NA en el colon proximal. En ese sentido, hay un acuerdo general de que la magnitud de este riesgo se relaciona con las características

histológicas de las lesiones detectadas en el colon distal (arquitectura vellosa o displasia de alto grado), mientras que la asociación con el tamaño del adenoma es más controvertida<sup>52-54</sup>. Esta circunstancia ha llevado a que, en el cribado de CCR mediante sigmoidoscopia se empleen diversas estrategias en base a una variedad de criterios, para indicar la derivación a la colonoscopia (Tabla 2)<sup>55-57</sup>. Además, se estima que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años<sup>58</sup>, por lo que se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado<sup>48,59</sup>.

Estrategias de cribado de CCR basadas en sigmoidoscopia	Criterios
<b>UK<sup>55</sup></b>	Un pólipo distal $\geq 10$ mm Histología tubulovelloso o vellosa Displasia de alto grado $\geq 3$ adenomas CCR $\geq 20$ polipos hiperplásicos por encima del recto distal
<b>SCORE<sup>56</sup></b>	Un pólipo distal $> 5$ mm Histología tubulovelloso o vellosa Displasia de alto grado $\geq 3$ adenomas CCR
<b>NORCCAP<sup>57</sup></b>	Un pólipo distal $\geq 10$ mm Cualquier adenoma CCR

Tabla 2: Criterios de las estrategias de cribado de CCR basadas en la sigmoidoscopia para la derivación a la colonoscopia

Dos recientes ECA realizados en Europa<sup>55,56</sup>, muestran que los individuos sometidos a una sigmoidoscopia presentan una reducción significativa de la incidencia (31-33%) y mortalidad (38-43%) de CCR en comparación con los individuos no

sometidos a esta prueba de cribado, con un beneficio de al menos 10 años de duración. Sin embargo, este beneficio se limita al colon distal, no habiendo reducción en términos de incidencia y mortalidad en el CCR proximal. Sin embargo, otro ECA realizado en Estados Unidos PLCO Cancer Screening Trial<sup>60</sup> muestra además de una reducción significativa de la incidencia y mortalidad de CCR en el colon distal, una reducción de la incidencia a nivel de colon proximal. Por otra parte, un reciente meta-análisis<sup>61</sup> sugiere que el cribado mediante sigmoidoscopia puede reducir el riesgo de muerte CCR en aproximadamente un 28-50% proporcionando una evidencia de grado A para la inclusión de esta exploración en las directrices de cribado de CCR.

La información disponible que compara su eficacia con la SOHi es limitada. Los resultados de la primera ronda de cribado de tres ECA han demostrado que la SOHi y las estrategias basadas en la sigmoidoscopia son similares en lo que respecta a la detección de CCR. Sin embargo, la sigmoidoscopia detecta significativamente más neoplasia avanzada que la SOHi<sup>62-65</sup>. Hasta la fecha, no hay información disponible sobre el rendimiento diagnóstico de ambas estrategias de acuerdo a la ubicación de la neoplasia colónica. Aunque, un reciente estudio que evalúa la estrategia de asociar la SOHi a la sigmoidoscopia, sugiere que, esta asociación permite detectar neoplasia avanzada proximal mejor que cualquiera de las pruebas por separado, con un incremento del 10% en el rendimiento de la detección de neoplasia avanzada<sup>66</sup>.

### **1.3.2.2 Colonoscopia**

La colonoscopia se realiza con un endoscopio que permite examinar la totalidad de la superficie mucosa del colon, desde el orificio apendicular a la línea dentada, con una tasa de éxito del 80-95% de las exploraciones. Los días previos a la

prueba el paciente requiere efectuar una dieta baja en residuos y someterse el día anterior a la exploración a una limpieza anterógrada del colon, con administración de laxantes e ingesta abundante de agua. Por norma general, se debe realizar bajo sedación utilizando fármacos intravenosos y requiere de una exploración minuciosa durante la retirada, que debe durar un mínimo de 6-8 min.

Hasta la fecha, se carecen de ECA que avalúen el efecto de la colonoscopia en la mortalidad por CCR, aunque, estudios de casos y controles poblacionales sugieren que la colonoscopia reduce notablemente el riesgo de CCR<sup>67,68</sup> y su mortalidad<sup>69</sup>. Además, datos recientes muestran que los pacientes con una colonoscopia previa normal presentan menor riesgo de CCR<sup>70,71</sup> y que, el empleo de colonoscopia de cribado se asocia a una reducción del 67% en la incidencia y del 65% en la tasa de mortalidad de CCR. Por otra parte, estudios de cohortes de pacientes con adenomas indican que la polipectomía puede prevenir aproximadamente el 80% de los CCR<sup>13</sup>. Por lo que se recomienda como prueba de primera línea en el cribado de CCR, a pesar de que su aceptación es inferior a la de la sigmoidoscopia y a la de la SOHi<sup>72,73</sup>, lo que influye de forma directa y negativa sobre su coste-beneficio.

La colonoscopia en el contexto de un programa de cribado de CCR presenta connotaciones especiales. En primer lugar, se trata de una exploración realizada en individuos sanos y asintomáticos, bien sea de forma directa o tras un test de SOH positivo o una sigmoidoscopia en la que se han hallado adenomas. Esto hace que su objetivo no sea únicamente diagnóstico, sino principalmente preventivo. Por otra parte, el resultado de la colonoscopia de cribado determinará la frecuencia con la que se deben realizar las posteriores colonoscopias de vigilancia. Todo ello obliga a que la

colonoscopia de cribado se realice siguiendo unos estándares de alta calidad en lo que respecta a la detección de lesiones, dado que los individuos en los que la colonoscopia sea normal serán excluidos temporalmente de los programas de cribado durante un tiempo prolongado, habitualmente de 10 años<sup>74</sup>, con la consiguiente pérdida de oportunidad de prevención de CCR en el caso de que la colonoscopia haya sido subóptima y haya pasado por alto lesiones<sup>75</sup>. Por último, es un procedimiento que expone a pacientes sanos a un riesgo de efectos adversos como infecciones, complicaciones asociadas a la sedación, perforación intestinal y hemorragia (0,9 a 1,8 por cada 1.000 endoscopias realizadas)<sup>45,76</sup> y que presenta una tasa de mortalidad de 0,3 casos por 1.000 exploraciones<sup>77</sup>.

En la actualidad están en marcha varios ECA que evalúan si la colonoscopia es superior a la prueba de SOH en el cribado de CCR. El estudio COLONPREV (NCT00906997), que se lleva a cabo en España, evalúa la eficacia de la colonoscopia en comparación con la prueba de detección de SOHi. El análisis preliminar de la primera ronda de cribado muestra una mayor participación en el grupo de sujetos de SOHi que en los del grupo de colonoscopia, con un número de CCR similares en ambos grupos, pero mayor detección de adenomas en el grupo de colonoscopia<sup>78</sup>.

### **1.3.2.3 Colonografía por tomografía computarizada**

La colonografía por tomografía computarizada (TC) o colonoscopia virtual (figura 7) consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono y su posterior reconstrucción por ordenador en 2 o 3 dimensiones. La prueba requiere de una preparación previa del colon, pero sin

necesidad de sedación. Si el resultado es positivo, es preciso completar el estudio con una colonoscopia, a poder ser el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal<sup>48,74</sup>.

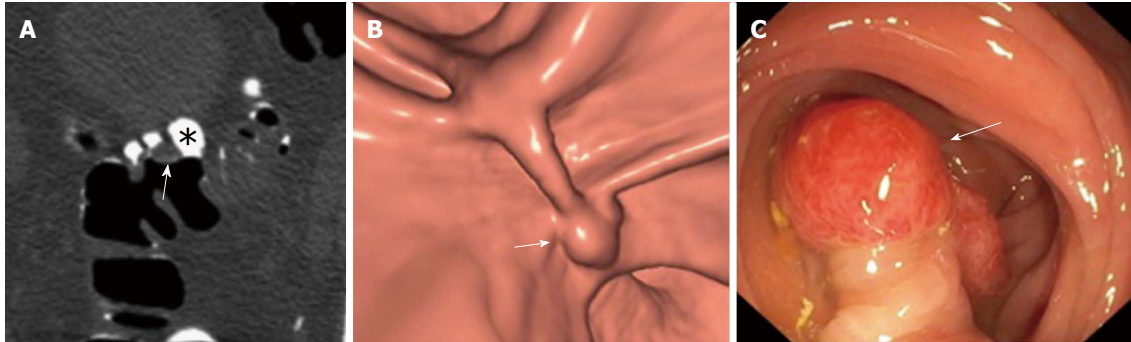


Figura 7: Pólipo pediculado. A) Imagen de corte axial de colono TC en el que se muestra un pólipo con densidad de tejido blando (flecha) parcialmente sumergido por el líquido (\*): B) Pólipo con morfología pediculada en imagen endoluminal limpiada electrónicamente. C) Imagen de colonoscopia del pólipo pediculado previo a su resección endoscópica.

Hasta la fecha no se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonografía TC en términos de incidencia o mortalidad por CCR. Aunque, la eficacia para la detección de adenomas y CCR se ha evaluado en diversos metaanálisis<sup>79-81</sup>, en los que la colonografía TC muestran una baja sensibilidad para los pólipos pequeños, que aumenta con el tamaño del pólipo.

La colonografía TC es una prueba no invasiva y con escasas complicaciones importantes. Un factor a tener en cuenta, es su capacidad en la detección de enfermedad extracolónica en el 4,5-16% de los individuos evaluados, si bien se desconocen sus consecuencias en términos de beneficio potencial, riesgos y costes<sup>82</sup>. En la actualidad, la colonografía TC se recomienda como técnica de elección en caso de SOH positiva en la que la colonoscopia es incompleta o inviable<sup>83</sup>.

## **1.4 Poblaciones de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal**

Mientras que la prevención primaria, pretende atenuar o eliminar los factores implicados en el desarrollo de esta neoplasia. La prevención secundaria contempla programas de cribado atendiendo a cada grupo de banco de riesgo y dirigidos a la detección en individuos asintomáticos de lesiones precancerosas o en una fase inicial de progresión tumoral.

Desde un punto de vista práctico, la probabilidad individual de padecer CCR se divide en riesgo medio, que corresponde a individuos de edad  $\geq 50$  años sin factores de riesgo adicionales y riesgo alto, que corresponde a aquellos individuos con antecedentes personales y/o familiares de adenomas o CCR<sup>84</sup>.

### **1.4.1 Población de riesgo medio**

Lo constituyen los individuos en riesgo de desarrollar CCR en función de la edad ( $\geq 50$  años) y que no tienen otros factores de riesgo asociados ni antecedentes familiares.

Como se ha comprobado, el riesgo de padecer un CCR aumenta ligeramente a partir de los 40 años y de forma brusca a partir de los 50 años, duplicándose posteriormente con cada década<sup>11</sup>. Por otra parte, los pólipos adenomatosos, que representan aproximadamente dos tercios de todos los pólipos de colon y se asocian con un mayor riesgo de CCR, son los más comunes y frecuentes en mayores de 50 años. Además, su capacidad de transformación carcinomatosa aumenta en relación con el tamaño de la lesión, la proporción del componente veloso y la edad<sup>16</sup>.

Las estrategias de cribado que las guías de práctica clínica recomiendan en esta población son: la SOH anual o bienal, la sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años<sup>59,84,85</sup>. En España al igual que el resto de Europa se emplea predominantemente las pruebas de SOH, mientras que la colonoscopia es el método de cribado más utilizado en Estados Unidos. Así mismo, se recomienda aplicar un cribado a nivel poblacional, ya que proporciona mejores resultados que una estrategia de cribado oportunista (a petición del interesado), promueven la participación, mejorando la efectividad y la relación coste-efectiva de la intervención y permite estandarizar los procesos y mantener los circuitos de control de calidad, disminuyendo los potenciales efectos adversos del cribado.

#### **1.4.2 Población de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de cáncer colorrectal**

El CCR es una entidad con un gran componente familiar, aunque sólo una pequeña proporción de ellos (3–5%) corresponde a formas hereditarias con alta penetrancia, como son el Síndrome de Lynch y las distintas poliposis colorrectales (Poliposis Adenomatosa Familiar Clásica y Atenuada, Síndrome de Peutz-Jeghers, Poliposis juvenil, etc.)<sup>86</sup>. El resto de situaciones en las que en el seno de una familia se diagnostican más casos de CCR de lo que correspondería por azar, es decir, existe una agregación familiar, entran dentro de lo que se denomina CCR familiar. Se considera que puede suponer el 30% de los CCR en la población española<sup>5</sup> y se distingue de los síndromes mencionados por no seguir un patrón de herencia tan bien definido.

En los siguientes puntos revisaremos con más detalle las características y evidencias de las principales Síndromes polipósicos, Síndrome de Lynch y sus variantes, así como del CCR familiar.

#### **1.4.2.1 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 MUTYH, o SKT11 en el síndrome de Peutz- Jeghers. Sin embargo, no siempre es posible encontrar estas mutaciones en los individuos afectados. En ocasiones, en los síndromes de poliposis colorrectal aparecen pólipos a otros niveles del tracto digestivo y en muchos de ellos aparecen también neoplasias extraintestinales. La vigilancia y el tratamiento de los individuos afectados y de los familiares a riesgo van dirigidos a disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR así como de otras neoplasias asociadas.

##### **1.4.2.1.1 Poliposis adenomatosa familiar**

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria infrecuente (2.29 a 3.2 casos per 100,000 individuos), que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos (más de 100) y por el desarrollo de CCR prácticamente del 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. La edad media de aparición de adenomas es de 16 años y la de CCR de 39 años. Pueden existir

manifestaciones extracolónicas, entre las que destacan la poliposis gástrica, poliposis duodenal (que es una de las principales causas de mortalidad hoy en día por el riesgo de cáncer de duodeno), los tumores desmoides y la neoplasia de tiroides entre otros<sup>87</sup>.

Se han establecido dos grupos dentro de esta enfermedad en base al número y densidad de pólipos: la forma clásica si existen más de 100 pólipos y la atenuada cuando el número de pólipos se encuentra entre 10-99 pólipos. A parte de presentar menos adenomas que la PAF clásica, la PAF atenuada se caracteriza por la localización proximal de los pólipos y porque el desarrollo de CCR no suele producirse hasta la quinta década de la vida<sup>88</sup>.

La PAF sigue un patrón de herencia autosómica dominante, como resultado de las mutaciones germinales en el gen supresor APC situado en el cromosoma 5, aunque aproximadamente la tercera parte de los casos de PAF no tienen antecedentes familiares y representarían mutaciones de novo. El descubrimiento del defecto genético asociado a la PAF ha permitido englobar dentro de una misma condición genética a síndromes antes considerados como entidades independiente. Además hoy se conoce que, las manifestaciones clínicas de la PAF e incluso el riesgo de cáncer están relacionadas con el lugar de localización de la mutación (relación fenotipo-genotipo), de tal forma, que si la mutación se localiza en los extremos UTR (del inglés untranslated region) del gen o en ciertas zonas del exón 9, el paciente desarrolla una forma atenuada.

#### **1.4.2.1.2 Poliposis asociada al gen MYH**

La poliposis asociada al gen MYH es una entidad de herencia autosómica recesiva debida a la presencia de mutaciones germinales bialélicas en el gen MUTYH,

localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Sus características clínicas suelen ser similares a la PAF atenuada, es decir, los pacientes presentan habitualmente menos de 100 adenomas y las manifestaciones extracólicas son poco frecuentes<sup>89,90</sup>. Además, existe hasta un 30% de casos de CCR en el contexto de la mutación de MUTYH sin poliposis asociada<sup>91</sup>.

#### **1.4.2.1.3 Síndrome de Peutz-Jeghers**

El síndrome de Peutz-Jeghers es una condición autosómica dominante, con una incidencia estimada entre 1 en 50.000 y 1 en 200.000 nacidos vivos. Se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos hamartomatosos distribuidos por todo el tracto gastrointestinal y de una hiperpigmentación mucocutánea muy característica, que está presente en el 95% de los pacientes y que se localiza principalmente en el área perioral y bucal, aunque pueden hallarse en muy diversas localizaciones como cara, codos, dedos, plantas de los pies, periné y, excepcionalmente, en la mucosa gastrointestinal. Se desarrolla como consecuencia de mutaciones en el gen STK11, situado en el cromosoma 19, habiéndose descrito mutaciones de novo en un 50% de los casos<sup>92</sup>.

Los pólipos gastrointestinales se detectan en el 88-100% de los pacientes, aunque el porcentaje varía dependiendo de las localizaciones, siendo muy frecuentes en intestino delgado (96%) y colon (27%) con tamaños entre 1 y 30 mm. Las manifestaciones clínicas, con síntomas relacionados con el crecimiento de los pólipos, son más frecuentes en la tercera década de la vida. Además, se asocia a un alto riesgo de cáncer tanto digestivo como extradigestivo, estableciendo la edad de 43 años como edad media para el diagnóstico de cáncer.

#### **1.4.2.1.4 Poliposis Juvenil**

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante con penetrancia variable y con una incidencia de 1 en 100.000 nacimientos. En su patogenia se han visto implicados diversos genes, entre los que destacan SMAD4 y BMPR1 y en menor grado ENG y PTEN. Suele diagnosticarse durante la infancia y se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. En general, los pólipos presentan un tamaño superior a 2 cm y se distinguen por contener glándulas con dilatación quística y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia. A pesar de que estas lesiones no poseen un potencial intrínseco de malignización, en un elevado porcentaje de casos (10-60%) se asocian a neoplasias gastrointestinales.

#### **1.4.2.1.5 Síndrome de poliposis serrada**

El síndrome de poliposis serrada (SPS) es una entidad de reciente descripción, que se caracteriza por la presencia de múltiples y/o grandes pólipos serrados (con apariencia en “dientes de sierra”), localizados principalmente en colon derecho y con un aumento del riesgo de CCR. Los pólipos serrados se clasifican en pólipos hiperplásicos, adenoma o pólipo serrado sésil (ASS) y adenoma serrado tradicional (AST), considerando como pólipo de riesgo los de localización proximal al sigma, los  $\geq 10$ mm y los que presentan displasia asociada.<sup>93</sup>

De acuerdo a la última revisión de la Organización Mundial de la Salud, el SPS se define como: 1) 5 o más pólipos serrados proximales al colon sigmoide, siendo dos de ellos mayores a 10 mm de diámetro; 2) cualquier número de pólipos serrados proximales al sigma en un sujeto con antecedentes familiares de primer grado de

poliposis serrada o 3) más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo del colon<sup>94</sup>.

Tan sólo el 50% de estos pacientes tienen historia familiar de cáncer de colon y hasta el momento no se ha podido confirmar una base hereditaria, aunque existe una clara evidencia de un componente genético en su etiología. No obstante, con frecuencia se han observado mutaciones de BRAF y fenotipo metilador en estas lesiones, así como, metilación aberrante inclusive en la mucosa normal, lo que sugiere un defecto de regulación epigenético.

#### **1.4.2.2 Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis**

El síndrome de Lynch es la forma más frecuente de CCR hereditario y es responsable del 1-3% de todos los casos de CCR<sup>95,96</sup>. Se caracteriza por la aparición de múltiples generaciones afectadas por CCR a una edad temprana (edad media 45 años), con una preferencia en su localización en el lado derecho. Destaca también la elevada frecuencia de CCR sincrónico y metacrónico por una secuencia adenoma-carcinoma acelerada, así como la asociación a neoplasias extracolónicas (endometrio, estómago, vías urinarias, ovario, intestino delgado, piel, sistema nervioso central)<sup>96,97</sup>.

La causa de este síndrome es una mutación germinal en uno de los llamados genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). De modo que, el mal funcionamiento de este sistema ocasiona la acumulación de errores durante la replicación del ADN, que tienden a ocurrir con mayor frecuencia en las secuencias repetitivas de ADN (microsatélites), donde la ADN-polimerasa es menos fiable.

Los tumores de los pacientes con Síndrome de Lynch presentan unas alteraciones moleculares características, como la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado (detectable por inmunohistoquímica) y la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS), que traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN a consecuencia de la deficiencia en el sistema de reparación<sup>18,95</sup>. Es importante tener en cuenta que hasta un 10-15% de todos los CCR pueden presentar IMS o pérdida de expresión de MLH1/PMS2 debido a la silenciación somática de MLH1 secundaria a la metilación de la región promotora de este gen<sup>98</sup>. Este fenómeno ocurre con frecuencia en pacientes de edad avanzada sin antecedentes familiares de CCR, se asocia a mutaciones somáticas en el gen BRAF y no se trata de una condición hereditaria.

En los últimos años se han descritos dos nuevas situaciones. La primera, denomina Síndrome de Lynch-like, comprende aquellos pacientes en los que detecta IMS o pérdida de MSH2, MSH6, PMS2 aislada o de MLH1 sin hipermetilación pero no se detecta una mutación patogénica asociada. Se caracteriza por presentar un riesgo de desarrollar CCR que se encuentra entre el síndrome de Lynch y el CCR esporádico, con una edad de inicio similar a las del Síndrome de Lynch y por no presentar mayor riesgo de desarrollar neoplasias extracolónicas<sup>99,100</sup>. La segunda situación es la denominada CCR familiar tipo X, que engloba aquellos pacientes que cumplen criterios diagnósticos de Síndrome de Lynch (criterios de Amsterdam I), pero con IMS o inmunohistoquímica negativas. Se caracteriza por presentar un riesgo de CCR 2,3 veces superior a la población general, con una edad de diagnóstico del CCR que suele ser más avanzada que en el síndrome de Lynch y no tener tumores múltiples ni presentar neoplasias extracolónicas<sup>101,102</sup>.

### **1.4.2.3 Cáncer colorrectal familiar**

Es una condición heterogénea en la que se incluye pacientes con evidencia de una agregación familiar, pero que no corresponde a formas hereditarias de alta penetrancia, ni sigue un patrón de herencia tan bien definido como los síndromes conocidos. Además, los mecanismos moleculares subyacentes no han sido establecidos, aunque probablemente en su desarrollo intervienen tanto factores genéticos como ambientales.

La historia familiar es, junto a la edad, el factor de riesgo más importante relacionado con el desarrollo del CCR. Se disponen de tres meta-análisis<sup>103-105</sup> que estiman, a partir de estudios de casos-controles, cohortes prospectivas y retrospectivas, el riesgo de CCR de un individuo en relación a la historia familiar de cáncer e identifica como principales variables asociadas al riesgo de CCR el número de familiares afectados, al grado de parentesco, la edad de diagnóstico del CCR en los familiares y la localización del cáncer. De forma que, el riesgo de desarrollar CCR en individuos con antecedentes familiares se estima que es de un 10-17%<sup>106</sup>, que se incrementa por dos en individuos con un único familiar de primer grado (FPG) afecto<sup>85</sup> y por tres o cuatro en el caso de tener dos o más FPG o si el caso índice es menor de 60 años en el momento del diagnóstico<sup>85,103</sup>. La presencia de familiares de segundo o tercer grado afectados de CCR también se ha visto asociado a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia<sup>107</sup>.

Asimismo, recientemente se ha constatado que el riesgo de desarrollar CCR o adenoma avanzado es hasta tres veces superior si hay un hermano afecto<sup>108,109</sup>, independientemente de la edad al diagnóstico de la enfermedad.

### **1.5. Estrategias de cribado en el cáncer colorrectal familiar**

Diversos estudios prospectivos han demostrado que el cribado endoscópico reduce la incidencia y mortalidad de CCR en individuos con historia familiar de CCR<sup>110,111</sup>. En base a estos estudios, las guías de práctica clínica contemplan medidas de cribado más intensivas que las propuestas para la población de riesgo medio, ya sea por la periodicidad y/o edad de inicio de las mismas<sup>59,84,85</sup>. Recomendando 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. Sin embargo, la evidencia científica respecto al beneficio de la vigilancia es escasa y las recomendaciones de las diferentes instituciones se han establecido por consenso. Dado que hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo y controlado que compare las diferentes estrategias de cribado en esta población.

Como se ha referido previamente, la colonoscopia es el método de cribado utilizado en esta población de riesgo, a pesar de presentar una serie de limitaciones. La primera es que, entre el 20-26% de los adenomas de cualquier tamaño y hasta un 6-12% de lesiones avanzadas pueden pasar desapercibidas. En segundo lugar, es un procedimiento costoso que requiere sedación endovenosa y personal entrenado para su correcta realización. Además otra limitación es que, es una técnica invasiva que no está exenta de complicaciones graves. De hecho, la polipectomía endoscópica se asocia a una tasa de hemorragia post-polipectomía o de perforación intestinal global del 0.26% y 0.04% de los procedimientos<sup>112</sup>, respectivamente, con un aumento considerable del riesgo de complicaciones si el pólipo se localiza en el ciego o tiene >20mm de diámetro<sup>113</sup>. En cuarto lugar, el efecto beneficioso de la colonoscopia para prevenir la

incidencia y mortalidad por CCR es considerablemente menor en las neoplasias localizadas en el colon derecho que en las situadas en el colon izquierdo<sup>114</sup>. Por último, su eficacia como prueba de cribado en FPG de pacientes con CCR está limitada por una escasa adherencia. Como muestran estudios poblacionales realizados en España y Australia en los que tan solo el 38% y 20%, respectivamente, se someten a una colonoscopia de cribado en los períodos recomendados por las guías de práctica clínica<sup>115,116</sup>.

Por otra parte, varios estudios han demostrado que el cribado mediante el test químico de SOH anual o bienal reduce la incidencia y mortalidad por CCR en la población de riesgo medio (personas asintomáticos >50 años de edad, sin historia familiar de la enfermedad)<sup>41</sup>. Asimismo, un estudio multicéntrico español realizado en esta misma población<sup>78</sup>, demostró que el test de SOHi fue mejor aceptado que la colonoscopia con una eficacia similar a la de la colonoscopia para detectar CCR. Estos buenos resultados del test de SOHi en la población de riesgo medio sugieren que podría ser una alternativa a la colonoscopia en la población de riesgo familiar, especialmente si este último consigue aumentar la adherencia al cribado de una forma significativa.

Además, un estudio piloto publicado recientemente en nuestro medio y en el que se compara el SOHi con la colonoscopia en la detección de adenomas avanzados en individuos con antecedentes familiares de CCR, obtiene unos valores de sensibilidad del 83% y especificidad de 91% en la detección de adenomas avanzados con SOHi. Por lo que, para detectar una NA se precisaría realizar 1.9 colonoscopias, lo que supondría una reducción en el número de colonoscopías de cribado de un 80%<sup>117</sup>. Que en términos económicos se traduce en a una importante reducción del coste, de 19.499,6 euros de un

programa de cribado con colonoscopia a 3.518,7 euros si el estudio endoscópico se limita a los individuos con SOHi positiva. Hasta la fecha un único estudio, de reciente publicación, compara la eficacia de ambas técnicas en la detección de NA en individuos con FPG con CCR<sup>118</sup>. En él se compara la realización de una colonoscopia con el cribado mediante SOHi anual durante 3 años, mostrando que la SOHi repetida detecta todos los CCR y demuestra su equivalencia con la colonoscopia para la detección de NA en FPG con CCR. Estos resultados apoyan la idea de que la estrategia basada en SOHi puede ser una alternativa a la colonoscopia en esta población, sobre todo si la adherencia a la SOHi es superior que a la colonoscopia.

En base a la evidencia existente, nos propusimos llevar a cabo un estudio prospectivo de pruebas diagnósticas para evaluar diferentes estrategias de cribado basadas en el test de SOHi en el cribado de CCR familiar: precisión diagnóstica y coste-efectividad. Asimismo, decidimos evaluar si existían diferencias en la precisión diagnóstica de la SOHi entre las cohortes de riesgo medio<sup>119</sup> y familiar. Para finalizar, hemos aprovechado este estudio para comparar la precisión diagnóstica de las estrategias basadas en SOHi y sigmoidoscopia para la detección de la NA proximal al ángulo esplénico.

## *2. HIPÓTESIS*

---



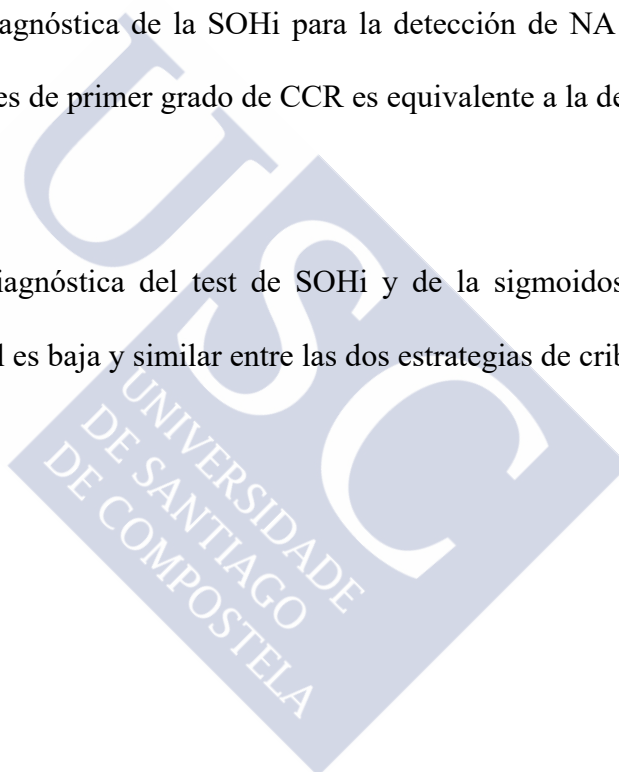


## **2. Hipótesis**

a) La estrategia de realizar un test de SOHi en una única muestra puede ser una prueba coste-efectiva para el cribado de CCR en la población con antecedentes familiares de primer grado de CCR.

b) La precisión diagnóstica de la SOHi para la detección de NA en la cohorte con antecedentes familiares de primer grado de CCR es equivalente a la de la cohorte de riesgo medio.

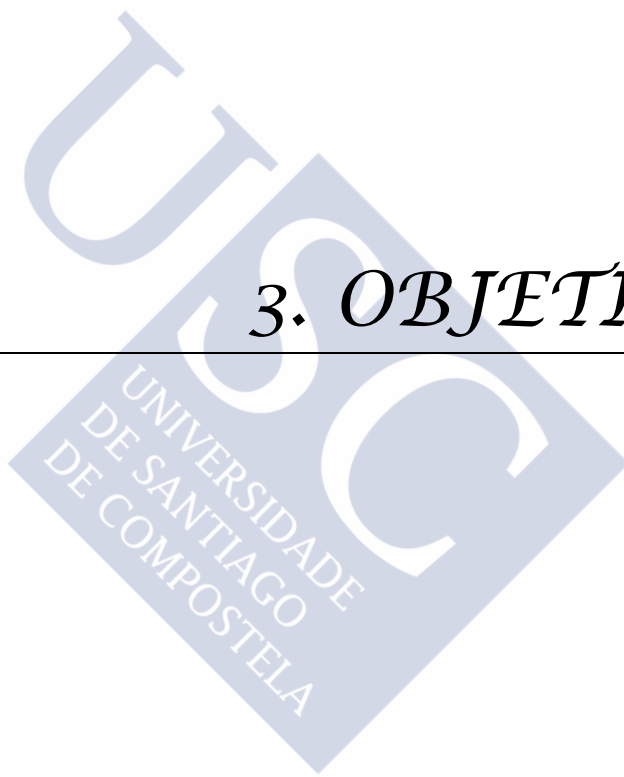
c) La precisión diagnóstica del test de SOHi y de la sigmoidoscopia para la detección de NA proximal es baja y similar entre las dos estrategias de cribado.





### 3. *OBJETIVOS*

---





### 3. Objetivos

a) Evaluar el rendimiento diagnóstico de la SOHi para la detección de CCR y neoplasia avanzada en individuos con familiares de primer grado de CCR, determinar la estrategia con mayor precisión diagnóstica (una o dos muestras y el punto de corte óptimo) y más coste efectiva.

Artículo 1: *Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. International Journal of Cancer 2014; 134: 367–375.*

b) Comparar la precisión diagnóstica de la SOHi para detectar neoplasia avanzada en el cribado de individuos con familiares de primer grado de CCR y de riesgo medio.

Artículo 2: *Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average and familial-risk colorectal cancer screening. United European Gastroenterology Journal. 2014;2 : 522-9.*

c) Comparar la precisión diagnóstica de la sigmoidoscopia simulada y la SOHi para la detección de neoplasia avanzada en colon derecho.

Artículo 3: *Diagnostic performance of fecal immunochemical test and sigmoidoscopy for advanced right-sided colorectal neoplasms. Digestive Disease Science 2015; 60:1424-32.*



## *4. METODOLOGIA Y RESULTADOS*

---





## 4. Metodología y resultados

### **Artículo 1:**



## **Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening**

Inés Castro<sup>1</sup>, Joaquín Cubiella<sup>1</sup>, Concepción Rivera<sup>1</sup>, Carmen González-Mao<sup>2</sup>, Pablo Vega<sup>1</sup>, Santiago Soto<sup>1</sup>, Vicent Hernandez<sup>3</sup>, Felipe Iglesias<sup>3</sup>, María Teresa Alves<sup>4</sup>, Luis Bujanda<sup>5</sup> and Javier Fernández-Seara<sup>1</sup>

(Int. J. Cancer 2014; 134, 367-375)

*Factor impacto: 5,085*

*Primer cuartil del Journal Citations Report.*

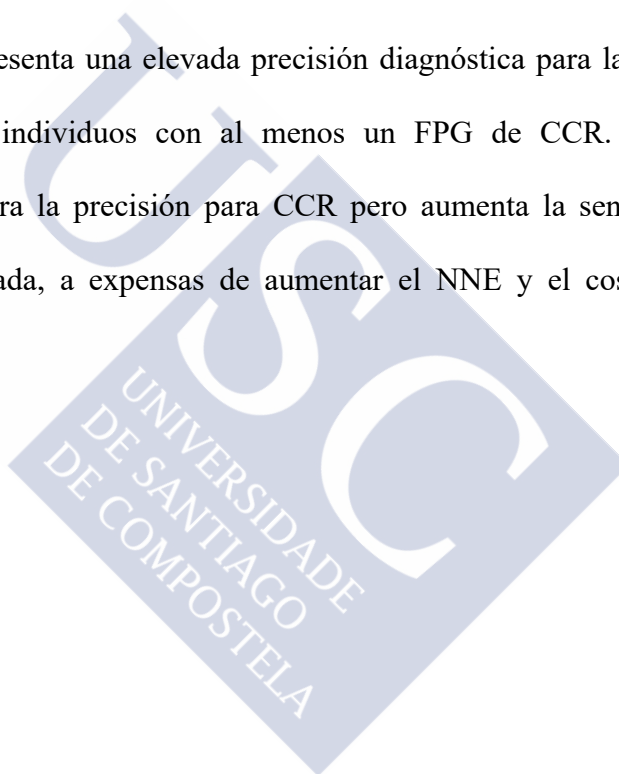
**Objetivo:** Definir la precisión diagnóstica de SOHi para la detección de CCR y neoplasia avanzada en la población con un familiar de primer grado (FPG) con CCR y la estrategia con más coste-beneficio.

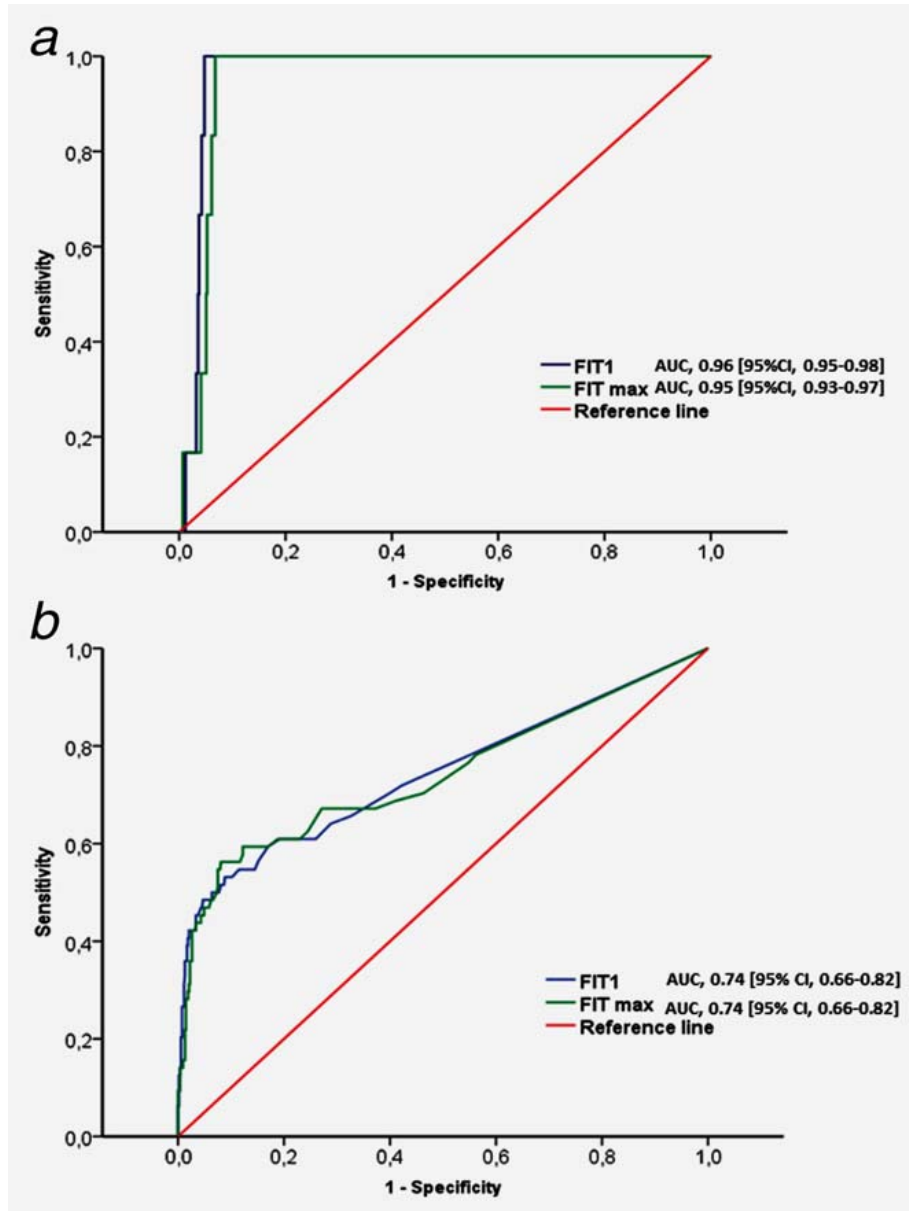
**Métodos:** Estudio multicéntrico, prospectivo, ciego de pruebas diagnósticas, en el que incluimos 595 individuos asintomáticos, entre 18 y 80 años, con al menos un FPG con CCR remitidos para colonoscopia de cribado. Recogimos dos muestras de heces previo al estudio endoscópico. Analizamos la Hb fecal en la primera muestra (SOHi1) y el máximo de las 2 muestras (SOHimax).

**Resultados:** La colonoscopia identificó CCR en 6 pacientes y neoplasia avanzada en 64. El punto de corte óptimo para CCR fue 115 ng/ml, con una sensibilidad de 100%

(95%IC, 51.68-98.45) y especificidad de 95.25% (IC95%, 93.12-96.76) y 93.21% (90.79-95.05) para SOHi1 y SOHimax respectivamente. La sensibilidad de SOHi1 y SOHimax, a ese punto, para neoplasia avanzada es de 39.06% (IC95%, 27.36-52.08) y 43.75% (IC95%, 31.58-56.67); con una especificidad de 98.31%(IC95%, 96.69-99.17) y 96.61%(IC95%, 45.39-74.54). El número necesario de endoscopias (NNE) para detectar un CCR, SOHi1 y SOHimax (115ng/ml), es de 5.67 y 7.67 con un coste un 89.36% y 84.08% inferior al coste del cribado directo con colonoscopia (9998.33 €).

**Conclusión:** La SOHi presenta una elevada precisión diagnóstica para la detección de CCR en el cribado de individuos con al menos un FPG de CCR. Realizar dos determinaciones no mejora la precisión para CCR pero aumenta la sensibilidad para detectar neoplasia avanzada, a expensas de aumentar el NNE y el coste por lesión detectada.





**Figure 1.** Receiver-operating characteristics curves and area under the curve of fecal immunochemical test for colorectal cancer (a) and advanced neoplasia (b). <sup>1</sup>Advanced neoplasia: advanced adenomas (adenoma > 1 cm in size, with high-grade dysplasia, or with villous component > 25%) or colorectal cancer. AUC: area under the curve; 95% CI: 95% confidence interval. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

Table 3. Performance characteristics of FIT1 and FITmax for colorectal cancer detection at different positive thresholds

Hemoglobin concentration (ng/ml)	FIT strategy	Individuals with a positive result <sup>1</sup>	Sensitivity <sup>2</sup>	Specificity <sup>2</sup>	Positive predictive value <sup>2</sup>	Negative predictive value <sup>2</sup>	Positive likelihood ratio <sup>2</sup>	Negative likelihood ratio <sup>2</sup>
50	FIT <sup>3</sup>	53 (8.90%)	100 (51.68-98.45)	92.02 (89.46-94.02)	11.32 (4.69-23.72)	100 (99.12-99.98)	12.53 (9.53-16.49)	-
	FITmax <sup>4</sup>	71 (11.93%)	100 (51.68-98.45)	88.96 (86.08-91.32)	8.45 (3.48-18.11)	100 (99.09-99.98)	9.06 (7.20-11.40)	-
75	FIT <sup>3</sup>	44 (7.39%)	100 (51.68-98.45)	93.55 (91.17-95.34)	13.64 (5.67-28.05)	100 (99.14-99.98)	15.50 (11.40-21.08)	-
	FITmax <sup>4</sup>	61 (10.25%)	100 (51.68-98.45)	90.66 (87.95-92.83)	9.84 (4.06-20.85)	100 (99.11-99.98)	10.71 (8.33-13.77)	-
100	FIT <sup>3</sup>	37 (6.21%)	100 (51.68-98.45)	94.74 (92.53-96.34)	16.22 (6.77-32.68)	100 (99.15-99.98)	19 (13.49-26.76)	-
	FITmax <sup>4</sup>	51 (8.57%)	100 (51.68-98.45)	92.36 (89.83-94.31)	11.76 (4.87-24.56)	100 (99.13-99.98)	13.09 (9.88-17.33)	-
115	FIT <sup>3</sup>	34 (5.71%)	100 (51.68-98.45)	95.25 (93.12-96.76)	17.65 (7.39-35.17)	100 (99.15-99.98)	21.04 (14.65-30.20)	-
	FITmax <sup>4</sup>	46 (7.73%)	100 (51.68-98.45)	93.21 (90.79-95.05)	13.04 (5.42-26.95)	100 (99.13-99.98)	14.73 (10.92-19.86)	-
150	FIT <sup>3</sup>	31 (5.21%)	83.33 (36.48-99.12)	95.59 (93.51-97.04)	16.13 (6.09-34.47)	99.82 (98.86-99.99)	18.88 (11.24-31.72)	0.17 (0.03-1.04)
	FITmax <sup>4</sup>	42 (7.05%)	83.33 (36.48-99.12)	93.72 (91.36-95.48)	11.90 (4.47-26.43)	99.82 (98.83-99.99)	13.27 (8.25-21.33)	0.18 (0.03-1.06)
200	FIT <sup>3</sup>	29 (4.87%)	66.67 (24.11-94.00)	95.76 (93.71-97.18)	13.79 (4.51-32.57)	99.65 (98.59-99.94)	15.71 (7.93-31.11)	0.35 (0.11-1.08)
	FITmax <sup>4</sup>	39 (6.55%)	66.67 (24.11-94.00)	94.06 (91.75-95.77)	10.26 (3.34-25.16)	99.64 (98.56-99.94)	11.22 (5.85-21.50)	0.35 (0.11-1.10)

<sup>1</sup>Values are expressed as absolute numbers and percentage.

<sup>2</sup>Values are expressed as percentage and its 95% confidence interval.

<sup>3</sup>Fecal hemoglobin concentration in the first sample.

<sup>4</sup>Higher fecal hemoglobin concentration of the two samples.

Abbreviation: FIT: fecal immunochemical test.

Table 4. Performance characteristics of FIT1 and FITmax for advanced neoplasia<sup>1</sup> detection at different thresholds<sup>1</sup>

Hemoglobin concentration (ng/ml)	FIT strategy	Individuals with a positive result <sup>2</sup>	Sensitivity <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	Specificity <sup>3</sup>	p <sup>5</sup>	Positive predictive value <sup>3</sup>	Negative predictive value <sup>3</sup>	Positive likelihood ratio <sup>3</sup>	Negative likelihood ratio <sup>3</sup>
50	FIT1 <sup>6</sup>	53 (8.90%)	46.88 (34.45–59.67)	0.06	95.67 (93.47–97.17)	<0.001	56.60 (42.36–69.90)	93.73 (91.26–95.55)	10.82 (6.71–17.44)	0.56 (0.44–0.70)
	FITmax <sup>7</sup>	71 (11.93%)	50 (37.37–62.63)	0.12	92.66 (90.01–94.66)	<0.001	45.07 (33.40–57.28)	93.89 (91.40–95.72)	6.81 (4.61–10.04)	0.54 (0.42–0.69)
75	FIT1 <sup>6</sup>	44 (7.39%)	42.19 (30.16–55.15)	0.5	96.80 (94.82–98.06)	0.008	61.36 (45.51–75.25)	93.28 (90.78–95.17)	13.18 (7.61–22.81)	0.60 (0.48–0.74)
	FITmax <sup>7</sup>	61 (10.25%)	46.88 (34.45–59.67)	0.5	94.16 (91.72–95.94)	<0.001	49.18 (36.29–62.17)	93.63 (91.13–95.49)	8.03 (5.22–12.34)	0.56 (0.45–0.71)
100	FIT1 <sup>6</sup>	37 (6.21%)	40.63 (28.75–53.62)	1	97.93 (96.21–98.91)	0.5	70.27 (52.83–83.56)	93.19 (90.69–95.08)	19.61 (10.18–37.77)	0.61 (0.49–0.74)
	FITmax <sup>7</sup>	51 (8.57%)	43.75 (31.58–56.67)	1	95.67 (93.47–97.17)	0.63	54.90 (40.45)	93.38 (90.87–95.26)	10.10 (6.21–16.43)	0.59 (0.47–0.73)
115	FIT1 <sup>6</sup>	34 (5.71%)	39.06 (27.36–52.08)		98.31 (96.69–99.17)		73.53 (55.35–86.49)	93.05 (90.54–94.95)	23.05 (11.26–47.18)	0.62 (0.51–0.75)
	FITmax <sup>7</sup>	46 (7.73%)	43.75 (31.58–56.67)		96.61 (94.39–97.54)		60.87 (45.39–74.54)	93.44 (90.95–95.30)	12.91 (7.58–21.98)	0.58 (0.47–0.72)
150	FIT1 <sup>6</sup>	31 (5.21%)	35.94 (26.93–47.39)	0.5	98.49 (96.93–99.30)	1	74.19 (55.07–87.46)	92.73 (90.19–94.67)	23.85 (11.14–51.08)	0.64 (0.54–0.78)
	FITmax <sup>7</sup>	42 (7.05%)	42.19 (30.16–55.15)	1	97.18 (95.28–98.35)	0.25	64.29 (47.99–78.00)	93.31 (90.81–95.18)	14.93 (8.40–26.55)	0.59 (0.48–0.73)
200	FIT1 <sup>6</sup>	29 (4.87%)	34.38 (23.25–47.39)	0.25	98.72 (97.27–99.44)	0.5	75.86 (56.07–88.98)	92.81 (90.32–94.71)	26.96 (11.99–60.61)	0.66 (0.56–0.79)
	FITmax <sup>7</sup>	39 (6.55%)	39.06 (27.36–52.08)	0.25	97.36 (95.51–98.49)	0.12	64.10 (47.15–78.32)	92.99 (90.45–94.90)	14.82 (8.13–27.01)	0.63 (0.51–0.76)

<sup>1</sup>Advanced neoplasia: advanced adenomas (adenoma > 1 cm in size, with high-grade dysplasia, or with villous component > 25%) or colorectal cancer.

<sup>2</sup>Values are expressed as absolute numbers and percentage.

<sup>3</sup>Values are expressed as percentage and its 95% confidence interval.

<sup>4</sup>Significance of the sensitivity differences when compared to the optimal cutoff point in McNemar test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant.

<sup>5</sup>Significance of the specificity differences when compared to the optimal cutoff point in McNemar test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant.

<sup>6</sup>Fecal hemoglobin concentration in the first sample.

<sup>7</sup>Higher fecal hemoglobin concentration of the two samples.

Abbreviation: FIT: fecal immunochemical test.

Table 5. Number of colonoscopies needed to detect one lesion and cost per lesion (€) according to positivity threshold and FIT testing strategy

Lesion	Positivity threshold (ng/ml)	Number need to scope		Cost per lesion detected (€)		Cost increment (%)
		FIT1	FITmax	FIT1	FITmax	
CRC	0	99.17		9998.33		
	50	8.83	11.83	1390.67	2034.67	46.30
	75	7.33	10.17	1239.00	1859.67	50.09
	100	6.17	8.33	1134.00	1684.67	48.55
	115	5.67	7.67	1064.00	1591.33	49.56
	150	6.20	8.40	1206.80	1825.60	51.27
	200	7.00	9.75	1421.00	2177.00	53.20
Advanced neoplasia <sup>1</sup>	0	9.60		967.58		
	50	1.83	2.29	287.72	393.81	36.87
	75	1.63	2.03	275.33	371.93	35.08
	100	1.42	1.79	267.69	361.00	34.85
	115	1.36	1.64	255.36	341.00	33.53
	150	1.35	1.56	262.35	338.07	28.86
	200	1.33	1.63	270.67	362.83	34.04

<sup>1</sup>Advanced neoplasia: advanced adenomas (adenoma > 1 cm in size, with high-grade dysplasia, or with villous component > 25%) or colorectal cancer.

Abbreviations: FIT: fecal immunochemical test; CRC: colorectal cancer.

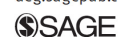


Artículo 2:

Original Article

**Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average- and familial-risk colorectal cancer screening**

United European Gastroenterology Journal  
2014, Vol. 2(6) 522-529  
© Author(s) 2014  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2050640614553285  
ueg.sagepub.com



Joaquín Cubiella<sup>1</sup>, Inés Castro<sup>1</sup>, Vicent Hernandez<sup>2,3</sup>,  
Carmen González-Mao<sup>3,4</sup>, Concepción Rivera<sup>1</sup>, Felipe Iglesias<sup>2</sup>,  
María Teresa Alves<sup>5</sup>, Lucía Cid<sup>2,3</sup>, Santiago Soto<sup>1</sup>, Luisa De-Castro<sup>2,3</sup>,  
Pablo Vega<sup>1</sup>, Jose Antonio Hermo<sup>2,3</sup>, Ramiro Macenlle<sup>1</sup>, Alfonso Martínez<sup>2,3</sup>,  
Pamela Estevez<sup>2,3</sup>, Estela Cid<sup>1</sup>, Marta Herrerros-Villanueva<sup>6</sup>, Isabel Portillo<sup>7</sup>,  
Luis Bujanda<sup>7</sup> and Javier Fernández-Seara<sup>1</sup> on behalf of the COLONPREV  
study investigators

Factor impacto: 2.080

Tercer cuartil del Journal Citations Report

**Objetivo:** Investigar si la precisión diagnóstica SOHi para neoplasia avanzada difiere entre los pacientes de riesgo medio y riesgo familiar (con un FPG afecto).

**Métodos:** Se incluyeron 1.317 participantes (595 con antecedentes FPG de CCR) que recogieron una muestra de heces antes de realizar una colonoscopia como prueba de cribado de CCR. Se evaluó la precisión diagnóstica de la SOHi para neoplasia avanzada con la prueba de Chi-cuadrado a un punto de corte de 20 µg/gr de Hb en heces. Por último, se determinaron las variables que se relacionaron de forma independiente a la neoplasia avanzada.

**Resultados:** Se encontró neoplasia avanzada en 151 (11.5%) pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la precisión global para la detección de neoplasia avanzada (88.4%, 91.7%;  $p = 0.051$ ). Al punto de corte establecido, las diferencias de sensibilidad (31.1%, 40.6%;  $p = 0.2$ ) y especificidad (96.5%, 97.3%;  $p = 0.1$ ) de la SOHi no fueron estadísticamente significativas. Por último, las variables que se asociaron de manera independiente con el diagnóstico de neoplasia avanzada fueron el sexo (masculino) (Odds Ratio (OR) 2.1, 95% intervalo de confianza (IC) 1.4-3.1), la edad (50-65, >65 años) (OR 2.1, 95% IC: 1.1 a 4.3; OR 2.7, 95%IC 1.2-6.1), colonoscopia previa (OR 0.4, 95% IC 0.2-0.9) y SOHi  $\geq 20\mu\text{g/g}$  heces (OR 17.7, 95%IC 10.8-29.1).

**Conclusión:** La precisión diagnóstica de la SOHi para la detección de neoplasia avanzada es equivalente en las cohortes de cribado de riesgo medio y riesgo familiar.

**Table 1.** Baseline characteristics of cohorts included in the study

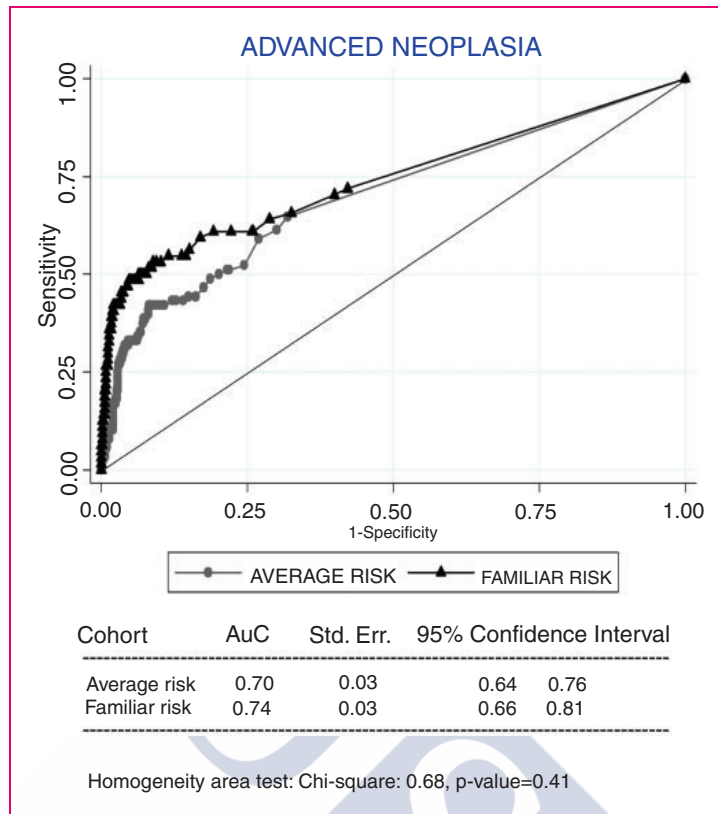
Characteristics of the cohorts <sup>a</sup>	Average risk (n = 722)	Familial risk (n = 595)	p value
Age (years)	56.9 (6.9)	54.5 (15)	0.008
Sex (female)	356 (49.3%)	350 (58.8%)	<0.001
Number of FDR	0	1 (0)	<0.001
Age of youngest FDR (years)	-	65 (17)	
Hospital			
Ourense	198 (27.4%)	553 (92.9%)	<0.001
Vigo	442 (61.2%)	40 (6.7%)	
San Sebastian	82 (11.4%)	2 (0.3%)	
Previous colonoscopy (yes)	47 (6.4%)	121 (20.3%)	<0.001
Bowel cleansing (adequate)	596 (82.5%)	512 (86.1%)	0.09
Complete colonoscopy (yes)	706 (97.8%)	579 (97.3%)	0.5
Colorectal cancer (yes)	3 (0.4%)	6 (1%)	0.3
Adenoma $\geq 10$ mm (yes)	65 (9%)	53 (8.9%)	0.4
Villous histology (yes)	26 (3.6%)	29 (4.9%)	0.4
High-grade dysplasia (yes)	33 (4.6%)	22 (3.7%)	0.3
Adenoma morphology			
Pedunculated (yes)	90 (12.5%)	61 (11.3%)	0.2
Sessile (yes)	158 (21.9%)	124 (20.8%)	0.5
Flat (yes)	80 (11.1%)	66 (11.1%)	0.5
Advanced adenoma (yes) <sup>b</sup>	84 (11.6%)	58 (9.7%)	0.3
Advanced neoplasia (yes) <sup>c</sup>	87 (12%)	64 (10.8%)	0.4
Non-advanced adenoma (yes)	187 (25.9%)	144 (24.2%)	0.3
Any neoplasia (yes)	274 (37.9%)	208 (34.9%)	0.3

Qualitative variables are expressed as absolute numbers and percentage. Quantitative variables are expressed as median and interquartile range. Differences between qualitative variables were analyzed with Chi-square test. Differences between quantitative variables were analyzed with Mann-Whitney *U* test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant. <sup>a</sup>Individuals were classified according to the most advanced lesion. <sup>b</sup>Advanced adenoma: adenoma  $> 1$  cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component ( $> 20\%$ ). <sup>c</sup>Advanced neoplasia: advanced adenoma or cancer. FDR: first-degree relative.

**Table 2.** Hemoglobin fecal concentration ( $\mu\text{g}$  hemoglobin/g of feces) in average and familial risk cohorts according to the colorectal lesion found on colonoscopy

Colorectal lesion <sup>a</sup>	Average risk (n = 722)	Familial risk (n = 595)	p value
Colorectal cancer	404.4 (210.4)	558 (104)	0.2
Advanced adenoma <sup>b</sup>	1.2 (40.2)	2.3 (92)	0.3
Advanced neoplasia <sup>c</sup>	1.5 (50)	4.1 (88.4)	0.2
Non advanced adenoma	0 (1)	0 (1.6)	0.2
Any neoplasia	0 (2.6)	0.4 (3.6)	0.1

Quantitative variables are expressed as median and interquartile range. Differences between average and familial risk cohorts were analyzed with Mann-Whitney *U* test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant. <sup>a</sup>Individuals were classified according to the most advanced lesion. <sup>b</sup>Advanced adenoma: adenoma  $> 1$  cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component ( $> 20\%$ ). <sup>c</sup>Advanced neoplasia: advanced adenoma or cancer.



**Figure 2.** Receiver-operating characteristics (ROC) curves of fecal immunochemical test in average-risk and familiar-risk cohorts for the detection of advanced neoplasia. The areas under the curve (AUC) of the ROC curves are compared with the homogeneity area test. Std.Err: standard error.

**Table 3.** Diagnostic performance of fecal immunochemical test at a fecal hemoglobin concentration  $\geq 20 \mu\text{g/g}$  for advanced neoplasia detection

Diagnostic performance	Average risk (n = 722)	Familial risk (n = 595)
Sensitivity (%) (95% CI)	31.11 (21-41.23)	40.63 (27.81-53.44)
Specificity (%) (95% CI)	96.52 (95.01-98.03)	97.93 (96.62-99.23)
Overall accuracy (%) (95% CI)	88.37 (85.96-90.77)	91.76 (89.47-94.06)
Positive PV (%) (95% CI)	56 (41.24-70.76)	70.27 (54.19-86.35)
Negative PV (%) (95% CI)	90.77 (88.51-93.04)	93.2 (91.01-95.37)
Positive LR (95% CI)	8.94 (5.35-14.93)	19.61 (10.18-37.77)
Negative LR (95% CI)	0.71 (0.62-0.82)	0.61 (0.49-0.74)

95% CI: 95% confidence interval; PV: predictive value; LR: likelihood ratio.

### Artículo 3:

Dig Dis Sci (2015) 60:1424–1432  
DOI 10.1007/s10620-014-3434-6



ORIGINAL ARTICLE

## Diagnostic Performance of Fecal Immunochemical Test and Sigmoidoscopy for Advanced Right-Sided Colorectal Neoplasms

Inés Castro · Pamela Estevez · Joaquín Cubiella · Vicent Hernandez · Carmen González-Mao · Concepción Rivera · Felipe Iglesias · Lucía Cid · Santiago Soto · Luisa de-Castro · Pablo Vega · Jose Antonio Hermo · Ramiro Macenlle · Alfonso Martínez · Estela Cid · Inés Gil · Mikel Larzabal · Luis Bujanda · Antoni Castells · the COLONPREV study investigators

*Factor impacto: 2.613*

*Tercer cuartil del Journal Citations Report*

**Objetivo:** Comparar precisión diagnóstica de la SOHi y la sigmoidoscopia simulada en la detección de neoplasia avanzada del lado derecho

**Métodos:** Se analizaron 1.292 individuos sometidos a una colonoscopia completa de cribado y con una determinación de SOHi previa a la colonoscopia. Se simuló la rentabilidad diagnóstica de la sigmoidoscopia y la “estrategia híbrida” (sigmoidoscopia o concentración de hemoglobina fecal  $\geq 20$   $\mu\text{g/g}$ ) de acuerdo a los criterios de la UK Flexible Sigmoidoscopy, Screening for Colon Rectum (SCORE) y Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) para completar el examen del colon. Se comparó la sensibilidad y la especificidad de ambas estrategias y de la “estrategia híbrida” para la detección de neoplasia avanzada del lado derecho con la prueba de McNemar.

**Resultados:** Se detectó neoplasia avanzada en el lado derecho en 47 sujetos (3,6%). 6.6% presentaron una concentración de hemoglobina fecal  $\geq 20$   $\mu\text{g/g}$  y 10.1, 12.7 y 23.5% cumplieron los criterios UK, SCORE, y NORCCAP respectivamente. La SOHi fue estadísticamente más específica que las estrategias basadas en la sigmoidoscopia (93,8%, UK 90,3%, SCORE 87,7%, NORCCAP 77,8%;  $p < 0,001$ ). En contraste, la sensibilidad de la SOHi (17%) para neoplasia avanzada del lado derecho no fue estadísticamente diferente a la de UK (21,3%;  $p = 0,7$ ) o SCORE (23,4;  $p = 0,5$ ), aunque era inferior que la estrategia NORCCAP (42,5 %;  $p < 0,001$ ). Asociar SOHi a la sigmoidoscopia incrementa el número de positivos (8,5 a 25,7%), la sensibilidad (10-30%) y reduce significativamente la especificidad para la detección de neoplasia avanzada del lado derecho ( $p < 0,001$ )

**Conclusión:** El rendimiento diagnóstico de la SOHi y sigmoidoscopia para la detección de neoplasia avanzada del lado derecho son bajos. La SOHi es más específico que la sigmoidoscopia, pero menos sensible de acuerdo con criterios NORCCAP.

**Table 2** Diagnostic performance of FIT and simulated sigmoidoscopy strategies for advanced right-sided neoplasia

Strategy	Positive result <sup>b</sup>	$p^c$	Sensitivity <sup>b</sup>	$p^d$	Specificity <sup>b</sup>	$p^e$	Positive predictive value <sup>b</sup>	Negative predictive value <sup>b</sup>	Diagnostic odds ratio <sup>f</sup>
FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$	6.6 (5–7.9)		17 (8.1–31.3)		93.8 (92.3–95)		9.4 (4.4–18.2)	96.8 (95.5–97.7)	3.1 (1.4–6.88)
UK <sup>a</sup>	10.1 (8.4–11.7)	<0.001	21.3 (11.2–36.1)	0.7	90.3 (88.5–92)	<0.001	7.7 (4–14.1)	96.8 (95.6–97.7)	2.5 (1.2–5.2)
SCORE <sup>a</sup>	12.7 (10.8–14.5)	<0.001	23.4 (12.8–38.4)	0.5	87.7 (85.7–89.4)	<0.001	6.7 (3.6–12)	96.8 (95.6–97.7)	2.2 (1.1–4.4)
NORCCAP <sup>a</sup>	23.5 (21.2–25.8)	<0.001	42.5 (28.6–57.7)	<0.001	77.8 (74.7–79.5)	0.004	6.6 (4.2–10.1)	97.3 (96–98.1)	2.5 (1.4–4.5)

FIT, fecal immunochemical test; UK, UK flexible sigmoidoscopy trial [5]; SCORE, SCORE trial [14]; NORCCAP, NORCCAP trial [27]

Advanced neoplasia: advanced adenoma (adenoma  $\geq 1$  cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component) or cancer

<sup>a</sup> Rectum and sigmoid colon were considered for sigmoidoscopy simulation

<sup>b</sup> Values are expressed as percentages and its 95 % confidence interval

<sup>c</sup> Significance of the positive ratio differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>d</sup> Significance of the sensitivity differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>e</sup> Significance of the specificity differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>f</sup> Values are expressed as absolute numbers and its 95 % confidence interval

**Table 3** Diagnostic performance of simulated sigmoidoscopy and “hybrid strategy” for advanced right-sided neoplasia

	UK criteria <sup>a</sup>		SCORE criteria <sup>a</sup>		NORCCAP criteria <sup>a</sup>	
	Sigmoidoscopy alone	Sigmoidoscopy or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$	Sigmoidoscopy alone	Sigmoidoscopy or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$	Sigmoidoscopy alone	Sigmoidoscopy or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$
Positive result <sup>b</sup>	10.1 (8.4–11.7)	12.7 (10.8–14.5)	12.7 (10.8–14.5)	15.3 (13.2–17.2)	23.5 (21.2–25.8)	25.5 (23–27.8)
$p^c$	0.02		0.02		<0.001	
Sensitivity <sup>b</sup>	21.3 (11.2–36.1)	27.7 (16.1–42.9)	23.4 (12.8–38.4)	29.8 (17.8–45.1)	42.5 (28.6–57.7)	46.8 (32.4–61.8)
$p^d$	0.5		0.2		0.2	
Specificity <sup>b</sup>	90.4 (88.5–92)	87.9 (85.9–89.6)	87.7 (85.7–89.4)	85.3 (83.2–87.2)	77.2 (74.7–79.5)	75.3 (72.9–77.7)
$p^e$	<0.001		<0.001		<0.001	
Positive predictive value <sup>b</sup>	7.7 (4–14.1)	7.9 (4.5–13.4)	6.7 (3.6–12)	7.1 (4.1–11.9)	6.6 (4.2–10.1)	6.7 (4.3–10.1)
Negative predictive value <sup>b</sup>	96.8 (95.6–97.7)	97 (95.8–97.9)	96.8 (95.6–97.7)	97 (95.7–97.9)	97.3 (96–98.1)	97.4 (96.1–98.3)
Diagnostic odds ratio <sup>f</sup>	2.5 (1.2–5.2)	2.8 (1.4–5.4)	2.2 (1.1–4.4)	2.4 (1.3–4.7)	2.5 (1.4–4.5)	2.7 (1.5–4.8)

FIT, fecal immunochemical test; UK, UK flexible sigmoidoscopy trial [5]; SCORE, SCORE trial [14]; NORCCAP, NORCCAP trial [27]

Advanced neoplasia: advanced adenoma (adenoma  $\geq 1$  cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component) or cancer

<sup>a</sup> Rectum and sigmoid colon were considered for sigmoidoscopy simulation

<sup>b</sup> Values are expressed as percentages and its 95 % confidence interval

<sup>c</sup> Significance of the positive ratio differences when compared with sigmoidoscopy alone in McNemar’s test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>d</sup> Significance of the sensitivity differences when compared with sigmoidoscopy alone in McNemar’s test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>e</sup> Significance of the specificity differences when compared with sigmoidoscopy alone in McNemar’s test. Differences with  $p < 0.05$  are considered statistically significant

<sup>f</sup> Values are expressed as absolute numbers and its 95 % confidence interval

**Table 4** Number of individuals needed to refer for colonoscopy to detect one advanced colorectal neoplasm in simulated sigmoidoscopy and fecal immunochemical test-based screening strategies

Number needed to refer for colonoscopy			
	Advanced neoplasm <sup>b</sup>	Left-sided advanced neoplasm <sup>b</sup>	Right-sided advanced neoplasm <sup>b</sup>
FIT $\geq 100$ ng/ml	1.6 (1.4–2)	1.7 (1.5–2.1)	10.6 (5.5–22.7)
UK criteria <sup>a</sup>	1.2 (1.1–1.4)	1.2 (1.1–1.4)	13 (7.1–25)
UK criteria or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$ <sup>a</sup>	1.5 (1.3–1.6)	1.5 (1.4–1.7)	12.6 (7.4–22.4)
SCORE criteria <sup>a</sup>	1.5 (1.4–1.7)	1.6 (1.4–1.8)	14.9 (8.3–27.8)
SCORE criteria or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$ <sup>a</sup>	1.7 (1.5–2)	1.8 (1.6–2.1)	14.1 (8.4–24.4)
NORCCAP criteria <sup>a</sup>	2.6 (2.3–3)	2.9 (2.5–3.4)	15.2 (9.9–23.8)
NORCCAP criteria or FIT $\geq 20$ $\mu\text{g/g}$ <sup>a</sup>	2.7 (2.3–3.1)	3 (2.6–3.6)	14.9 (9.9–23.2)
Direct colonoscopy	8.4 (7.3–9.8)	11.2 (9.4–13.4)	27.7 (20.6–36.8)

FIT, fecal immunochemical test; UK, UK flexible sigmoidoscopy trial [5]; SCORE, SCORE trial [14]; NORCCAP, NORCCAP trial [27]

Advanced neoplasia: advanced adenoma (adenoma  $\geq 1$  cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component) or cancer

<sup>a</sup> Rectum and sigmoid colon were considered for sigmoidoscopy simulation

<sup>b</sup> Values are expressed as absolute numbers and its 95 % confidence interval

## 5. *DISCUSIÓN*

---





## **5. Discusión**

A lo largo de nuestro proyecto de investigación hemos conseguido, en primer lugar, determinar que la SOHi tiene una elevada precisión diagnóstica para la detección de CCR en el contexto de cribado por antecedentes familiares de CCR siendo el punto de corte óptimo 115ng/ml (23µg/ml) y que realizar dos determinaciones no incrementa la precisión diagnóstica y se asocia a un incremento del número de pacientes necesarios para endoscopiar y el coste por lesión detectada. En una segunda fase del proyecto hemos conseguido demostrar que la rentabilidad diagnóstica de la SOHi para detectar NA en el cribado de CCR es equivalente en la cohorte de riesgo familiar y riesgo medio. Finalmente, hemos podido establecer que la rentabilidad diagnóstica de la SOHi y la sigmoidoscopia para la detección de NA en el colon del lado derecho es limitada y que asociar SOHi a las estrategias basadas en sigmoidoscopia incrementa modestamente la tasa de detección de NA en el lado derecho con una significativa reducción de la especificidad e incremento en el número de positivos.

Como hemos comentado previamente, en la actualidad se desconoce cuál es la mejor estrategia de cribado en individuos con antecedentes familiares de CCR, si bien, todas las guías de práctica clínica recomiendan unas medidas de cribado más agresivas, con inicio de las colonoscopias a los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven. Sin embargo, este enfoque tiene una base empírica y ningún estudio prospectivo controlado ha comparado las diferentes estrategias de cribado en esta población. Por otra parte, tanto la sigmoidoscopia como la SOH han demostrado reducir la incidencia y la mortalidad de CCR. Aunque se ha visto que los programas de cribado basados en la sigmoidoscopia no reducen la incidencia y

mortalidad de CCR en el lado derecho. Mientras que los datos disponibles del efecto de la SOH de acuerdo a su ubicación son escasos, aunque la mayoría de los estudios muestran una mayor sensibilidad para la detección de NA del lado izquierdo. Por lo que nos propusimos un proyecto de investigación con la finalidad de, evaluar la rentabilidad diagnóstica de la SOHi en la población con FPG de CCR, así como, evaluar su rentabilidad diagnóstica en función de la localización de la NA en el colon, comparándola con la sigmoidoscopia y analizando el efecto de asociar ambas técnicas.

*Rentabilidad diagnóstica de la SOHi para la detección de CCR y NA en pacientes con antecedentes FPG de CCR.*

En nuestro trabajo de investigación hemos demostrado que la SOHi tiene una elevada precisión diagnóstica para la detección de CCR en el contexto de cribado por antecedentes familiares de CCR siendo el punto de corte óptimo 115ng/ml (23µg/ml). Así mismo, una primera determinación detecta el 39% de las NA. Por otra parte la realización de dos determinaciones no incrementa la precisión diagnóstica y se asocia a un incremento del número de pacientes necesarios para endoscopiar y el coste por lesión detectada.

Muchos estudios han evaluado la precisión diagnóstica de la SOHi semicuantitativa, demostrando que la SOHi presenta una alta sensibilidad para detectar CCR y una rentabilidad suficiente para NA, siendo una prueba de cribado coste efectiva

<sup>23 120-129</sup> En los últimos años se han publicado diversos estudios que analizan la rentabilidad de la SOHi en la población con antecedentes FPG de CCR y en la de alto riesgo de desarrollar CCR. Así, en un estudio piloto publicado en nuestro medio, la SOHi muestra una alta sensibilidad (83%) y especificidad (91%) a 50ng/ml (10µgr/ml)

para la detección de adenomas avanzados en individuos con antecedentes familiares de CCR<sup>117</sup>. Nuestro estudio confirma los datos publicados, que describen una alta sensibilidad y especificidad de la SOHi a 100ng/ml (20µg/ml) para CCR. Si bien, a diferencia del nuestro, el estudio de Levi *et al* muestra una sensibilidad y especificidad para NA superior (74% y 93% respectivamente), probablemente justificado por la inclusión de pacientes sintomáticos<sup>130</sup>. Nuestro trabajo también confirma los datos publicados por Therhaar *et al*, con una especificidad de la SOHi a 50ng/ml (10µgr/ml) en esta población para NA del 94%, si bien su sensibilidad es menor (21%), consecuencia de su menor tamaño muestral y la inclusión de pacientes con colonoscopia reciente<sup>131</sup>. Por otra parte, hasta la fecha un único estudio, de reciente publicación, compara la eficacia de la SOHi anual durante 3 años y la colonoscopia en la detección de NA en esta población<sup>118</sup>. Sus resultados muestran que la SOHi repetida detecta todos los CCR y demuestra su equivalencia con la colonoscopia para la detección de NA en FPG con CCR.

Nuestra principal contribución es que hemos evaluado por primera vez la rentabilidad diagnóstica de la SOHi para el diagnóstico tanto de CCR como de NA en una población asintomática con FPG de CCR. La información que proporcionamos es relevante porque el nivel de evidencia sobre la mejor estrategia de cribado de CCR en esta población es bajo. En base a un mayor riesgo de desarrollar CCR y neoplasia de colon en comparación con la población general se han recomendando estrategias de cribado más agresivas: con inicio a los 40 años y mediante colonoscopia<sup>48,55,84</sup>. La alta rentabilidad diagnóstica de la SOHi para la detección de CCR en individuos con FPG de CCR, unido a su adecuada rentabilidad diagnóstica para NA, hacen de la SOHi un adecuado método de cribado en esta población, que tendrá que ser evaluado en estudios

prospectivos controlados diseñados para evaluar la reducción de la mortalidad por CCR a largo plazo.

Otra contribución de nuestro estudio es que hemos analizado en esta población las diferentes estrategias de cribado con SOHi: número de determinaciones y puntos de corte, en términos no sólo de rentabilidad diagnóstica sino también en recursos endoscópicos y costes directos por lesión detectada. Así, analizar dos muestras no aumenta la precisión diagnóstica y, en cambio, incrementa los costes al incrementar el número de colonoscopias necesarias para detectar un CCR o NA. La información sobre la coste-efectividad del cribado de CCR familiar es escasa y basado principalmente en colonoscopia<sup>132,133</sup>. Nuestro análisis de costes directos y el número necesario de endoscopias puede permitir a las autoridades sanitarias determinar cuál es la estrategia recomendada para esta cohorte.

Nuestra investigación tiene diversas limitaciones. La principal, común a la mayor parte de los estudios que han evaluado la rentabilidad diagnóstica de la SOHi<sup>134,120</sup>, es la baja prevalencia de CCR. Por otra parte, al igual que en el estudio de Gimeno et al<sup>117</sup>, la mayor parte de los individuos incluidos sólo tenían un FPG con CCR mayor de 60 años. Así, la SOHi como método de cribado de CCR en población de mayor riesgo de detectar neoplasia colónica, especialmente cuando existen 2FPG<sup>104,135</sup>, debe ser evaluada en estudios que evalúen específicamente ese escenario. Además, al tratarse sólo de un estudio de pruebas diagnósticas, no está dirigido a evaluar cual es la mejor estrategia de cribado en esta población.

Por otra parte, nuestro estudio ha pretendido reflejar condiciones habituales en la práctica asistencial. De esta manera, el 13.9% de las colonoscopias presentaban una

limpieza de colon regular o insuficiente. Este porcentaje es superior al recomendado como indicador de calidad en las guías de calidad de la colonoscopia de cribado en nuestro medio<sup>136</sup>, una situación habitual en la práctica clínica que puede favorecer la no detección de lesiones neoplásicas<sup>137</sup>. Sin embargo, nuestra tasa de detección de adenomas<sup>138</sup>, del 35%, es francamente superior a la tasa de detección de adenomas que se ha definida como adecuada en el cribado de CCR con colonoscopia directa.

Nuestra investigación viene limitada por el hecho de no haber alcanzado la prevalencia esperada de neoplasia avanzada ni las cifras de sensibilidad propuestas. No obstante, en base a los datos reales obtenidos nuestra precisión se sitúa en el 12.64%, muy cercana a la utilizada en el diseño inicial del estudio. Lo que se lograría en un estudio de mayor tamaño muestral.

En conclusión, nuestro estudio muestra una elevada precisión diagnóstica de la SOHi para la detección de CCR en el cribado de individuos con al menos un FPG con CCR. Realizar dos determinaciones de SOHi no mejora la precisión para CCR pero aumenta la sensibilidad para detectar NA, a expensas de aumentar el NNE y el coste por lesión detectada.

En esta primera parte de nuestra investigación hemos podido ver que la SOHi puede ser un adecuado método de cribado en la población con FPG con CCR. El segundo estudio de nuestra investigación viene a fortalecer esta idea, ya que hemos comprobado que su rentabilidad diagnóstica para detectar NA en el cribado de CCR es equivalente a la de la cohorte de riesgo medio. Nuestra principal contribución es que por primera vez, se ha comparado la precisión diagnóstica de la SOHi en estas dos cohortes de cribado de CCR, con la suficiente potencia estadística para demostrar la

equivalencia de hipótesis. Hasta la fecha, ningún estudio ha comparado la precisión diagnóstica de la SOHi cuantitativa entre estas dos poblaciones. Un único estudio, recientemente publicado, compara el rendimiento diagnóstico de la SOHi cualitativa en estas dos poblaciones sin encontrar diferencias en cuanto a su rendimiento<sup>139</sup>.

Por otra parte, hemos podido definir variables que se asocian de forma independiente con el diagnóstico de NA. Partiendo de la base de que, las cohortes del estudio no eran similares en cuanto a edad, sexo y el centro de procedencia, queríamos determinar si la precisión diagnóstica SOHi se podría ver modificada por cualquiera de estas variables. Nuestro objetivo no era desarrollar un modelo predictivo, de hecho, diversas variables que se han relacionado con la detección de NA o CCR (índice de masa corporal, hábito tabáquico, diabetes mellitus, la ingesta de calcio, el alcohol y el consumo de carne roja) no se han incluido en el estudio porque no formaban parte de nuestro protocolo de investigación<sup>140-142</sup>. Además, no encontramos una relación dependiente entre tener un FPG y la detección de CCR y NA, aunque nuestro trabajo carece de la potencia estadística suficiente para hacer esta conclusión. De hecho, se debería realizar un estudio diseñado específicamente para determinar si existen diferencias en la detección de NA de acuerdo al grupo de riesgo, no obstante, esta información es importante a la hora de informar y decidir de forma individualizada la estrategia de cribado de CCR a llevar a cabo.

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones. Decidimos realizar un análisis utilizando la precisión diagnóstica global como principal medida de resultado. Si bien, en el contexto de cribado de CCR de individuos sanos se deben evaluar tanto la sensibilidad como la especificidad para la detección de NA, así como considerar el

riesgo de complicaciones en individuos sanos sin NA. Por otra parte, nuestro estudio no posee la suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en la sensibilidad o especificidad por separado. De hecho, en base a la sensibilidad descrita de la SOHi para NA, el tamaño muestral necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas sería entre 2.881 y 2.970 participantes.

Nuestra investigación, al tratarse de un análisis post-hoc basado en dos estudios prospectivos, ciegos y realizados simultáneamente en tres hospitales Españoles, realizamos el cálculo del tamaño muestral y de la potencia estadística en base a los participantes que se esperaban incluir en ambos estudios<sup>119</sup>. Alcanzando finalmente un tamaño muestral que permitió determinar la equivalencia entre ambas poblaciones con una potencia estadística superior al 90%. Sin embargo, debemos señalar que hemos encontrado diferencias estadísticamente no significativas entre ambas cohortes en términos de precisión diagnóstica global y sensibilidad que no podemos explicar y que pueden ser debidas a las diferencias en sus características basales. Dado que los individuos de la cohorte de riesgo familiar eran más jóvenes, predominantemente mujeres, más del 20 % tenían colonoscopia previa (cinco años antes) y la distribución de las cohortes era asimétrica en cuanto a los hospitales de procedencia. Sin embargo, pensamos que estas diferencias iniciales no modifican nuestras conclusiones por múltiples razones. En primer lugar, las colonoscopias fueron similares en cuanto a criterios de calidad (limpieza colónica, intubación cecal) y lesiones neoplásicas detectadas (adenomas, adenomas avanzados y NA) en ambas cohortes y en todos los hospitales. En segundo lugar, hemos realizado dos análisis de sensibilidad y los resultados se han mantenido sin cambios.

Por lo que la conclusión de este segundo estudio es que, la precisión diagnóstica de la SOHi para la detección de NA es equivalente en las cohortes de cribado de riesgo medio y riesgo familiar. Los factores asociados con la detección de NA fueron el sexo, la edad, colonoscopia previa y SOHi  $20 \mu\text{g/g}$ .

Los resultados aportados por nuestra investigación en la que comprobamos la alta rentabilidad diagnóstica de la SOHi para la detección de CCR en individuos con FPG con CCR, unido a una adecuada rentabilidad diagnóstica para NA, que se muestra equivalente a la obtenida en la población de riesgo medio. Hacen de la SOHi un adecuado método de cribado en esta población, que tendrá que ser evaluado en estudios prospectivos controlados diseñados para evaluar la reducción de mortalidad por CCR a largo plazo.

*Rentabilidad diagnóstica de la SOHi y la sigmoidoscopia para la detección de NA en el colon derecho.*

Este segundo análisis post- hoc basado en dos pruebas diagnósticas muestra que la SOHi y la sigmoidoscopia presentan una precisión diagnóstica limitada para la detección NA de colon del lado derecho. Además, la SOHi es más específica que cualquiera de las estrategias basadas en la sigmoidoscopia y únicamente la estrategia NORCCAP es más sensible que la SOHi, a expensas de incrementar los individuos que necesitan una colonoscopia. Por otra parte, añadir la SOHi a las estrategias basadas en la sigmoidoscopia mejora de forma modesta la tasa de detección de NA del lado derecho, con una significativa reducción de la especificidad e incremento del número de positivos.

En los últimos años se han publicados dos estudios que evalúan las estrategias basadas en la sigmoidoscopia en la detección de NA del lado derecho. El primero compara la precisión diagnóstica de las diferentes estrategias basadas en la sigmoidoscopia y muestra una sensibilidad entre el 22 y el 37% para la detección de NA del lado derecho<sup>143</sup>. El segundo estudio evalúa, en el seno de un ensayo clínico aleatorio, la tasa de detección de NA en el colon del lado derecho con la sigmoidoscopia simulada de acuerdo a los criterios UK frente a la SOHi<sup>78,144</sup>, sin hallar diferencias entre ambos procedimientos (OR 1,17 ; IC del 95% 0,78 a 1,76 ). Estos resultados unidos a los de nuestra investigación, aportan datos consistentes y explican de forma clara el efecto limitado de la sigmoidoscopia en la NA del lado derecho, sobre todo en las estrategias basadas en una única sigmoidoscopia.

Como se ha descrito, las estrategias basadas en la sigmoidoscopia detectan dos veces más NA que la SOHi a una única ronda de cribado<sup>62-65</sup>. Sin embargo, este mayor rendimiento diagnóstico se asocia principalmente a la detección de NA del lado izquierdo. Por otra parte, las estrategias UK y SCORE presentan una sensibilidad modestamente superior que la SOHi para la detección de NA del lado derecho, mientras que la estrategia NORCCAP es sustancial y estadísticamente más sensible. De hecho, la precisión diagnóstica tanto de la SOHi como de las estrategias basadas en la sigmoidoscopia para la detección de NA del lado derecho es inferior a la de la detección de la NA del lado izquierdo. Las limitaciones de la SOHi para la detección de lesiones del lado derecho han sido señaladas en el análisis inicial del estudio de cribado COLONPREV<sup>78</sup> y se relacionan con una menor la capacidad de sangrado de estas lesiones o bien, a la incapacidad de esta prueba para detectar la hemoglobina degradada. De todos modos, debemos señalar que, recientemente se ha demostrado que la

sensibilidad SOHi para la detección CCR en pacientes sintomáticos no viene modificada por localización del CCR<sup>145</sup>. Por otra parte, las limitaciones de la sigmoidoscopia se deben a la gran variabilidad en la distribución de la neoplasia colorrectal, probablemente relacionada con el efecto heterogéneo de los mecanismos epigenéticos que la origina<sup>146,147</sup>. Aunque, las explicaciones sobre el menor rendimiento de ambas estrategias siguen siendo meramente especulativas

Otra contribución de nuestra investigación es que hemos conseguido simular el efecto de asociar SOHi a la sigmoidoscopia. Un estudio de análisis de decisión recomienda el cribado de CCR con las siguientes estrategias: colonoscopia cada 10 años, SOH sensible anual o sigmoidoscopia cada 5 años con un cribado con SOH sensible a la mitad del intervalo<sup>148</sup>. Hasta la fecha la información disponible del efecto de asociar ambas estrategias es limitada. Tres estudios randomizados controlados han comparado el efecto de asociar la SOHi a la sigmoidoscopia con la sigmoidoscopia en solitario<sup>63,149-151</sup>, con resultados no concluyentes. Y un único artículo publicado previamente al nuestro compara el efecto de asociar SOHi a la sigmoidoscopia simulada<sup>66</sup>, con resultados similares a los nuestros, aunque sólo considera como indicación para completar la colonoscopia los adenomas con displasia de alto grado o tamaño  $\geq 10$  mm. Nuestra investigación presenta las condiciones que permite evaluar el efecto de asociar la SOHi a las diferentes estrategias de sigmoidoscopia. Como reflejan nuestros resultados, la “estrategia híbrida” aumenta la sensibilidad de detección de NA del lado derecho, el número de resultados positivos y la OR de diagnóstico cuando se compara con las estrategias basadas en sigmoidoscopia, y por otra parte, disminuye la especificidad y el número de colonoscopias para detectar una NA en el lado derecho.

Un punto crítico de nuestra investigación es que los datos sobre el rendimiento de la sigmoidoscopia se extrapolaron de los resultados de la colonoscopia. Este potencial sesgo, sin embargo, se intentó minimizar mediante la realización de un análisis de sensibilidad en el que se incluyó el colon descendente en el colon del lado izquierdo. Como demostramos, ambas estimaciones fueron consistentes con respecto a los distintos parámetros evaluados, lo que viene a reforzar las conclusiones del estudio. Otra limitación obvia es que podemos estar sobreestimando la efectividad de la sigmoidoscopia, dado que todas las colonoscopias se llevaron a cabo con preparación oral, sedación y realizadas por endoscopistas experimentados con un tasa de detección de adenomas del 36 %. Además, un estudio de casos y controles publicado recientemente, muestra que la probabilidad de CCR de intervalo era 3 veces superior después de una sigmoidoscopia que de una colonoscopia<sup>152</sup>. Por lo que, el beneficio de la sigmoidoscopia para la detección de NA en todo el colon y del lado izquierdo en comparación con el de la SOHi se vería reducida. Otra limitación de nuestro estudio es que el tamaño muestral no nos permite realizar una comparación de la efectividad de las diferentes estrategias en función de la edad y el sexo; mientras que, estudios recientemente publicados han determinado que el riesgo de NA del lado derecho está relacionado con estas dos variables<sup>143,153</sup>.

Por último, nuestros resultados se limitan a una sola ronda de cribado CCR, por lo que no podemos extraer conclusiones sobre el efecto de un programa de cribado basado en la SOHi en la incidencia o mortalidad de CCR del lado derecho. Aunque, hipotéticamente podemos suponer que realizar rondas consecutivas mejoraría la detección de NA del lado derecho. Sin embargo, sería preciso diseñar un estudio dirigido específicamente a responder a esta pregunta. Por otra parte, nuestros resultados

explican claramente el efecto limitado de las estrategias basadas en una única sigmoidoscopia sobre el CCR del lado derecho<sup>55,56</sup>.

En conclusión, los resultados de nuestra investigación muestran las limitaciones de la sigmoidoscopia y de la SOHi para la detección de NA del lado derecho en una sola ronda. La “estrategia híbrida” mejora la sensibilidad de la NA del lado derecho a expensas de incrementar los resultados positivos que requieren de una colonoscopia. Sin embargo, una sola ronda SOHi es inadecuada para estimar el rendimiento SOHi en un programa de cribado de CCR.



## *6. PERSPECTIVAS DE FUTURO*

---





## **6. Perspectivas de futuro**

El camino a seguir en los próximos años viene marcado por el desarrollo de un algoritmo de riesgo de CCR y un panel de marcadores de CCR en heces o sangre. En este sentido, las características de la SOHi cuantitativa la convierten en un biomarcador idóneo tanto para la prevención, detección precoz y diagnóstico de CCR. En la actualidad la guía Europea recomienda la SOHi como método de seguimiento tras polipectomía en los pólipos de bajo riesgo o después de dos exploraciones endoscópicas de control normales en los pólipos de riesgo intermedio. Nuestro grupo recientemente ha publicado los resultados de un estudio post-hoc en el que evaluamos las características de los adenomas detectados con SOHi en el cribado de CCR<sup>154</sup>. En este estudio observamos que las características de los adenomas asociadas a SOHi  $\geq 100\text{ng/ml}$  ( $20\mu\text{g/ml}$ ) fueron el número de los adenomas, la presencia de adenomas planos distales y adenomas pediculados, así como el tamaño máximo de adenomas distales. Estos resultados vienen a confirmar que las directrices de la Clasificación Europea de seguimiento de pólipos y la ubicación del adenoma se correlaciona con la probabilidad de una SOHi positiva. Por lo que, en un futuro cercano será preciso evaluar la utilidad de la SOHi como método de vigilancia en situaciones de riesgo medio así como en determinadas situaciones de alto riesgo.

Por otra parte, en los últimos años se han comunicado los resultados preliminares del desarrollo de un algoritmo de riesgo de CCR en individuos sintomáticos (COLONPREDICT), que en base a una combinación de parámetros clínicos y biomarcadores, entre los que se incluye la SOHi, permite clasificar los pacientes en función de su riesgo de CCR. Los pasos a seguir en este sentido vienen

determinados por la validación de este algoritmo y el desarrollo de algoritmos que valoren el riesgo de CCR y NA en pacientes asintomáticos. De forma que, faciliten la gestión de las lista de espera permitiendo, de esta forma, optimizar los recursos endoscópicos.

Como se ha comentado previamente, el CCR es consecuencia de la sucesiva acumulación de diversas alteraciones genéticas. Esta circunstancia favorece la identificación de biomarcadores asociados que permitan detectar el desarrollo del tumor o, idealmente, anticipar su aparición. El futuro próximo pasa por identificar nuevos biomarcadores para la prevención del CCR, tanto en el contexto de las estrategias de cribado como de las de vigilancia. Por lo que respecta al cribado, la disponibilidad de estos nuevos biomarcadores permitirá incrementar la participación en los programas poblacionales, un factor decisivo para la consecución de los objetivos de los mismos. En relación con la vigilancia de aquellos pacientes que ya han desarrollado una lesión colorrectal, el disponer de biomarcadores del riesgo de presentar lesiones metacrónicas, favorecerá una racionalización del uso de las colonoscopias de seguimiento, con la consecuente optimización de los limitados recursos humanos, técnicos y económicos de que se dispone y una minimización de las potenciales complicaciones secundarias a esta exploración. Por último, la identificación de variantes genéticas de susceptibilidad al CCR permitirá establecer distintos subgrupos de individuos en base al riesgo inherente de presentar nuevas lesiones a lo largo del seguimiento o a una determinada agregación familiar de este tumor, lo que permitirá avanzar hacia el desarrollo e instauración de medidas de prevención más específicas, selectivas y ajustadas al riesgo intrínseco de cada individuo.

Siguiendo esta senda y en colaboración con el departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología de la Universidad de Vigo, desarrollamos una línea de investigación centrada en evaluar el rendimiento diagnóstico de la determinación de diferentes marcadores tumorales para la detección de CCR y NA en la población de riesgo familiar. En el último año hemos comenzado a obtener los primeros resultados. El primer estudio de esta serie publicado en el *British journal of Cancer*<sup>155</sup>, muestra que la combinación de la detección en suero de sCD26 y la SOHi podría resultar una estrategia valiosa para la detección de NA en el cribado de CCR familiar. Un segundo estudio evalúa la detección en suero de la matrix metaloproteinasa-9<sup>156</sup>. Sus resultados, publicados recientemente, muestran que aunque los niveles de matrix metaloproteinasa-9 fueron más altos en personas con adenomas avanzados y NA en comparación con los individuos sin neoplasia, su precisión diagnóstica fue considerablemente menor que la de SOHi para la detección de adenoma avanzado y NA. Por lo que la detección en suero de matrix metaloproteinasa-9 no se puede considerar de utilidad para el diagnóstico de la AN en el cribado de CCR familiar.

Por último y con la esperanza de dar respuesta a las interrogantes sobre las estrategias de cribado de CCR en la población de riesgo familiar. En la actualidad estamos pendientes de la puesta en marcha de un ECA multicéntrico de ámbito nacional, que tiene como finalidad el comparar la adherencia, la eficacia diagnóstica y coste-efectividad del cribado mediante SOHi anual frente a la colonoscopia en FPG con alto riesgo de presentar enfermedad.

Como se puede comprobar el futuro se presenta intenso, de mucho trabajo, pero tremendamente interesante y muy prometedor, en el que tenemos depositadas muchas esperanzas.



## *7. CONCLUSIONES*

---

UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA



## 7. Conclusiones

1. La sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa presenta una elevada precisión diagnóstica para la detección de CCR en el cribado de individuos con al menos un antecedente familiar de primer grado de CCR.
2. Realizar dos determinaciones de sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa no mejora la precisión para CCR pero aumenta la sensibilidad para detectar neoplasia avanzada, a expensas de aumentar el número necesario de endoscopias y el coste por lesión detectada.
3. La precisión diagnóstica de la sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa para la detección de neoplasia avanzada es equivalente en las cohortes de cribado de riesgo medio y riesgo familiar.
4. El rendimiento diagnóstico del test de sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa y sigmoidoscopia para la detección de neoplasia avanzada del lado derecho son bajos.
5. El test de sangre oculta en heces inmunológica cuantitativa es más específico que la sigmoidoscopia, pero menos sensible que esta de acuerdo con criterios NORCCAP.



## 8. *BIBLIOGRAFÍA*

---

UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA



1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M and Boyleet P. *Cancer incidence in five continents. Volumen IX. Lyon. France. IARC Scientific Publications. 2007.*
2. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M., Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. Lyon. France. IARC Scientific Publications. 2014.*
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-2128.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-E386.
5. Piñol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R. 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(1): 39-45.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374-1403.
7. Borràs JM, Pareja L, Peris M, Espinàs JA. Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 2008;131 (Supl 1): 58-62.
8. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid. España. Instituto Carlos III. 2009:17-61.
9. Ribes J, Navarro M, Clèries R, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(1): 92-100.

10. Muto T, Bussey H, Morson B. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-2270.
11. Winawer SJ. Natural History of colorectal cancer. *Am J Med* 1999; 106(1A): 3s - 6s.
12. Kozuka S, Nogaki M, Ozeki T, et al. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1975; 18(6): 494-500.
13. Winawer SJ, Zauber AG, Han Ho M, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-1981.
14. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 687-696.
15. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2449-2460.
16. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and Polyp Characteristics Associated with High-Grade Dysplasia in Colorectal Adenomas. *Gastroenterology* 1990; 92(8): 371-379.
17. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008; 10(1): 13-27.
18. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2073-2087.
19. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5): 759-767.
20. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(15): 8681-8686.
21. Leggett B, Whitehall V. Role of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2088-2100.

22. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2007; 96(2): 218-221.
23. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146(4): 244-255.
24. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1603-1607.
25. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NAG, et al. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut* 2007; 56(10): 1415-1418.
26. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NAG, et al. 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(2): 127-131.
27. Feinberg EJ, Steinberg WM, Banks BL, et al. How long to abstain from eating red meat before fecal occult blood tests. *Ann Intern Med* 1990; 113(5): 403-404.
28. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci* 1999; 44(4): 756-760.
29. Sinatra MA, John DJ, Young GP. Interference of Plant Peroxidases with Guaiac-based Fecal Occult Blood Tests Is Avoidable. *Clin Chem* 1999; 45(1): 123-126.
30. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472-1477.
31. Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29(5): 468-473.

32. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19): 1365-1371.
33. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(5): 434-437.
34. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(11): 810-814.
35. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, et al. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975; 83(6): 824-826.
36. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348(9040): 1467-1471.
37. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50(1): 29-32.
38. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(9): 846-851.
39. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45(4): 588-592.
40. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50(6): 840-844.

41. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1541-1549.
42. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1106-1114.
43. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem* 2014; 47(10-11): 921-939.
44. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
45. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Clinical Guidelines Annals of Internal Medicine Screening for Colorectal Cancer : A Targeted , Updated Systematic. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 638-658.
46. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2014; 4(5): 784-790.
47. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1359-1366.
48. Levin B, Lieberman D a, McFarland B, 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(5): 1570-1595.
49. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2704-2714.

50. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370(14): 1287-1297.
51. Schroy PC, Lal S, Glick JT, et al. Patient preferences for colorectal cancer screening: How does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care* 2007; 13(7): 393-400.
52. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 169-174.
53. Levin TR, Palitz A, Grossman S, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999; 281(17): 1611-1617.
54. Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997; 336(1): 8-12.
55. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726): 1624-1633.
56. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(17): 1310-1322.
57. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, 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(5): 568-573.
58. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *New Engl J Med* 1992; 326(10): 1570-1595.

- 
59. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 544-560.
  60. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366(25): 2345-2357.
  61. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001352.
  62. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59(1): 62-68.
  63. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5): 347-357.
  64. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2304-2312.
  65. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(11): 1488-1500.
  66. Kato J, Morikawa T, Kuriyama M, et al. Combination of sigmoidoscopy and a fecal immunochemical test to detect proximal colon neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(12): 1341-1346.
  67. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 22-30.

68. Brenner H, Haug U, Arndt V, et al. Low Risk of Colorectal Cancer and Advanced Adenomas More Than 10 Years After Negative Colonoscopy. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 870-876.
69. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 1-8.
70. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-Year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *Acta Endoscopica* 2009; 39(2): 114-115.
71. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol* 2011; 29(28): 3761-3767.
72. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing Attendance and Detection Rate of Colonoscopy With Sigmoidoscopy and FIT for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2304-2312.
73. Inadomi JM, Vijan S, Janz NK, et al. Adherence to Colorectal Cancer Screening: A Randomized Clinical Trial of Competing Strategies. *Arch Intern Med* 2012; 172(7): 575-582.
74. Segnan N, Patrick J von KL. *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis*. Brussels: European Commission, 2011. First Edit. Luxembourg, Luxembourg. Publications Office of the European Union. 2010.
75. Grupo De Trabajo AEG-SEED. *Guía de Práctica Clínica de Calidad En La Colonoscopia de Cribado Del Cáncer Colorectal*. Madrid. España. Edimsa; 2011.
76. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of Colonoscopy in an Integrated Health Care Delivery System. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): 880-886.
77. Macafee DL, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003; 52(3): 323-326.

- 
78. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 697-706.
  79. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, et al. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; 80(1) :1-17.
  80. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1747-1763.
  81. Plumb A, Halligan S, Pendsé D, et al. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014 24(5): 1049-1058.
  82. Veerappan GR, Ally MR, Choi JHR, et al. Extracolonic findings on CT colonography increases yield of colorectal cancer screening. *Am J Roentgenol* 2010; 195(3): 677-686.
  83. Spada C, Stoker J, Alarcon O, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46(10): 897-915.
  84. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4. Barcelona. España. Elsevier. 2009
  85. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119(3): 837-853.

86. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007; 21(20): 2525-2538.
87. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57(5): 704-713.
88. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2(1): 43-55.
89. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 791-799.
90. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded Extracolonic Tumor Spectrum in MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 1976-1985.
91. Balaguer F, Castellví-Bel S, Castells A, et al. Identification of MYH Mutation Carriers in Colorectal Cancer: A Multicenter, Case-Control, Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 379-387.
92. Beggs a D, Latchford a R, Vasen HF a, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59(7): 975-986.
93. Rex DK, Ahnen DJ, Baron J a, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9): 1315-1329.
94. Snover D, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon. France. IARC. 2010. 160-165.
95. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of

- patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293(16): 1986-1994.
96. Lynch HT, Boland CR, Gong G, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(4): 390-402.
  97. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147(2) :502-526.
  98. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998; 58(15): 3455-3460.
  99. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of Cancer in Cases of Suspected Lynch Syndrome Without Germline Mutation. *Gastroenterology* 2013; 144(5): 926-932.
  100. Boland CR. The mystery of mismatch repair deficiency: Lynch or lynch-like? *Gastroenterology* 2013; 144(5): 868-870.
  101. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293(16): 1979-1985.
  102. Lindor NM. Familial Colorectal Cancer Type X: The Other Half of Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer Syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18(4): 637-645.
  103. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2992-3003.
  104. Baglietto L, Jenkins M a, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(2): 114-124.

105. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42(2): 216-227.
106. Carpenter S, Broughton M, Marks CG. A screening clinic for relatives of patients with colorectal cancer in a district general hospital. *Gut* 1995; 36(1): 90-92.
107. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(21): 1618-1626.
108. Ng SC, Lau JYW, Chan FKL, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(3): 544-550.
109. Boardman LA, Morlan BW, Rabe KG, et al. Colorectal Cancer Risks in Relatives of Young-Onset Cases: Is Risk the Same Across All First-Degree Relatives? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10): 1195-1198.
110. Codori a M, Petersen GM, Miglioretti DL, et al Health beliefs and endoscopic screening for colorectal cancer: potential for cancer prevention. *Prev Med* 2001; 33(2 Pt 1): 128-136.
111. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al. 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(7524): 1047.
112. Gavin D, Valori R, Anderson J, et al The National colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. *Gut* 2012; 61(Suppl 2): A3-A3.
113. Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, et al. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014; 46(2): 90-97.
114. Thosani N, Guha S, Singh H. Colonoscopy and colorectal cancer incidence and mortality. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42(3): 619-637.

- 
115. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, et al. Screening participation predictors for people at familial risk of colorectal cancer: A systematic review. *Am J Prev Med* 2013; 44(5): 496-506.
  116. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 2007; 56(12): 1714-1718.
  117. Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás-Pérez D, et al. Screening for familial colorectal cancer with a sensitive immunochemical fecal occult blood test: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(9): 1062-1067.
  118. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, et al. Equivalency of fecal immunochemical tests and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 1021-1030.
  119. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2014; 20(4): 1038-1047.
  120. Rozen P, Levi Z, Hazazi R, et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(4): 450-457.
  121. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1462-1470.
  122. Smith A, Young GP, Cole SR, et al. 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(9): 2152-2159.
  123. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 162-169.

124. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer* 2010; 116(9): 2115-2125.
125. Berchi C, Guittet L, Bouvier V, et al. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26(1): 48-53.
126. Van Roon AHC, Wilschut J a, Hol L, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(4): 333-339.
127. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, et al. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med.* 2010; 7(11): e1000370.
128. Oort FA, van Turenhout ST, Coupé VMH, et al. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. *BMC Cancer* 2011; 11(1): 434.
129. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 682-690.
130. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. Can quantification of faecal occult blood predetermine the need for colonoscopy in patients at risk for non-syndromic familial colorectal cancer? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(10): 1475-1481.
131. Terhaar sive Droste JS, van Turenhout ST, Oort F a, et al. Faecal immunochemical test accuracy in patients referred for surveillance colonoscopy: a multi-centre cohort study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 94.

- 
132. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, et al. Decision-Analytic Evaluation of the Cost-Effectiveness of Family History–Based Colorectal Cancer Screening Programs. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8): 1861-1869.
133. Ladabaum U, Ferrandez A, Lanás A. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening in High-Risk Spanish Patients: Use of a Validated Model to Inform Public Policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(11): 2765-2776.
134. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146(4): 244-255.
135. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006; 42(2): 216-227.
136. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012; 44(4): 444-451.
137. Sánchez del Río A, Campo R, Llach J, et al. Variation among endoscopy units in the achievement of the standards of colonoscopic performance indicators. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-87) :1594-1599.
138. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(19) :1795-1803.
139. Ng SC, Ching JYL, Chan V, et al. Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for screening individuals with a family history of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(7): 835-841.
140. Wong MCS, Lam TYT, Tsoi KKF, et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects. *Gut* 2013 ; 63(7): 1130-1136.
141. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Colorectal cancer risk factors in the detection of advanced adenoma and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(3): 278-283.

142. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and Validation of a Scoring System to Identify Individuals at High Risk for Advanced Colorectal Neoplasms Who Should Undergo Colonoscopy Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 12(3):478-85.
143. Castells A, Bessa X, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(12): 878-886.
144. Castells A, Quintero E, Alvarez C, et al. Rate of Detection of Advanced Neoplasms in Proximal Colon by Simulated Sigmoidoscopy vs Fecal Immunochemical Tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(10): 1708-1716.
145. Cubiella J, Salve M, Díaz-Ondina M, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: Comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Color Dis* 2014; 16(8): 273-282.
146. Gonzalo V, Lozano JJ, Muñoz J, et al. Aberrant gene promoter methylation associated with sporadic multiple colorectal cancer. *PLoS One* 2010; 5(1): e8777.
147. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. *Gut* 2007; 56(11): 1564-1571.
148. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 659-669.
149. Taupin DR, Corbett M. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 185(4): 238-239.
150. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, et al. 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(6): 635-642.

151. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
152. Wang YR, Cangemi JR, Loftus E V, et al. Risk of colorectal cancer after colonoscopy compared with flexible sigmoidoscopy or no lower endoscopy among older patients in the United States, 1998-2005. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(5): 464-470.
153. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *Am J Med* 2012; 125(12): 1181-1187.
154. Cubiella J, Castro I, Hernandez V, et al. Characteristics of Adenomas Detected by Fecal Immunochemical Test in Colorectal Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(9): 1884-92.
155. Otero-Estévez O, De Chiara L, Rodríguez-Berrocal FJ, et al. Serum sCD26 for colorectal cancer screening in family-risk individuals: comparison with faecal immunochemical test. *Br J Cancer* 2015; 112(2): 375-381.
156. Otero-Estévez O, Chiara L De, Rodríguez-Girondo M, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 in colorectal cancer family-risk population screening. *Sci Rep* 2015; 5: 13030.



9. *APÉNDICE*  
*(Artículos de la Tesis)*

---



Artículo 1: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/ijc.28353>





Artículo 2: <http://ueg.sagepub.com/content/2/6/522.full>



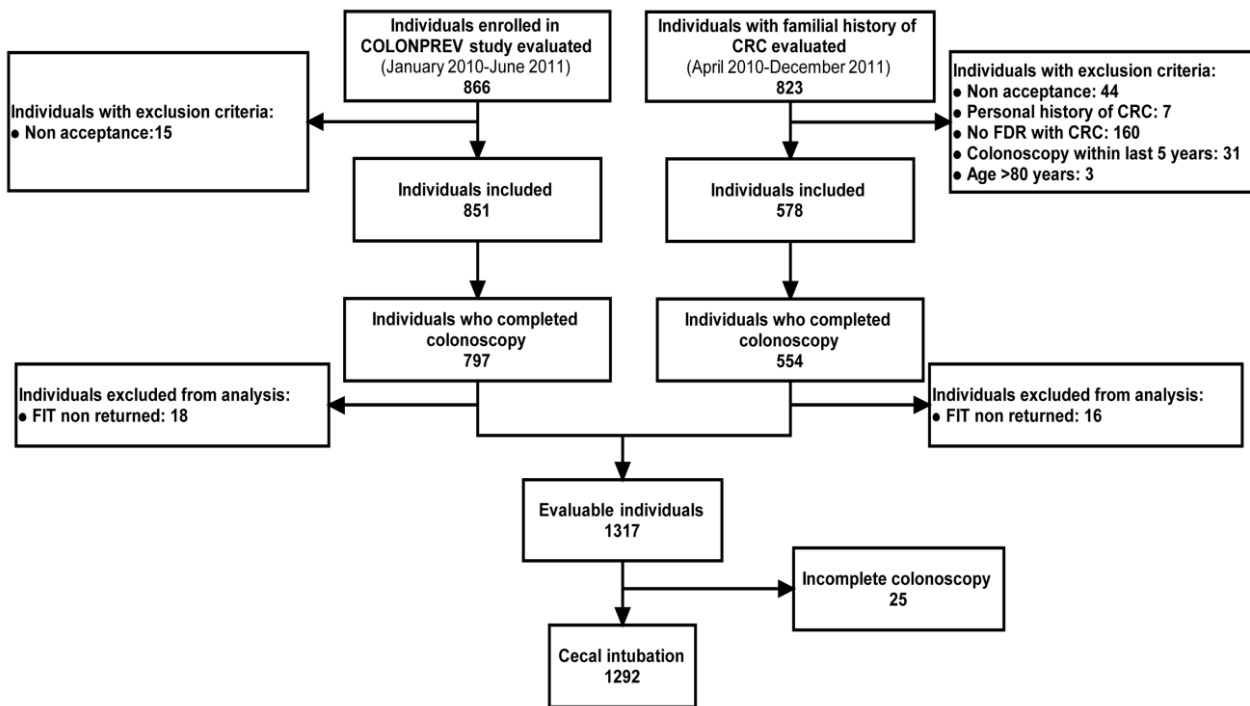


Artículo 3: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s10620-014-3434-6>





**Supplementary figure 1.** Enrolment of individuals included in the study.



**Supplementary table 1.** Diagnostic performance of FIT and simulated sigmoidoscopy strategies for advanced **right-sided** neoplasia<sup>1</sup>.

Strategy	Positive result <sup>3</sup>	p <sup>4</sup>	Sensitivity <sup>3</sup>	p <sup>5</sup>	Specificity <sup>3</sup>	p <sup>6</sup>	Positive predictive value <sup>3</sup>	Negative predictive value <sup>3</sup>	Diagnostic Odds Ratio <sup>7</sup>
FIT ≥20 µg/g	6.6 (5-7.9)		17 (8.1-31.3)		93.8 (92.3-95)		9.4 (4.4-18.2)	96.8 (95.5-97.7)	3.1 (1.4-6.88)
UK <sup>2</sup>	11.5 (9.8-13.2)	<0.001	23.4 (12.8-38.4)	0.5	88.9 (87-90.6)	<0.001	7.4 (3.9-13.1)	96.8 (95.6-97.7)	2.4 (1.2-4.9)
SCORE <sup>2</sup>	18.1 (16-20.1)	<0.001	27.7 (16.1-42.9)	0.2	82.2 (80-84.3)	<0.001	5.6 (3.1-9.5)	96.8 (95.5-97.7)	1.7 (0.9-3.4)
NORCCAP <sup>2</sup>	28.4 (25.6-30.5)	<0.001	46.8 (32.4-62)	0.001	72.3 (69.7-74.8)	<0.001	6 (3.9-9.1)	97.3 (96-98.2)	2.3 (1.3-4.1)

<sup>1</sup> Advanced neoplasia: advanced adenoma (adenoma ≥1 cm in size, or with high-grade dysplasia, or with villous component) or cancer.

<sup>2</sup> Rectum, sigmoid and descending colon were considered for sigmoidoscopy simulation.

<sup>3</sup> Values are expressed as percentages and its 95% confidence interval.

<sup>4</sup> Significance of the positive ratio differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with p<0.05 are considered statistically significant.

<sup>5</sup> Significance of the sensitivity differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with p<0.05 are considered statistically significant.

<sup>6</sup> Significance of the specificity differences when compared with FIT in McNemar's test. Differences with p<0.05 are considered statistically significant.

<sup>7</sup> Values are expressed as absolute numbers and its 95% confidence interval.

FIT Fecal immunochemical test; UK UK Flexible Sigmoidoscopy Trial <sup>5</sup>; SCORE SCORE Trial <sup>14</sup>; NORCCAP NORCCAP Trial <sup>27</sup>.