

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física

# Características del cáncer de colon detectado en una segunda ronda de cribado tras una primera ronda negativa

TESIS DOCTORAL

Izaskun Markinez Gordobil

Donostia 2015



# ***CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE COLON DETECTADO EN UNA SEGUNDA RONDA DE CRIBADO TRAS UNA PRIMERA RONDA NEGATIVA***



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

Tesis presentada por IZASKUN MARKINEZ GORDOBIL

para optar al grado de Doctora en Cirugía por la Universidad del País Vasco/

Euskal Herriko Unibertsitatea

Tesis dirigida por

Dr. D. Luis Bujanda Fernández de Piérola

Dr. D. José María Enríquez Navascués

Donostia 2015





# **AGRADECIMIENTOS**

A mis tutores de tesis, sobre todo a Luis, por su increíble ayuda. A Myriam por su ayuda con los datos. A Christian y a toda mi familia y amigos, siempre ahí. Y a todos los que me han ayudado y apoyado.

# **ABREVIATURAS**



**ABREVIATURAS:**

AA	Adenoma avanzado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINES	antiinflamatorios no esteroideos
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CCR	cáncer colorrectal
IC	intervalo de confianza
CEA	antígeno carcinoembrionario
Col.	colaboradores
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
E-Osabide	programa informático de gestión de pacientes y documentación clínica
Hb	hemoglobina
MI	mililitro ( $10^{-3}$ litros)
Mm	milímetro ( $10^{-3}$ metros)
Ng	nanogramo ( $10^{-9}$ gramos)
$\mu$ G	microgramo ( $10^{-6}$ gramos)
Osakidetza	Servicio Vasco de Salud
p VALOR	significación estadística
SOH	sangre oculta en heces
SOHi	sangre oculta en heces inmunológico
SOHg	sangre oculta en heces guayaco
Colo-TC	colonografía por tomografía computerizada

# ÍNDICE

**ÍNDICE**

	<b><i>Página</i></b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. INCIDENCIA .....	2
2. MORTALIDAD .....	4
3. LOCALIZACIÓN .....	6
4. HISTOLOGÍA .....	7
5. DIFERENCIACIÓN .....	8
6. ESTADIO .....	9
7. MÉTODOS DE CRIBADO .....	11
<b>II. HIPÓTESIS</b>	<b>23</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>27</b>
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	40
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>41</b>
Tasa de participación y porcentaje de positividad del test .....	42
Tasa de detección de CCR .....	44
Características de los CCR .....	44
Características de las concentraciones de SOHi .....	46
Análisis multivariante .....	50
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	<b>51</b>

<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>60</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>62</b>
<b>IX.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>65</b>

**ÍNDICE DE TABLAS**

	<b><i>Página</i></b>
<b><i>Tabla 1.</i></b> Comparación entre los distintos tipos de test con SOH.....	18
<b><i>Tabla 2.</i></b> 7ª edición de la clasificación de la AJCC (2010). TNM.....	37
<b><i>Tabla 3.</i></b> Clasificación por estadios del CCR según el AJCC 7ª edición.....	38
<b><i>Tabla 4.</i></b> Características de los pacientes con CCR en la primera ronda de cribado de SOHi y en la segunda ronda tras un primer resultado negativo.....	45
<b><i>Tabla 5.</i></b> Concentración de hemoglobina media ( $\mu\text{g Hb/g}$ faeces) de los CCR en la primera y segunda ronda de SOHi por estadio y localización.....	48

**ÍNDICE DE FIGURAS**

	<b><i>Página</i></b>
<b><i>Figura 1.</i></b> Incidencia y mortalidad ajustada en los 20 países europeos con tasas más elevadas.....	5
<b><i>Figura 2.</i></b> Cobertura del programa de cribado del CCR en el País Vasco.....	29
<b><i>Figura 3.</i></b> Instrucciones para la recogida de muestra de heces.....	33
<b><i>Figura 4.</i></b> Desarrollo del CCR.....	39
<b><i>Figura 5.</i></b> Reclutamiento y flujo de los participantes incluidos en el estudio.....	43
<b><i>Figura 6.</i></b> Distribución de concentración de hemoglobina en los CCR según la ronda de cribado (expresado en porcentajes).....	49



---

---

# I. INTRODUCCIÓN



## **1. INCIDENCIA**

En la mayoría de los países desarrollados, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el primer lugar entre las neoplasias [1, 2]. La incidencia del cáncer de colon es 3 veces superior a la de recto, aunque las cifras de cáncer de colon y recto varían ampliamente entre los diferentes registros [3, 4, 5].

En Europa el CCR supone un 13.1% de todos los cánceres [6]. Se estima que aproximadamente cada año en Europa se detectan 345.346 nuevos casos de CCR [3]. España está entre los 20 países con mayor incidencia de CCR de Europa (Figura 1) con 32.240 casos nuevos en 2012 [5, 7]. Según datos de GLOBOCAN del año 2012, el CCR es el tercer cáncer más frecuente en hombres (746.000 casos, 10% del total) y el segundo más frecuente en mujeres (614.000 casos, 9.2% del total) en todo el mundo [5, 7]. También en España es la tercera causa de cáncer en varones, por detrás del de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama, aunque es el tumor más frecuente si se consideran ambos sexos (15%) [1, 5, 7-9].

En el País Vasco, cada año se detectan 1.700 casos de CCR, siendo el segundo cáncer más frecuente tanto en hombres (16.3% en el 2008) como en mujeres (12.7% en el 2008), por detrás del de próstata en hombres y del de mama en mujeres [7, 10]. El CCR es el más frecuente en Gipuzkoa con 400 nuevos casos anuales.

Aproximadamente un 60% de los CCR ocurre en hombres, sin embargo, en el grupo de edad de menores de 50 años la relación hombre/mujer tiende a igualarse. En estudios previos realizados en nuestro Hospital en el periodo 1984 a 1990 y durante 2001 se observó cómo un 59% de los CCR se producía en hombres [11, 12].

Existen diferencias geográficas en cuanto a las tasas de incidencias. El 55% de los casos se registran en las regiones más desarrolladas [7, 9]. En EEUU la incidencia ha disminuido aproximadamente 2-3% en los últimos 15 años. En contra, en la mayoría de los países occidentales los registros de CCR muestran una tendencia al aumento. Las tasas de incidencia han aumentado rápidamente en varias zonas consideradas históricamente de bajo riesgo, entre ellos España. Este aumento, parece atribuible no sólo a la mejora diagnóstica sino también a una predisposición genética o a un cambio de los hábitos de vida y alimentación [1, 3, 4, 9, 10, 13-16]. El progresivo envejecimiento de la población influye de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados en este tumor [3, 10].

El CCR es raro en pacientes jóvenes, aproximadamente un 10% de los casos de CCR se dan en las primeras décadas de la vida [4, 13-15, 17, 18]. El CCR crece exponencialmente a partir de los 40 años, siendo el 90% de los pacientes con CCR diagnosticados a partir de los 50 años [13, 17, 19-21].

## **2. MORTALIDAD**

El CCR es el segundo en mortalidad relacionada con cáncer tras el de pulmón [22-25].

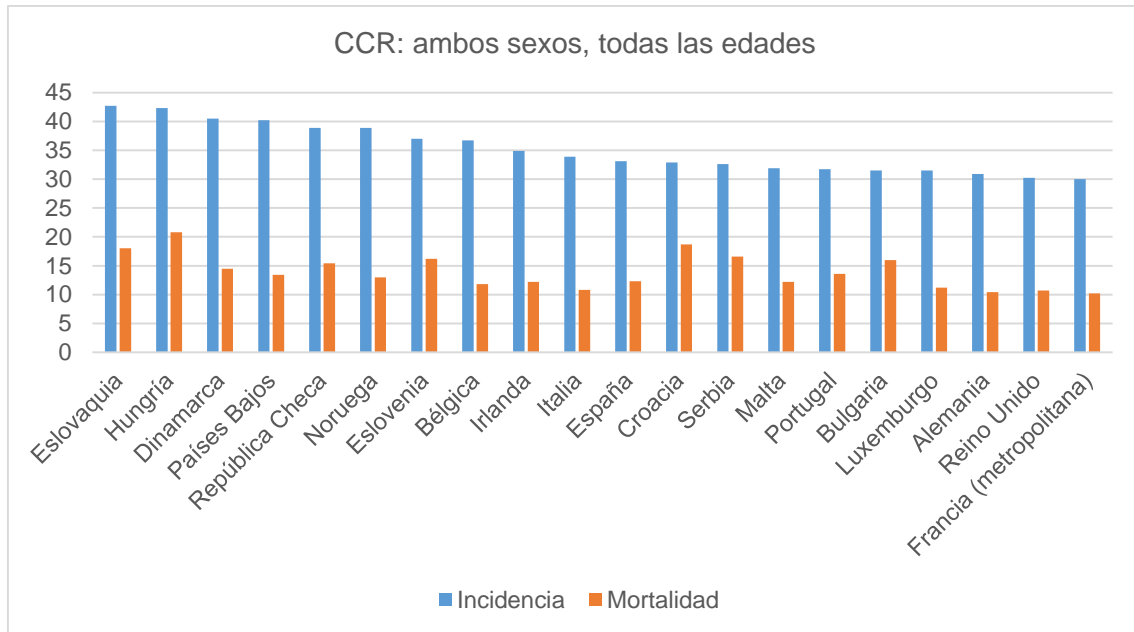
En Europa el CCR supone un 11.9% de las muertes por cáncer, 11.6% para los hombres y 12.3% para las mujeres [6]. En comparación con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a la mortalidad por CCR, con 14.3% de muertes (solo por detrás del de pulmón), 12.7% de muertes en hombres y 15.6% en mujeres (Figura 1) [5, 26, 27].

La supervivencia a los 5 años del CCR en la mayoría de los países europeos está entre el 50 y 60% [9, 28].

Cada año fallecen en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) más de 900 personas por CCR [7].

En los últimos años, la mortalidad por CCR muestra una tendencia a la disminución (registros de mortalidad) tanto en varones como en mujeres. Esta tendencia se observa en España a partir de 1995 y podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del CCR [1, 3, 5, 7, 9].

**Figura 1.-** Incidencia y mortalidad ajustada en los 20 países europeos con tasas más elevadas



Fuente: Globocan 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

### **3. LOCALIZACIÓN**

La distribución anatómica del CCR varía en las series estudiadas. En un estudio realizado en nuestro medio, se muestra que la mayoría de los tumores se localiza en recto (37%) y sigma (31%), y con menor frecuencia en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%) [29]. La frecuencia del CCR proximal (desde ángulo esplénico hasta ciego) ha aumentado gradualmente durante las pasadas décadas y hoy día, aproximadamente un 25% de los CCR se localizan en el colon proximal [14, 19, 20, 30].

#### **4. HISTOLOGÍA**

El tipo más común de CCR es el adenocarcinoma, que ocupa un 95% de los casos. Otros tipos menos frecuentes incluyen los linfomas y el carcinoma de célula escamosa.

El adenocarcinoma es un tumor de células epiteliales malignas que se origina en el epitelio glandular de la mucosa colorrectal. Son células que se encuentran en continua división celular y que presentan mayor riesgo de mutaciones, de ahí, que los adenocarcinomas sean un conjunto de cánceres muy frecuentes.

A veces, las células del tumor secretan moco, el cual invade el intersticio. En estos casos el CCR es de tipo mucinoso o coloide. Se define este tipo histológico cuando tienen más de un 50% del área del tumor con diferenciación mucinosa en el examen histológico. Muchos CCR producen cantidades modestas de mucina (área mucinosa del 10-50%), y no se sabe bien cómo estas modestas cantidades afectan al pronóstico [31]. En general, el adenocarcinoma mucinoso o coloide es pobremente diferenciado. Aproximadamente un 15% (6-19% según los estudios) son clasificados como mucinosos o coloides [19, 31]. Los CCR mucinosos tienden a presentarse en estadios más avanzados y a localizarse con más frecuencia en el colon derecho [18, 31].

## **5. DIFERENCIACIÓN**

Los CCR se clasifican según el grado de preservación de la arquitectura glandular y las características citológicas en bien (>95% de componente glandular), moderada (50-95% de componente glandular) o pobremente diferenciado (<50% de componente glandular). Presumiblemente, la pobre diferenciación es un marcador histológico de mutaciones genéticas severas subyacentes. Estas mutaciones no son aún conocidas. Aproximadamente un 20% de los cánceres son pobremente diferenciados. Estos CCR tienen un peor pronóstico [18, 27, 32, 33].

## 6. ESTADIO CCR

La estadificación del CCR es necesaria para planificar el tratamiento, establecer el pronóstico y evaluar los resultados del tratamiento. Constituye una parte esencial y punto de referencia de los denominados factores pronósticos [32-36].

Existen diversas clasificaciones para la estadificación del CCR. La más extensamente utilizada, dada su sencillez y correspondencia con el pronóstico, es la clasificación original de Dukes, propuesta en 1932 (Figura 4) [33, 35], y también la clasificación TNM. Posteriormente ha habido numerosas modificaciones de la clasificación de Dukes, siendo la más importante y utilizada la propuesta por Astler y Coller en 1954. Lo más novedoso de esta clasificación es que reconocía la posibilidad de que existan metástasis ganglionares sin que el tumor haya atravesado necesariamente toda la pared del colon [34, 35, 37].

Paralelamente, entre el año 1943 y 1952, fue introducida la clasificación TNM, sistema que fue creado por Pierre Denoix y adoptado posteriormente por el Comité Conjunto sobre el Cáncer, o el American Joint Committee on Cancer (AJCC), y por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) [32, 37-39]. El sistema de estadificación TNM se basa en la extensión del tumor (T), el grado de propagación a los nódulos linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M) (Tabla 2) [33, 39]. Esta clasificación incluye los factores pronósticos más importantes que son, la profundidad de la invasión tumoral en la pared intestinal



y el número de ganglios infiltrados por el tumor. Existe una buena correlación entre la clasificación de Astler y Coller y el TNM (Tabla 3) [34, 37]. El estadio I de la clasificación TNM se corresponde al estadio A o B1 de Dukes, el estadio TNM II corresponde con el B2, el estadio III con el C y el estadio IV con el D de Dukes.

El estadio patológico se correlaciona altamente con el pronóstico del cáncer [18, 27, 33, 36]. Aproximadamente un 20% de los pacientes debutan con un estadio D de Dukes [40].

## **7. MÉTODOS DE CRIBADO**

El screening o prevención del cáncer puede ser clasificado como primario o secundario. La prevención primaria comprende la identificación de factores patogénicos y alterar sus efectos en el inicio del tumor. El objetivo de la prevención secundaria es identificar lesiones neoplásicas incipientes o CCR en fases precoces para poder curarlas con su extirpación. Por lo tanto, el cribado supone realizar pruebas a personas sanas para una detección temprana de enfermedades que aún no provocan síntomas y mejorar así el pronóstico [7, 8, 16, 41, 42].

Para valorar la implementación de una nueva intervención de cribado de cualquier enfermedad en una población asintomática, se requieren una serie de requisitos o principios. Se emplean los principios desarrollados por Wilson y Jungner en 1968 (modificados y adaptados por el grupo de trabajo del Sistema Nacional de Salud en 2011) [28, 43]. Estos criterios son:

- Debe ser un problema de salud importante.
- La enfermedad está bien definida y con una historia natural conocida.
- Tiene un periodo de latencia detectable hasta el desarrollo del cáncer.
- Se dispone de una terapia eficaz cuando la enfermedad es detectada.
- Existe un tratamiento efectivo en fase presintomática.
- La prueba de cribado tiene un coste-beneficio aceptable.
- El beneficio del programa es superior a potenciales riesgos.
- La población diana está bien definida.

El CCR es una enfermedad que reúne todas las condiciones requeridas para considerarla susceptible de prevención, ya sea primaria, secundaria o terciaria, tanto en la población de riesgo medio (50 a 69 años asintomáticos) como en la de alto riesgo. Varios estudios han demostrado que el cribado del CCR es efectivo y coste-efectivo en la población de riesgo medio [3, 22, 44-47]. En el Estado Español, ya en 2003 se publicó una evaluación completa del cribado de CCR, resultando este ser coste-efectivo y con una menor inversión inicial que el resto de programas de cribado existentes (mama, cérvix) [7]. La evidencia actual indica que el cribado del CCR reduce la mortalidad asociada [8, 41, 46, 48].

El cribado de CCR se debe ofrecer a todos los individuos sin factores de riesgo a partir de los 50 años de edad (se considera que estos presentan un riesgo medio de desarrollar CCR) o los pacientes que presenten antecedentes personales y familiares de adenoma, carcinoma o enfermedad predisponente (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (riesgo elevado de desarrollar CCR) [4, 8, 17, 23, 28, 41].

Las estrategias recomendadas para el cribado del CCR se dividen en dos grandes categorías: los test de heces (sangre oculta (SOH) y test de ácido desoxirribonucleico (ADN) exfoliado) y pruebas estructurales (sigmoidoscopia flexible, colonoscopia y colonografía tomográfica computarizada (colo-TC)) [7, 22, 23, 43-45, 49, 50]. La colonoscopia y el test inmunoquímico fecal (SOHi) son

estrategias ampliamente aceptadas en el cribado del CCR en la población de riesgo medio [22, 51-53].

Varios factores influyen en la determinación de cuál es la técnica óptima para el cribado, el grado de evidencia en la eficacia, la magnitud del efecto (reducción de la incidencia o mortalidad CCR). El grado de reducción de la incidencia y la mortalidad del CCR en la población depende, en gran medida, de las tasas de participación y detección. La participación en los programas de cribado de CCR está influenciada tanto por la organización de los programas (tipo de prueba o invitación) como por variables sociodemográficas (edad y sexo, entre otros factores) [23, 25, 44, 53-56]. Hay evidencia de que la participación es menor entre los hombres que entre las mujeres, a pesar de que la incidencia de CCR y las tasas de mortalidad son más altas en los hombres [25, 44, 53, 57]. Esta mayor participación de las mujeres en los programas de cribado, se da en Europa y Australia, cuando la prueba empleada es la prueba de SOHi, pero es menor en las mujeres cuando la prueba empleada es la sigmoidoscopia o la colonoscopia [55, 56, 58].

Por edad, las tasas de participación varían en función del país y el tipo de prueba. La mayoría de los países muestran una tendencia en forma de U invertida, con las tasas de participación más bajas en los grupos de edades de 50-55 y 70-80 años [8, 44, 59].

La limitada información disponible sobre la efectividad y los costes del cribado dificulta establecer, de manera consistente, cuál es la estrategia con una mejor relación coste-efectividad y la edad óptima de inicio y finalización del cribado [3, 44, 46, 49]. Los modelos de simulación que asumen una adhesión elevada atribuyen una ganancia similar en años de vida con colonoscopia cada 10 años, SOHi anual o bienal y sigmoidoscopia cada 5 años [49, 50].

Dada la controversia que existe entre los estudios es difícil elegir la estrategia a seguir basándose en el coste-eficacia. Las opciones para el cribado varían dependiendo de la región [8, 41]. Los test de sangre oculta (el del guayaco (SOHg) y el SOHi) se utilizan predominantemente en Europa y Australia, mientras que la colonoscopia es el método predominante de cribado en Estados Unidos [22, 53].

Según la clasificación del riesgo de desarrollar CCR de cada individuo, la estrategia de cribado varía [3, 41]. Como norma general, se puede decir que la prueba de cribado en los programas poblacionales debería ser la prueba de sangre oculta en heces inmunohistoquímica cuantitativa (SOHi) (se explica más adelante) con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de colonoscopias [3, 28]. La elección de otras pruebas de cribado (sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada dependiendo, entre otros factores, de la aceptabilidad y la disponibilidad de recursos.

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar una determinada periodicidad en el cribado.

#### - **Prueba de sangre oculta en las heces**

Ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis han demostrado que el cribado poblacional basado en el test de sangre oculta en heces (SOH) reduce la mortalidad del CCR del 15% al 33% [3, 36, 46, 60-62].

La prueba de SOH detecta la presencia de sangre invisible en las heces mediante una reacción química. Los vasos sanguíneos que se encuentran en la superficie de los pólipos, adenomas o tumores colorrectales, frecuentemente son frágiles y se dañan fácilmente durante el paso de las heces. Los vasos dañados normalmente liberan una pequeña cantidad de sangre en las heces [50]. Si esta prueba es positiva, es necesario realizar una colonoscopia para descartar o confirmar una neoplasia avanzada (cáncer o adenoma avanzado) [7].

Un 8% de los pacientes con CCR, tienen la prueba de SOH negativa (falso negativo), un hecho relacionado con el patrón de hemorragias intermitentes de estos tumores o por otras razones no claramente explicadas. Cuando se hacen estudios aleatorizados en cohortes de personas asintomáticas, entre un 6 y un

10% tienen una SOH positiva. De ellos un 2-10% tendrán un CCR, un 40-60% adenomas avanzados y en un 30-40% no existirá neoplasia avanzada [7, 63].

Existen varios tipos de pruebas de SOH: el más antiguo es el test de guayaco (SOHg) que busca la presencia o ausencia de actividad peroxidasa del grupo hemo en las deposiciones [50]. Este es el que arroja gran cantidad de falsos positivos. Ciertos alimentos y medicamentos pueden afectar los resultados de esta prueba, por lo cual es necesario evitarlos unos días antes de la prueba (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o aspirina, vitamina C, carne roja) [28, 60, 62, 64]. El test de sangre oculta en heces inmunohistoquímico (SOHi), consiste en anticuerpos mono o policlonales que detectan porciones intactas de hemoglobina humana (detecta mínimas concentraciones de hemoglobina) y no requiere restricciones dietéticas ni farmacológicas en los días previos y durante la realización de las pruebas, por lo tanto, disminuye los falsos positivos con hemoglobinas no humanas como las que pueden contener las carnes rojas de animales [8, 28, 64-66].

Desde el año 2006 se han publicado varios estudios que comparan la validez de las pruebas de SOHi con las pruebas de SOHg (Hemoccult II® o Hemoccult Sensa®). En todos ellos, las pruebas de SOHi fueron significativamente más eficaces que las de SOHg para la detección de CCR y adenomas avanzados, (mejor sensibilidad aunque la especificidad fue menor [28, 60, 64, 66, 67]) (Tabla 1). La participación con el test de SOHi es superior a la SOHg. Además, el test de SOHi permite seleccionar el punto de corte de

detección de hemoglobina fecal más eficiente según la disponibilidad de recursos. Este nuevo test es ahora recomendado como primera opción de test de SOH en el cribado del CCR [23, 49, 52, 68-70].

Las tasas de participación en cuanto a la prueba de SOHi podrían también variar en las diferentes rondas de cribado. Podría variar, así mismo, la tasa de resultados positivos y las características de los CCR detectados en las diferentes rondas.

En nuestra comunidad, y en consonancia con las directrices establecidas (Europa, España, comunidades autónomas) se realiza el cribado poblacional de CCR con la prueba de detección de SOHi en varones y mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años cada 2 años, ya que es un test sencillo, barato y seguro. Se emplea la colonoscopia como prueba de confirmación diagnóstica en caso de un resultado de SOHi positivo.



**Tabla 1.** Comparación entre los distintos tipos de test con SOH

ESTUDIO	TEST	PUNTO CORTE	TASA ‰ CCR	TASA ‰ AA
Guittet y col. 2007 N= 10.673	Hemocult II Inmudia/RPHA	600 75ng/ml	1,3 1,48	3,6 6,9
Smith y col. 2007 N= 2.351	Hemocult sensa SOHi Flexure	600 50	3,4 5,9	4,6 8,5
Van Rossum y col. 2008 N= 10.993	Hemocult II SOHi OC-Sensor	600 100ng/ml	2,3 3,9	9,9 19,6
Dancout y col. 2008 N= 17.215	Hemocult II Instant View	600 50	1,2 3,1	4,1 14,5
Rubeca y col. 2006 N= 4.133	OC-Hemodia OC- Sensor	100ng/ml	9,5 11,18	1,28 1,88

Punto de corte SOHi: Aumento punto de corte – descenso positividad y sensibilidad y Aumento especificidad y Valor Predictivo Positivo para CCR (Van Rossum y col. 2009)

*Programa de Cribado de CCR en la CAPV 2013. Gobierno Vasco (versión 24/04/13 presentación Bilbao)*

Recientemente se ha desarrollado un test inmunohistoquímico de ADN fecal que permite rastrear la presencia de células tumorales en las heces mediante técnicas de biología molecular. Detecta mutaciones de ADN, puede encontrar 15 mutaciones frecuentes en K-ras, APC, p53, etc. [71]. Es más sensible y específico en la detección del CCR pero no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia del análisis del ADN fecal en términos de incidencia o mortalidad del CCR en programas de cribado [8, 50, 67]. El elevado coste, el procesamiento de la muestra y la peor relación coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad [3].

#### - **Sigmoidoscopia**

La sigmoidoscopia flexible resulta en una reducción de la incidencia de cáncer de colon izquierdo y recto pero despreciablemente reduce la incidencia del cáncer de colon derecho [27, 29, 48, 50, 72].

Las estrategias de detección precoz y cribado se han basado en el supuesto de que más del 60% de las lesiones precoces se localizan en el rectosigma y por tanto son accesibles con el sigmoidoscopio. Además, ante la presencia de adenomas distales se recomienda la realización de colonoscopia completa hasta ciego [29, 58, 72].

## - **La colonoscopia**

La colonoscopia se considera la prueba más precisa para la detección temprana y la prevención del CCR. La realización de colonoscopias permite la identificación y la resección de pólipos. La colonoscopia es por tanto, además de diagnóstica, terapéutica [29, 45, 49, 73-78].

La colonoscopia se realiza tanto como prueba de cribado inicial en individuos mayores de 50 años o ante una prueba de cribado de SOH positiva [79].

Aunque faltan datos de estudios aleatorizados que evalúen el efecto de la colonoscopia en la tasa de mortalidad por CCR, el procedimiento se recomienda como prueba de cribado de primera línea en base a datos indirectos y estudios observacionales [22, 50]. Estudios de casos y controles basados en la población han sugerido que la colonoscopia reduce notablemente el riesgo de incidencia y mortalidad de CCR [22, 29, 50, 78, 80]. En una cohorte de sujetos con riesgo medio, el uso de la colonoscopia para la detección se asoció con una reducción en la incidencia de CCR del 67% y una reducción de la tasa de mortalidad del 65% [22, 29, 78, 80]. Estudios de cohorte con pacientes portadores de adenomas han sugerido que la polipectomía puede prevenir aproximadamente el 80% de los CCR [22, 81].

La evidencia sugiere que los pacientes sin anomalías en una colonoscopia previa tienen un riesgo menor de CCR [22, 74, 81, 82]. El intervalo entre colonoscopias es de 10 años [44, 52, 82].

Aunque el test de SOHi es menos efectivo que la colonoscopia o sigmoidoscopia para la detección neoplásica, la evidencia sugiere que puede ser mejor aceptada, y una mayor aceptación puede contrarrestar su capacidad de detección más baja [22, 44, 59].

Se ha sugerido que la prueba de SOHi puede ser más efectiva y menos costosa que otras estrategias de cribado [22, 49, 66, 83]. Además, la colonoscopia de cribado expone a pacientes sanos a un riesgo de efectos adversos. La mortalidad asociada a la colonoscopia es de 0,3 casos por 1.000 exploraciones. La tasa de perforación intestinal o hemorragia es de 1-5 casos por 1.000 exploraciones [3, 24, 28, 84]. Otras complicaciones descritas son la infección y las complicaciones asociadas con la sedación, sobre todo en pacientes con problemas cardiovasculares. Las complicaciones ocurren fundamentalmente cuando se realizan procedimientos terapéuticos [3, 24].

Tanto la colonoscopia como el test de SOHi son más eficaces en la detección de neoplasias localizadas en el colon distal que en la identificación de las localizadas en el colon proximal [12, 75, 81, 82, 85].

- **Otras pruebas de cribado**

Otras pruebas que se plantearon hace lustros y que actualmente ya no figuran en las guías son el enema opaco de doble contraste y el antígeno carcinoembrionario (CEA). Estas pruebas vienen condicionadas por su sensibilidad y especificidad para neoplasia avanzada y el no ser terapéuticas [3].

La colonografía por tomografía computerizada (colo-TC) es una buena técnica para detectar adenomas o cáncer con un tamaño superior al 5 mm. Sin embargo, su utilidad en los programas de cribado está condicionada por el precio, su utilidad exclusivamente diagnóstica, la disponibilidad de aparatos y radiólogos y las diferencias en la metodología para su realización [50, 76].

---

---

## **II. HIPÓTESIS**

El test de sangre oculta inmunológico ha mostrado una sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de colon entre el 80% y el 100%. En general los tumores localizados distalmente se manifiestan más por rectorragia y alteración del ritmo intestinal mientras que en los tumores localizados proximalmente, la clínica es más silente y se presentan más frecuentemente con anemia. Por tanto, es de esperar que el porcentaje de tumores que se diagnostiquen tras una segunda ronda de cribado en personas que hayan dado negativo en una primera ronda sea muy bajo.

Nuestra hipótesis es que en la segunda ronda de cribado, el número de cánceres de colon detectados es más bajo que en la primera ronda, los tumores son poco avanzados, al originarse posteriormente a la primera ronda, y su localización es con más frecuencia proximal debido a que son tumores donde la hemorragia puede pasar inadvertida.

---

---

## **III. OBJETIVOS**



1. Determinar la incidencia de CCR en la segunda ronda de cribado mediante SOHi tras una primera ronda negativa.
2. Evaluar las características clínicas del CCR detectado en una segunda ronda de cribado tras un primer resultado negativo.
3. Estudiar si la cantidad de sangre detectada en la prueba de sangre oculta en las heces es diferente entre los tumores detectados en la segunda ronda frente a los de la primera ronda.

---

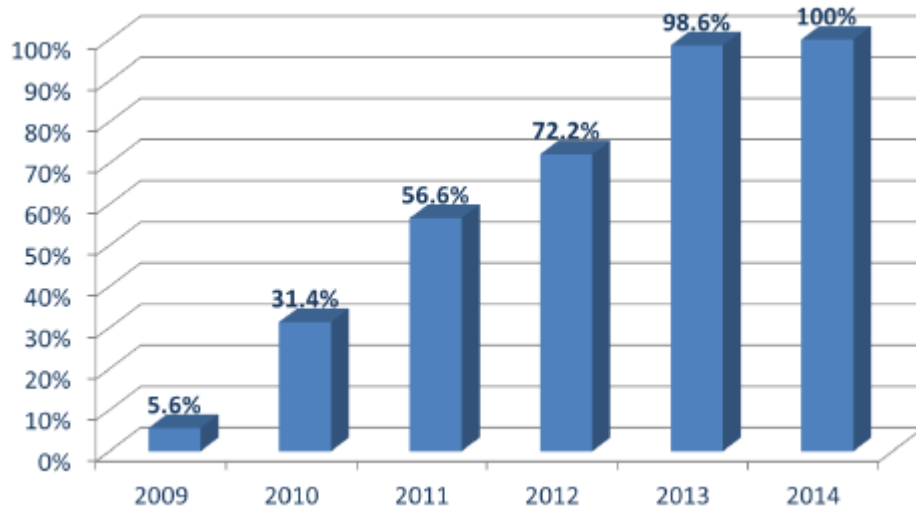
---

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron en el estudio los individuos invitados a participar en el programa de cribado de CCR en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Los individuos incluidos en el programa de cribado del País Vasco son personas asintomáticas entre los 50 y 69 años. Se contactó con la población diana progresivamente por zonas desde abril del 2009. En abril del 2011, se comenzó la segunda ronda de cribado en los individuos que habían obtenido un resultado de SOHi negativo. El estudio recoge los datos obtenidos hasta abril del 2013. Finalizó la invitación del 100% de la población diana en diciembre de 2014 (Figura 2).

Participaron un total de 238.647 individuos, de los 363.792 invitados, en una primera ronda de cribado con SOHi y 69.193 individuos, de los 100.135 invitados, en la segunda ronda tras un primer resultado negativo.

**Figura 2.** Cobertura del programa de cribado del CCR en el País Vasco.



Se excluyeron del programa los individuos con:

- Antecedentes personales de CCR, adenomas o EII.
- Historia familiar de CCR hereditario o CCR familiar (por ejemplo,  $\geq 2$  familiares de primer grado con CCR o uno diagnosticado antes de los 60 años) [86].
- Colectomía total.
- Coagulopatías graves (exclusión temporal).
- Enfermedad terminal.
- Que se hubieran realizado un test de SOH en los últimos 2 años o una sigmoidoscopia/colonoscopia en los últimos 5 años.
- Que hubieran cambiado el domicilio fuera de la CAPV.

No fueron incluidos en la segunda ronda de cribado, aquellos individuos con test de cribado positivo en la primera ronda, los que cumplieron  $\geq 70$  años, los que se mudaron de región o los que murieron. En el caso de haber superado la edad de 70 años, se les comunicó el cese de actuaciones preventivas.

El cribado del CCR en el País Vasco se realiza con un test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo (OC-Sensor®, Eiken Chemical Co, Tokyo, Japón) y se repite cada 2 años en caso de resultado negativo.

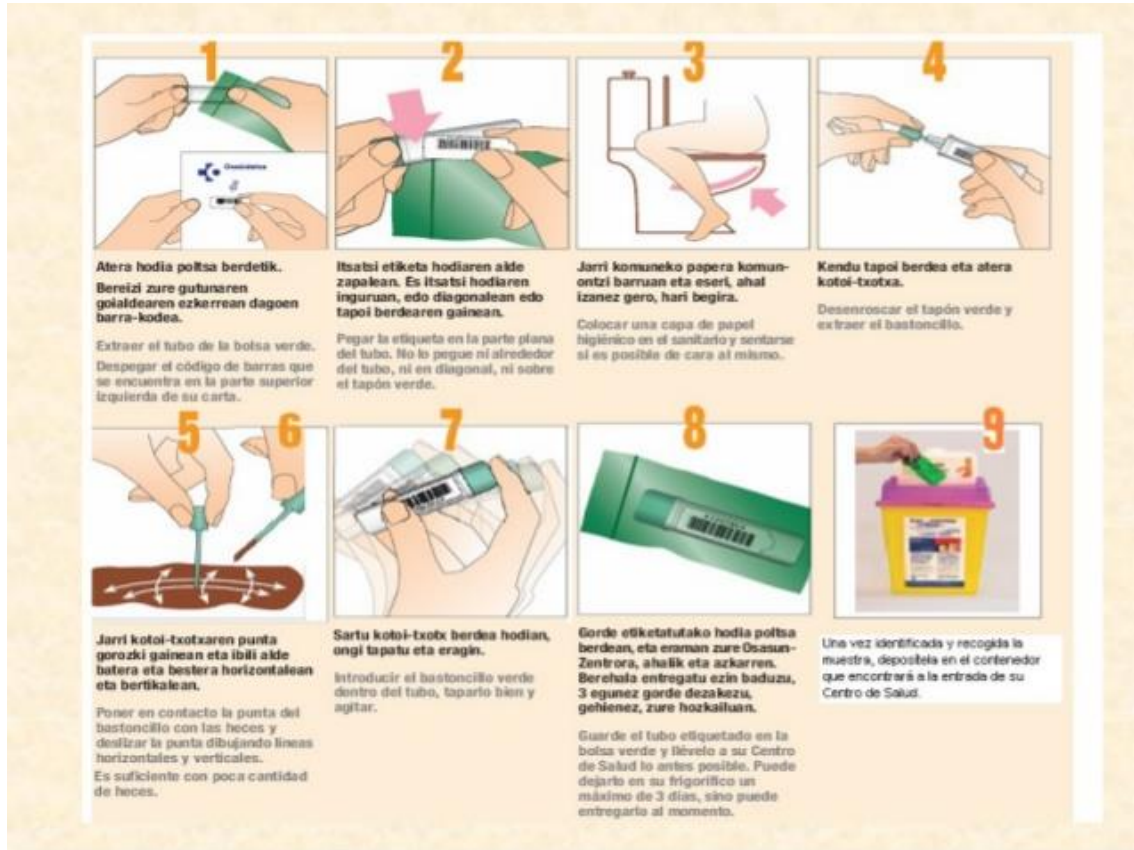
A los individuos se les envió una carta de información sobre el programa de cribado de CCR y 2 semanas después, a los individuos que no manifestaron su decisión de no participar, se les envió el test de sangre oculta en las heces. En esta carta se incluyen instrucciones de cómo se debe recoger, almacenar y entregar la muestra. No se realiza restricción de la dieta ni se aconseja cambiar las medicaciones como antiagregantes o anticoagulantes.

El kit contenía, además de las instrucciones, un contenedor de plástico para las heces, un bastoncillo y un tubo colector junto con una bolsa de plástico donde meter el tubo una vez recogida la muestra. Específicamente, se les enseñaba que debían pasar el bastoncillo varias veces por las heces y después meterlo en el tubo colector (Figura 3).

Los individuos depositaban el test el día siguiente a la recogida en una caja habilitada para dicho fin en su Centro de Salud. Del Centro de Salud se enviaban al Hospital de referencia en contenedores isotérmicos el mismo día. Se determinaba, de forma automática, la cantidad de sangre detectada en el test.

El resultado era considerado positivo cuando se detectaba  $\geq 100$  ng de hemoglobina por ml de solución buffer (que corresponden a  $20\mu\text{g}$  Hb/g heces).

Figura 3. Instrucciones para la recogida de muestra de heces





Se informaba a los individuos y los médicos de familia del resultado del test, por carta a los individuos y por el sistema informático de la red sanitaria vasca (sistema e-Osabide) a los médicos de familia. En caso de resultado negativo, en la carta se les invitaba a participar de nuevo en el programa en 2 años. En caso de un resultado positivo se les indicaba que debían pasar por la consulta de su médico de familia para informarle del resultado (en 15 días) y de los pasos posteriores a seguir para la realización de la prueba de confirmación, la colonoscopia (que se realizaba en los 30 días posteriores a la consulta con el médico).

En caso de que un participante no acudiera al médico de familia tras un resultado SOHi positivo, desde el centro coordinador se enviaba un aviso al jefe de la Unidad de Atención Primaria para que se comunicara con el participante, conocer su situación y comunicársela de vuelta al centro coordinador (negación a la colonoscopia, colonoscopia en sistema privado, enfermedad que impedía la realización de la colonoscopia en ese momento, etc.).

La colonoscopia se consideró completa cuando se observó el ciego. Las colonoscopias se realizaron bajo sedación utilizando fármacos intravenosos, realizando una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y con limpieza anterógrada del colon con administración de laxantes e ingesta abundante de agua. Todas las colonoscopias fueron realizadas en los centros de referencia.

En caso de resultado negativo de la colonoscopia, se le comunicó a la persona participante por el mismo especialista de la Unidad de Endoscopias en el mismo momento y se le envió una carta para volver a entrar en el cribado con test de SOHi en 10 años. En caso de encontrar lesiones en la colonoscopia, se realizaba la recomendación pertinente desde el Hospital y se guardaba el informe del resultado en las aplicaciones informáticas (e-Osabide) para su visualización por parte del médico de familia. La guía utilizada para el seguimiento de adenomas fue la guía Europea. En el caso de presentar 1 ó 2 adenomas de bajo riesgo se les aconsejaba realizar un nuevo test de SOHi a los 5 años.

En el caso de no conseguir realizar una colonoscopia completa, se le solicitaba un colo-TC desde la propia sala de endoscopias.

El programa de cribado en el País Vasco además tiene las siguientes características: la implicación de Atención Primaria y Atención especializada, la coordinación centralizada del programa y el sistema de información inter-operativo con otras bases de datos clínicas.

El sistema de información ha sido desarrollado por el centro de coordinación en estrecha colaboración con el Servicio de Informática de la Dirección General y los responsables de Osabide-AP, e-Osabide, Clinic, Omega, Registro Hospitalario de Tumores, Registro Poblacional de Tumores con el objeto de permitir una inter-operatividad con las Bases Clínicas y facilitar la trazabilidad y el seguimiento de todos los casos. Cada persona de la población

diana posee una ficha individualizada en la que están registradas: invitaciones, exclusiones, participación/no participación, resultado del test de SOHi, resultado colonoscopia, localización, tamaño e histología de las lesiones, así como TNM, estadio y tratamiento de los cánceres invasivos. Todas las cartas emitidas así como los centros implicados están registradas para cada invitación.

La clasificación utilizada para establecer el estadio del CCR fue la clasificación de cáncer del AJCC que se basa en el sistema TNM (Tabla 2 y 3) [32, 33, 37]. Se consideraron estadios avanzados el estadio III y IV. En el caso de la existencia de dos o más tumores, los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la lesión más avanzada.

La localización de los CCR se definió como distal o proximal al ángulo esplénico [44].

El grado de diferenciación fue clasificado en bien-moderadamente diferenciado y mal diferenciado.

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Donostia.

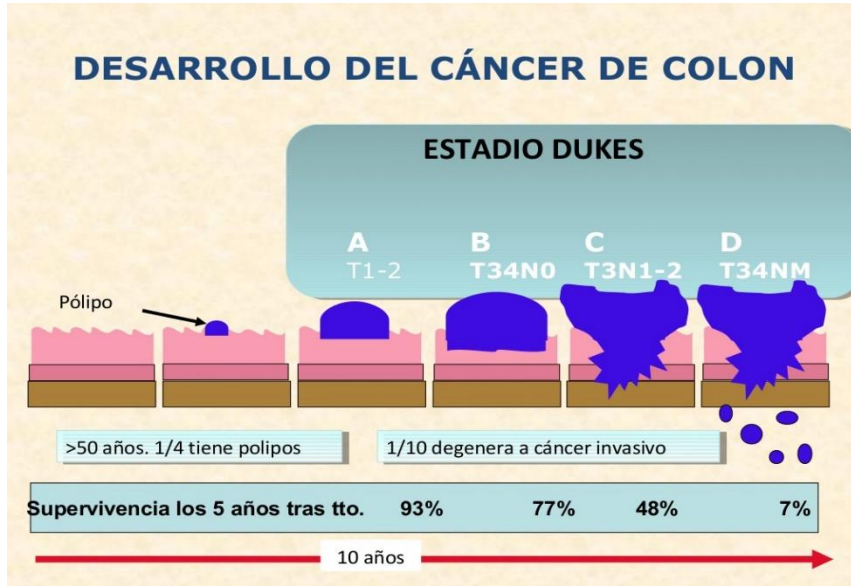
**Tabla 2.** 7ª edición de la clasificación de la AJCC (2010). TNM

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de lámina propia
T1	Tumor que invade submucosa
T2	Tumor que invade muscular propia
T3	Tumor que crece a través de la muscular propia a los tejidos pericólicas o a la subserosa
T4a	Tumor que penetra en la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor que directamente invade o está adherido a otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2–3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, mesenterio, o tejidos pericólicas o pericólicos no-peritonizados, sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4–6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o lugar (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en más de un órgano/lugar o el peritoneo

**Tabla 3.** Clasificación por estadios del CCR según el AJCC 7ª edición

<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Dukes</b>	<b>MAC</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0	--	--
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a	D	D
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b	D	D

Figura 4. Desarrollo del cáncer de colon



Programa de Cribado de CCR en la CAPV 2013. Gobierno Vasco (versión 24/04/13 presentación Bilbao)

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y/o test de Fisher para comparar variables categóricas entre los grupos (primera ronda y segunda vuelta), y se utilizó la prueba t test para comparar las variables continuas. Las mediciones de hemoglobina fecal se han presentado como medianas y se han comparado con el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se empleó la regresión logística para analizar el efecto independiente de cada variable sobre la probabilidad de identificar un CCR en la segunda ronda. Todos los análisis se realizaron empleando el paquete estadístico IBM para Ciencias Sociales (SPSS), versión 19.0.

---

---

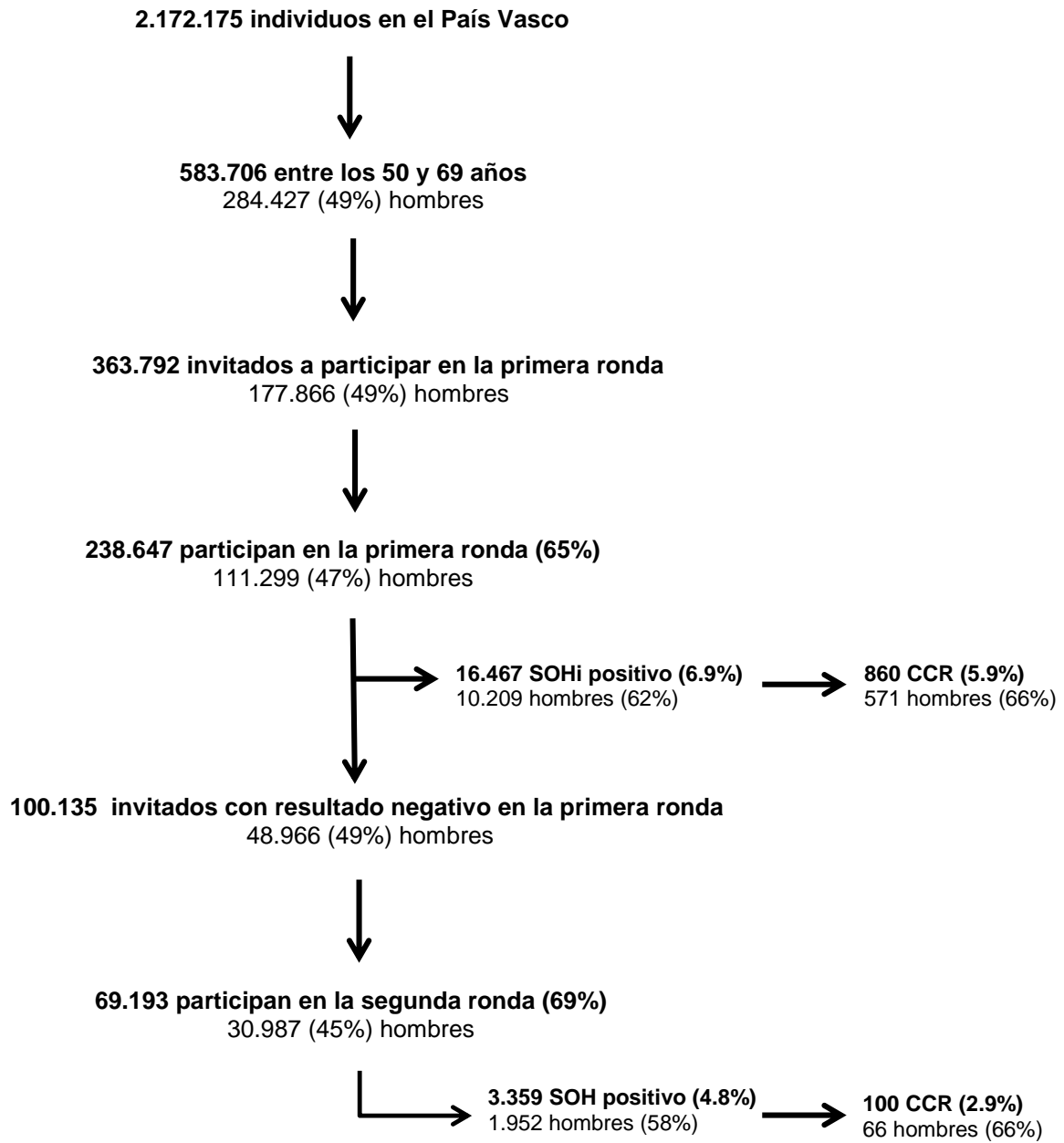
## **V. RESULTADOS**



### **Tasa participación y porcentaje de positividad del test**

Un total de 363.792 personas fueron invitadas a participar en la primera ronda de cribado del CCR con SOHi y 100.135 en la segunda ronda. 238.647 (65%) personas participaron en la primera ronda y 69.193 (69%) en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ). La participación de los hombres en la primera ronda fue del 47% y del 45% en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ). La tasa de SOHi positivo en la primera ronda fue del 6,9% (16.467) y del 4,8% (3.359) en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ) (Figura 5).

**Figura 5.** Reclutamiento y flujo de los pacientes incluidos en el estudio



### **Tasa de detección de CCR**

Se diagnosticaron 860 pacientes con CCR en la primera ronda y 100 en la segunda. El porcentaje de pacientes con cáncer sobre las personas que se hicieron el test fue del 0,36% (860/238.647) para la primera ronda y 0,14% (100/69.193) para la segunda ronda ( $p < 0,005$ ). La incidencia de CRC se redujo un 61% en la segunda ronda de cribado. Entre los individuos que dieron positivo en la primera ronda el porcentaje de CCR fue del 5.2% (860/16.467) frente al 3% (100/3.359) en la segunda ronda tras un test negativo ( $p < 0,005$ ).

### **Características de los CCR**

La localización del CCR fue proximal en el 12,5% de la primera vuelta y en el 24% de la segunda ronda ( $p = 0,008$ ). No hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo, estadio, histología o grado de diferenciación entre ambos grupos. El tratamiento endoscópico fue mayor en la primera ronda (30% vs 18%,  $p < 0,05$ ) (Tabla 4).

No hubo diferencias en el estadio entre los CCR de la primera y segunda ronda según localización tumoral (proximal o distal).

**Tabla 4.** Características de los pacientes con CCR en la primera ronda de cribado de SOHi y en la segunda ronda tras un primer resultado negativo

	Primera ronda (n=860)	Segunda ronda (n=100)	p
<b>Sexo – hombre (%)</b>	571 (66%)	66 (66%)	0.5
<b>Edad (años)</b>	61.5 (±5.3)	61.4 (±4.9)	0.7
<b>Localización</b>			
Proximal	108/860 (12.5%)	24/100 (24%)	0.008
<b>Estadio</b>			
I	428 (50%)	45 (45%)	0.5*
II	160 (19%)	20 (20%)	
III	201 (23%)	26 (26%)	
IV	71 (8%)	9 (9%)	
<b>Concentración de hemoglobina (ng Hb/ml solución)</b> (Mediana-RIQ)**	1054 (389-3020)	545 (237-2486)	0.002***
<b>Resultados histológicos</b>			
Adenocarcinoma	842 (98%)	97 (97%)	0.6
Mucinoso o células en anillo de sello	14	2	
Carcinoide	4	1	
<b>Diferenciación</b>			
Bien a moderado	826 (96%)	97 (97%)	1.0
Pobre	34 (4%)	3 (3%)	
<b>SOHi ng/ml (%)</b>			
< 291	164 (19%)	27 (27%)	0.04
292-722	164 (19%)	24 (24%)	
723-1557	180 (21%)	13 (13%)	
1558-3932	181 (21%)	15 (15%)	
>3933	171 (20%)	21 (21%)	
< 723 <sup>&amp;</sup>	328 (38%)	56 (56%)	0.001
>723	532 (62%)	44 (44%)	
<b>Tratamiento</b>			
Sólo endoscopia	258 (30%)	18 (18%)	0.08
Cirugía ± QT ± RT	602 (70%)	81 (82%)	

\* Tendencia lineal \*\* Rango intercuartílico \*\*\* Mann–Whitney U test

Hb= hemoglobina QT= quimioterapia RT= radioterapia

### **Características de las concentraciones de SOHi**

Los valores de SOHi fueron más altos en los CCR detectados en la primera ronda que en los detectados en la segunda ronda (1054 ng/ml frente a 545 ng/ml, respectivamente) (Tabla 4). Se observó como los valores de SOHi eran mayores en los CCR con estadios más avanzados, independientemente de la ronda donde fueron detectados. Los valores para los estadios I, II, III y IV fueron 837 ng/ml, 1,415 ng/ml, 1,300 ng/ml y 1.060 ng/ml, respectivamente ( $p < 0,005$ ). Los niveles de SOHi para el CCR en estadio I fueron mayores, tanto en la localización distal como proximal, en la primera ronda (Tabla 5).

Los pacientes diagnosticados de CCR en la segunda ronda habían presentado unos valores de SOHi en la primera ronda de: 58 pacientes (58%) por debajo de 26 ng/ml, 18 pacientes (18%) entre 26 y 50 ng/ml, 10 pacientes (10%) entre 51 y 75 ng/ml y 10 pacientes (10%) entre 76 y 99 ng/ml. 4 individuos (4%) tuvieron un fallo durante la recogida de la muestra y no repitieron la prueba. La media de SOHi en la segunda ronda para los puntos de corte  $< 26$  ng/ml, 26 a 50 ng/ml, 51 a 75 ng/ml y 76 a 99 ng/ml y casos con error fueron de 1.484 ng/ml, 1242 ng/ml, 2459 ng/ml, 4326 ng/ml y 3.253 ng/ml, respectivamente.

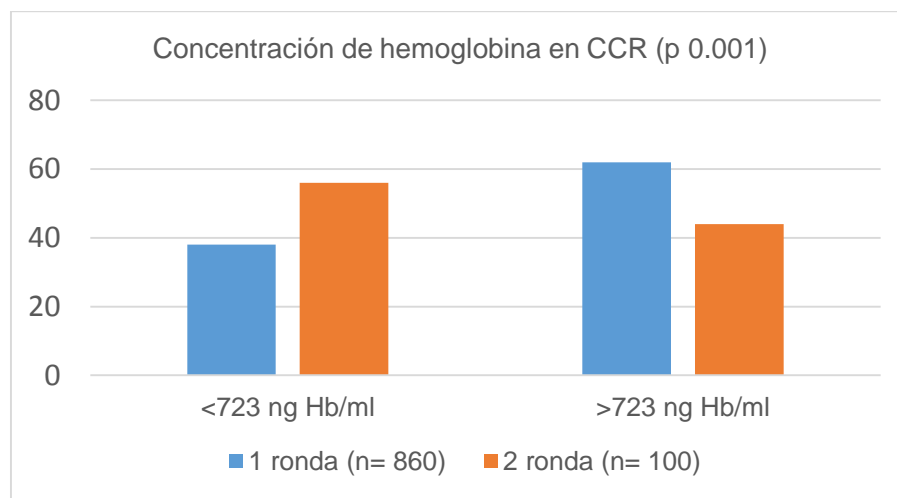
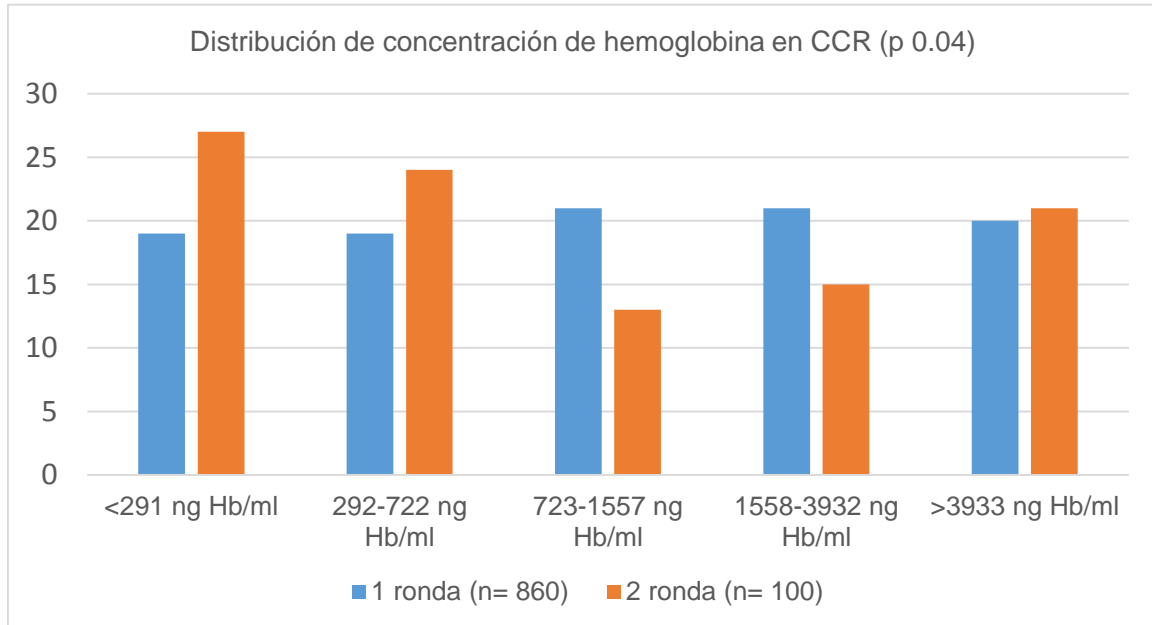
La concentración de hemoglobina fue significativamente inferior en la segunda ronda en individuos que en la primera ronda tuvieron resultados de

menos de 51 ng/ml comparado con los que tuvieron 51-99 ng/ml (1427 ng/ml frente a 3370 ng/ml;  $p < 0,05$ ) (Tabla 4, Figura 6).

**Tabla 5.** Concentración de hemoglobina media (ng Hb/ml solución buffer) de los CCR en la primera y segunda ronda de SOHi por estadio y localización

	Proximal		<i>p</i>	Distal		<i>p</i>
	Primera ronda	Segunda ronda		Primera ronda	Segunda ronda	
Estadio I	1070	230	0.01	880	440	0.02
Estadio II	930	345	0.2	1515	3465	0.7
Estadio III	970	840	0.9	1385	315	0.2
Estadio IV	550	2850	0.1	1355	825	0.6

**Figura 6.** Distribución de concentración de hemoglobina en los CCR según la ronda de cribado (expresado en porcentajes)



Agrupado en función del punto de corte establecido donde más diferencias intercuartiles se producen



### **Análisis multivariante**

En el análisis multivariante las variables que mostraron un efecto independiente para la detección de CCR en la segunda ronda fueron la localización proximal (índice de riesgo en el segundo grupo vs. primer grupo, 2,4; CI del 95%: 1.3 a 4.4;  $p = 0,003$ ) y la concentración de hemoglobina detectada (hazard ratio, 2,1; 95% CI: 1.3 a 3.5;  $p = 0,003$ ).

La probabilidad de diagnóstico de CCR en individuos con concentraciones de hemoglobina inferiores a 723 ng/ml fue dos veces mayor en la segunda ronda que en la primera (hazard ratio, 2.1; 95% CI, 1.3 to 3.5;  $p=0.003$ ).

---

---

## **VI. DISCUSIÓN**

En este trabajo se comprueba como la incidencia de CCR disminuye en una segunda ronda de cribado tras un primer resultado negativo y que los valores cuantificados del test son más bajos en la segunda ronda. No se observan diferencias en el estadio. Un 45-50% de los tumores en ambas rondas tenían un estadio I a diferencia del estadio de los tumores diagnosticados previamente al cribado en los que el estadio I sólo suponía el 14-17% [11, 86]. Sí se observan diferencias en la localización, siendo con más frecuencia proximales los detectados en la segunda ronda.

Diferentes estudios en los últimos años han observado, al igual que este trabajo, como el número de CCR diagnosticado en la segunda ronda de cribado con test de SOHi es menor en comparación con los diagnosticados en la primera ronda (en nuestro estudio, 0.36% en la primera ronda y 0,14% en segunda ronda). En 2012, Denters y col. encontraron una tasa de CCR en la primera ronda del 0,41% (12/2871) y de 0,19% (4/2022) en la segunda ronda. Van Roon y col. analizaron 7.501 individuos holandeses y encontraron 0,36% (22/7229) de CCR en la primera ronda y 0,3% (4/1280) en la segunda ronda. Otros autores japoneses (Morikawa y col.) en 2005 observaron un porcentaje similar de detección de CCR en una ronda de cribado (0,36% (79/21, 805)) [51, 74, 87]. Una menor incidencia de CCR en la segunda ronda puede ser debido a un descenso en la positividad del test, por ejemplo en nuestro estudio, desciende del 6.9% al 4.8%. Entre las diferencias con el presente estudio están: el mayor tamaño de la muestra analizada y la característica de tratarse de una prueba realizada en la práctica clínica fuera de estudios de investigación. Así, el número de personas que se realizaban el test en la primera vuelta y segunda vuelta

fueron 238.647 y 69.193 individuos, respectivamente; superior a los estudios comentados previamente por lo que las conclusiones son más sólidas.

En la primera ronda, los adenomas prevalentes y cánceres se eliminan ya que los sujetos se someten a una colonoscopia posterior, por lo tanto, en un mismo grupo que participa en las sucesivas rondas, se puede asumir que la tasa de positividad disminuirá a lo largo del tiempo, por ejemplo en nuestro estudio, desciende del 6.9% al 4.8% (en el estudio McNamara y col., de 10 a 8% y en el estudio de Kapidzic y col. del 8.4% en la primera ronda al 6% en la segunda) [23, 68, 88, 89].

En relación a los resultados de los test se observó cómo los valores del test eran más altos en la primera ronda que en la segunda ronda y estos valores se correlacionaban directamente con el estadio. Así, a un mayor estadio, el valor del test era mayor. Resultados similares han sido descritos por otros autores [4, 70]. Por ejemplo, en el estudio de Morikawa y col. se obtuvo una sensibilidad del 65,8% para el cáncer invasivo. De acuerdo con el estadio de Dukes, la sensibilidad observada fue del 52.8% para el estadio de Dukes A, 70% para el estadio de Dukes B, y 78,3% para los estadios Dukes C o D [74]. El tamaño del tumor se correlaciona con una mayor invasión en la pared e invasión ganglionar. Los pólipos grandes y el CCR presentan con mayor frecuencia ulceración y sangran más. Por el contrario, los pólipos más pequeños sangran menos y de ahí que el diagnóstico mediante cribado con test de SOHi sea más difícil [90, 91]. En este sentido, como hemos comentado previamente, en los programas de

cribado, es decir en personas asintomáticas, se incrementa el porcentaje de CCR detectado en estadios precoces. Al contrario, cuando el paciente tiene síntomas, como rectorragia, anemia, dolor abdominal o alteración del ritmo intestinal, los tumores son mayores y los estadios más avanzados.

Otra característica del diagnóstico de los tumores detectados previamente al programa de cribado es que la mayoría (74-75%) son distales al ángulo esplénico. Se ha sugerido que tanto la colonoscopia como la prueba de SOHi son menos eficaces para la detección de neoplasias localizadas en el colon proximal que en el colon distal [12, 29, 75, 80, 85]. En este estudio se observa como en la primera ronda sólo un 12.5% eran proximales mientras que este porcentaje aumentaba a un 25% en la segunda ronda de cribado. Estos datos dejan entrever que hay un porcentaje de tumores en la región proximal (alrededor de un 12%) que no se detectan en la primera ronda [22, 75, 86]. Datos similares han sido reportados por otros autores. El estudio de Khalid-de Bakker y col. y los estudios publicados por Morikawa y col. en 2005 y Haug y col. en 2011, concluyeron que el cribado con la prueba de SOHi tiene menor sensibilidad en la detección de neoplasias avanzadas proximales que en las distales (16 -20% y 31 -33%, respectivamente), y menor sensibilidad también en la detección de CCR proximales versus distales (56,5% y 69,6%, respectivamente) [45, 51, 74, 85]. Estos hallazgos se repiten cuando se analiza la sensibilidad diagnóstica de la SOHi para el diagnóstico de CCR. La SOHi detectaba el 56.5% de los tumores proximales y un 69.6% de los distales.

Entre las posibles causas de detectar más CCR proximales en la segunda ronda de cribado están:

1. Menor hemorragia debido a que una proporción mucho mayor de cánceres en el colon derecho son sésiles o planos comparados con los del colon izquierdo y el recto [80-82, 85].
2. Algunos cánceres que progresan rápidamente pueden no haber estado presentes en el último test e SOHi, en parte debido a sus características biológicas alteradas [12, 80, 84].
3. El cáncer que no sangra persiste en un estado de no sangrar durante mucho tiempo en el colon derecho o existe un patrón de hemorragia intermitente de cáncer [92].
4. La hemoglobina del CCR proximal puede degradarse en su paso hacia el ano, lo que podría afectar a la precisión del test de SOHi [85].
5. Debido a las diferencias en la consistencia de las heces, la sangre puede que se distribuya de forma más homogénea cuando se origina en el lado derecho y se quede más en la superficie cuando procede de la parte izquierda, lo que también favorecería la detección de la neoplasia [85].

Las opciones para mejorar el diagnóstico de CCR proximal son:

- Disminuir los intervalos de cribado a un año. Un reciente estudio que analiza el cribado a intervalos de 1, 2 y 3 años, demostró que el rendimiento en la segunda ronda de cribado no estaba influenciado por la diferencia de espacio de los intervalos de cribado entre 1 a 3 años [87].

Además, esto supondría mayores costes y mayor proporción de falsos positivos [16].

- Aumentar el número de muestras/test por ronda [90]. Sin embargo, los datos son contradictorios, un estudio mostró que la sensibilidad de la prueba de SOHi se elevaba de 33% a 47% utilizando tres test en lugar de uno sólo [60]. Otro estudio mostró que la tasa de positividad del test de SOHi aumentaba de 8% a 13% mediante la adición de una segunda muestra de SOHi [83]. Nakama et al 1999 observaron una sensibilidad del test de SOHi para detectar CCR del 56% con el método de 1 día, del 83% con el método de 2 días y del 89% con el método de 3 días. Por el contrario, otros estudios que examinan la capacidad de detección CCR con dos o tres muestras no observan un aumento en la sensibilidad y especificidad [92- 94]. Además, la recogida de varias muestras disminuye la participación y aumenta el coste en el cribado, por lo tanto el método 1-día puede aumentar la participación en el cribado ya que reduce la frecuencia de recogida de muestra fecal [45, 74, 95].
- Un punto de corte del test SOHi inferior. Los estudios coste-efectivos que analizan diferentes puntos de corte recomienda ajustar el punto de corte de 115 ng/ml [28, 47, 93]. Un punto de corte más bajo (por ejemplo, 50 ng/ml) aumentaría el número de cribados positivos (aumentaría la sensibilidad) y requeriría más colonoscopias y más colonoscopias innecesarias (disminuiría la especificidad) [28, 47, 49, 91, 92].
- Establecer un punto de corte en la primera ronda (100 ng/ml) y otro en la segunda ronda (por ejemplo, 50 o 75 ng/ml) o disminuir el punto de corte en la primera ronda a 75 ng/ml o 50 ng/ml en función de la capacidad y

los costes de la colonoscopia. En nuestro estudio, con un punto de corte de 100 ng/ml, las tasas del test SOHi positivo fueron del 6,4% en la primera ronda y del 4,9% en la segunda ronda. El haber disminuido el punto de corte en la primera ronda a 50 ng/ml hubiera permitido detectar el 20% de los CCR detectados en la segunda ronda.

- Utilizar otros test de SOHi cualitativos. Sin embargo, cuando se compara con otros test, la sensibilidad y la especificidad son similares [45, 63, 96].
- La mejora de las técnicas de detección en las heces o la combinación con otras pruebas como el ADN fecal o la combinación de test de heces y sangre para permitir una mejor detección del CCR proximal [67].

Otro dato interesante del estudio es la alta participación al cribado. Un 65% de la población invitada participo en el cribado de la primera ronda y un 69% en la segunda ronda. En el estudio COLONPREV la tasa de participación con SOHi fue del 34% al igual que en el estudio de Janda y col. [8, 44, 97, 98]. Las tasas de participación varían ampliamente entre países aunque existen pocas zonas en el mundo con esta alta participación [53, 63]. Por ejemplo en Inglaterra en 2006 donde se ofrece el test de sangre oculta en heces bianual a adultos de entre 60 y 69 años la participación estuvo entre el 35% y el 61% [25]. En Holanda la participación con test de SOHi fue del 57% al 61,5% [40, 51, 69].

La alta participación de nuestro estudio puede deberse a la metodología seguida en el País Vasco como es el enviar una carta de información previa [99], enviar el test a todas las personas a su domicilio, sin necesidad de tener que



contestar un formulario previo o pasar por la farmacia o por el centro de salud, y la implicación del personal sanitario de atención primaria [100]. En el programa de cribado no hemos analizado otros factores que pueden influir en la participación como por ejemplo el nivel socioeconómico o la dispersión de la población [99, 100].

En general, la participación aumenta ligeramente con una segunda ronda de cribado cuando se realiza a intervalos bianuales, aunque la participación de las personas que ya han participado en una ronda de cribado previo desciende del 100% al 86% [43, 51, 59]. Es decir, el 14% de las personas que participaron en la primera ronda de cribado no participan en la segunda ronda. En nuestro estudio, el 31% no participó en la segunda ronda de SOHi.

Este estudio tiene varios puntos fuertes. Todos los participantes fueron invitados de forma consecutiva dentro del programa de cribado del País Vasco y no habían participado en ninguna prueba de cribado previamente. Fueron invitados consecutivamente a realizar SOHi. Todos los test de la primera y la segunda ronda fueron tratados con el mismo protocolo. Las colonoscopias se realizaron en los mismos centros y por los mismos endoscopistas en ambas rondas. El número de muestras analizadas y cánceres estudiados en ambas rondas es uno de los mayores reportados en la literatura [51, 87, 101].

El estudio también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se desconoce si los CCR avanzados fueron falsos negativos en la primera ronda de cribado con SOHi. En segundo lugar, no hemos determinado las características

moleculares de los tumores proximales, por lo tanto no se sabe si estaban presentes anteriormente. En tercer lugar, la colonoscopia no se realizó en los casos de SOHi negativo. En cuarto lugar, se desconoce si todos los individuos eran ciertamente asintomáticos.

En resumen, observamos como el CCR detectado en segunda ronda de cribado tras un test previo negativo tiene un estadio similar al detectado en la primera ronda, su localización con más frecuencia proximal y los valores de la SOHi son inferiores.

---

---

## **VII. CONCLUSIONES**

1. La positividad del test de sangre oculta en las heces en la segunda ronda desciende, de un 6.9% en la primera vuelta a un 4.8% en la segunda vuelta.
2. El riesgo de presentar CCR entre los positivos en una segunda ronda de cribado tras una ronda previa negativa disminuye del 5.2% al 3%.
3. La incidencia de CCR en la segunda ronda de cribado disminuye en más de un 60% tras un primer resultado negativo.
4. La participación en el cribado es menor en hombres, tanto en la primera ronda como en una segunda ronda de cribado tras un resultado previo negativo.
5. No existen diferencias en la edad, el sexo, el estadio, el tipo histológico y en el grado de diferenciación entre los CCR detectados en la segunda ronda y los detectados en la primera ronda.
6. Los CCR detectados en la segunda ronda se localizan con más frecuencia en la zona proximal del colon.
7. La cuantificación de sangre oculta en las heces es inferior en los cánceres detectados en la segunda ronda.
8. Un 20% de los cánceres de colon detectados en la segunda ronda presentaron valores superiores a 10 µg Hb/g de heces en la primera ronda de cribado.

---

---

## **VIII. RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

En la mayoría de los países desarrollados el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el primer lugar entre las neoplasias y el segundo en cuanto a mortalidad relacionada con cáncer. El cribado con sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi) cada 2 años es un método eficaz para la detección del CCR.

## **OBJETIVOS**

Determinar la incidencia y características del CCR en la segunda ronda de cribado mediante SOHi tras una primera ronda negativa.

## **HIPÓTESIS**

El cáncer de colon detectado en una segunda ronda de cribado tras un primer resultado negativo es muy poco frecuente y el estadio menos avanzado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Participaron un total de 238.647 individuos, de los 363.792 invitados, en una primera ronda de cribado con SOHi y 69.193 individuos, de los 100.135 invitados, en la segunda ronda tras un primer resultado negativo.

El test de sangre oculta en heces empleado fue el test inmunológico cuantitativo OC-Sensor® (Eiken Chemical Co, Tokyo, Japón). El resultado del test fue considerado positivo cuando se detectaba  $\geq 100$  ng de hemoglobina por ml de solución buffer (que corresponden a 20 $\mu$ g Hb/g heces).

## **RESULTADOS**

Participó un 65% en la primera ronda y un 69% en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ). La participación de los hombres en la primera ronda fue del 47% y del 45% en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ). La tasa de SOHi positivo en la primera ronda fue del 6,9% y del 4,8% en la segunda ronda ( $p < 0,0005$ ). Se diagnosticaron 860 pacientes con CCR en la primera ronda y 100 en la segunda. La localización del CCR fue proximal en el 12,5% de la primera vuelta y en el 24% de la segunda ronda ( $p = 0,008$ ). No hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo, estadio, histología o grado de diferenciación entre ambos grupos.

Los valores de SOHi fueron más altos en los CCR detectados en la primera ronda que en los detectados en la segunda ronda (1054 ng/ml frente a 545 ng/ml, respectivamente). Se observó como los valores de SOHi eran mayores en los CCR con estadios más avanzados.

## **CONCLUSIÓN**

En este trabajo se comprueba como la incidencia de CCR disminuye en una segunda ronda de cribado tras un primer resultado negativo y que los valores cuantificados del test son más bajos en la segunda ronda. No se observan diferencias en el estadio. Sí se observan diferencias en la localización, siendo con más frecuencia proximales los detectados en la segunda ronda.

---

---

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**



- [1] Ugarte MD, Etxeberria J, Goicoa T, Ardanaz E. *Gender-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer incidence in Navarre, Spain (1990-2005)*. D Cancer Epidemiol 2012; 36: 254-62.
- [2] AECC. *Incidencia del cáncer de colon*. Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDECOLON/Paginas/incidencia.aspx>
- [3] Asociación Española de Gastroenterología. *Guía clínica para la prevención del cáncer colorrectal*. 2009. Recuperado el 15 de agosto, 2010. Disponible en: [www.aegastro.es/guia-clinica-cancer-colorrectal](http://www.aegastro.es/guia-clinica-cancer-colorrectal) o [http://www.guiasgastro.net/guias\\_full/textos/ccolon.pdf](http://www.guiasgastro.net/guias_full/textos/ccolon.pdf)
- [4] Meyer JE, Narang T, Schnoll-Sussman FH, Pochapin MB, Christos PJ, Sherr DL. *Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years*. Cancer 2010; 116: 4354-9.
- [5] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. GLOBOCAN 2012 v1.0*.
- [6] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer 2010; 46: 765-81.
- [7] Centro Coordinador del Programa de Cribado. Dirección General de Osakidetza. *Programa de cribado de cancer colorectal de Euskadi*. Disponible en :

[http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/deteccion\\_cancer/eu\\_minbizia/adjuntos/programa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/deteccion_cancer/eu_minbizia/adjuntos/programa.pdf)

- [8] Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, López-Urrutia A, Samper A, Uranga B, Rodríguez C, Bujanda L. *Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test*. Front Pharmacol 2014; 4: 175.
- [9] López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD; Colorectal Cancer Working Group. *Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain*. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 3: p. iii76-82.
- [10] Izarzugaza MI, Martínez R, Audicana C, Larrañaga N, Hernández E, Tobalina MC, De la Cruz M, Laviñeta M, Hurtado R, San Sebastián MC, DE Miguel AR, Michelena MJ, López de la Calle J. *El cáncer en el País Vasco. Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal*. Departamento de Sanidad y Consumo. Disponible en : [http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-20319/es/contenidos/informacion/estado\\_salud/es\\_5463/adjuntos/cancer.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-20319/es/contenidos/informacion/estado_salud/es_5463/adjuntos/cancer.pdf)
- [11] Bujanda L, Sarasqueta C, Hijona E, Hijona L, Cosme A, Gil I, Elorza JL, Asensio JI, Larburu S, Enríquez-Navascués JM, Jover R, Balaguer F, Llor X, Bessa X, Andreu M, Paya A, Castells A. *Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Colorectal cancer prognosis twenty years later*. World J Gastroenterol 2010; 16: 862-7.

- [12] Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. *Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis.* Gastroenterology 2007; 132: 96-102.
- [13] Mäkelä J, Kiviniemi H, Laitinen S. *Prognostic factor after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma.* Hepatogastroenterol 2002; 49: 971-5.
- [14] Frizis H, Papadopoulos A, Akritidis G, Frizis HR, Hatzitheoharis G. *Are there any differences in colorectal cancer between young and elderly patients?* Tech Coloproctol 2004; 8: 147-8.
- [15] Lin JT, Wang WS, Yen CC, Liu JH, Yang MH, Chao TC, Chen PM, Chiou TJ. *Outcome of colorectal carcinoma in patients under 40 years of age.* J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 900-5.
- [16] Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test.* Lancet 1996; 348: 1467-71.
- [17] Varma JR, Sample L. *Colorectal cancer in patients aged less than 40 years.* J Am Board Fam Pract 1990; 3: 54-9.
- [18] Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. *Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age.* Br J Surg 2003; 90: 205-14.

- [19] O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. *Colorectal cancer in the young*. Am J Surg 2004; 187: 343-8.
- [20] O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. *Do young colon cancer patients have a worse outcomes?*. Worl J Surg 2004; 28: 558-64.
- [21] Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos Arroyo MA. *Genetic mechanisms in the hereditary predisposition to colorectal cancer*. An Sist Sanit Navar 2006; 29: 59-76.
- [22] Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A; COLONPREV Study Investigators. *Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening*. N Engl J Med 2012; 366: 697-706.
- [23] McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, Shearer N, Crotty P, Neary P, Walsh P, Boran G, O'Morain C. *Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1415-21.

- [24] Jover R, Herráiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, Campo R, Carreño R, Castells A, Cubiella J, García-Iglesias P, Hervás AJ, Menchén P, Ono A, Panadés A, Parra-Blanco A, Pellisé M, Ponce M, Quintero E, Reñé JM, Sánchez del Río A, Seoane A, Serradesanferm A, Soriano Izquierdo A, Vázquez Sequeiros E; Spanish Society of Gastroenterology; Spanish Society of Gastrointestinal Endoscopy Working Group. *Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening*. *Endoscopy* 2012; 44: 444-51.
- [25] von Wagner C, Baio G, Raine R, Snowball J, Morris S, Atkin W, Obichere A, Handley G, Logan RF, Rainbow S, Smith S, Halloran S, Wardle J. *Inequalities in participation in an organized national colorectal cancer screening programme: results from the first 2.6 million invitations in England*. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 712-8.
- [26] Muela A, Jorquera F, Ribas T, Malagón R, Morán A, Martínez AL, Guerra J, Santos JA. *Cáncer colo-rectal multicéntrico (CCRM) en el área sanitaria de León*. *Oncología* 2006; 29: 329-37.
- [27] Cappell MS. *Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer*. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 1-24,v.
- [28] Quintero E. *Chemical or immunological tests for the detection of fecal occult blood in colorectal cancer screening?*. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 565-76.

- [29] Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Stürmer T, Hoffmeister M. *Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 494-9.
- [30] Colorectal Cancer Collaborative Group. *Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review*. *Lancet* 2000; 356: 956.
- [31] Byrd JC, Bresalier RS. *Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer*. *Cancer metástasis rev* 2004; 23: 77-99.
- [32] O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. *Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging*. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-5.
- [33] Dukes CE, Bussey HJ. *The spread of rectal cancer and its effect on prognosis*. *Br J Cancer* 1958; 12: 309-20.
- [34] Cirugest, revisiones. *15 patología quirúrgica del colon y recto, 14 tumores del colon y recto, Estadificación del cáncer colorrectal*. 2003. Recuperado el 23 de mayo, 2014. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir15-14/15-14-08.pdf>
- [35] Astler VB, Coller FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. *Ann Surg* 1954; 139: 846-52.
- [36] Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal*

- occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
- [37] AJCC cancer staging manual, 7th edition. New York (NY): Springer, 2010.  
Disponibile en: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>
- [38] Mason E. *Has TNM been overtaken by science?*. *Cancer World* 2006; 32-7. Disponible en:  
[http://www.cancerworld.org/pdf/2794\\_32\\_37\\_cw13\\_Forum%20dx..pdf](http://www.cancerworld.org/pdf/2794_32_37_cw13_Forum%20dx..pdf)
- [39] Brierley J. *The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ* 2006; 174: 155–6.
- [40] Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet* 1996; 348: 1472-7.
- [41] Zubiaurre Lizarralde, L. *Colonoscopia en el cribado de familiares con cáncer colorrectal*. Tesis para optar al título de Doctora. Gipuzkoa: Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Fac. Medicina y Odontología, 2007.
- [42] Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. *Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. Arch Med Interna* 2011; XXXIII: 11-14. Disponible en:

[http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/plan2010/spyc/leccion\\_14/bibliografia\\_complementaria\\_14.pdf](http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/plan2010/spyc/leccion_14/bibliografia_complementaria_14.pdf)

- [43] Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Mallant-Hent RC, de Groot K, Stroobants AK, Fockens P, Mundt M, Bossuyt PM, Dekker E. *Implementation of population screening for colorectal cancer by repeated Fecal Immunochemical Test (FIT): third round.* BMC Gastroenterol 2012; 12:73.
- [44] Salas D, Vanaclocha M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Hernández V, Cubiella J, Zubizarreta R, Andreu M, Hernández C, Pérez-Riquelme F, Cruzado J, Carballo F, Bujanda L, Sarasqueta C, Portillo I, de la Vega-Prieto M, Morillas JD, Valentín V, Lanas A, Quintero E, Castells A. *Participation and detection rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening.* Cancer Causes Control 2014; 25: 985-97.
- [45] Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Sanduleanu S, de Bruïne AP, Meijer GA, Janssen JB, van Engeland M, Stockbrügger RW, Masclee AA. *Test performance of immunologic fecal occult blood testing and sigmoidoscopy compared with primary colonoscopy screening for colorectal advanced adenomas.* Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4: 1563-71.
- [46] Hewitson P1, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. *Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update.* Am J Gastroenterol 2008; 103: 1541-9.



- [47] Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. *Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16)*. J Med Screen 2007; 14: 191-9.
- [48] Ventura L, Zappa M, Carreras G, Ciatto S, Grazzini G. *What is the best screening strategy to detect advanced colorectal adenomas? Simulation from ongoing Italian screening experiences*. Tumori 2011; 97: 547-50.
- [49] Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. *Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation*. PLoS Med 2010; 7: e1000370.
- [50] Pox Cp. *Controversies in colorectal cancer screening*. Digestion 2014; 89: 274-81.
- [51] Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, Stroobants AK, Fockens P, Dekker E. *Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer*. Gastroenterology 2012; 142: 497-504.
- [52] Hassan C, Giorgi Rossi P, Camilloni L, Rex DK, Jimenez-Cendales B, Ferroni E, Borgia P, Zullo A, Guasticchi G; HTA Group. *Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test*. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 929-40.

- [53] von Euler-Chelpin M, Brasso K, Lynge E. *Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing*. J Public Health (Oxf) 2010; 32: 395-405.
- [54] Wong MC, John GK, Hirai HW, Lam TY, Luk AK, Ching JY, Ng SS, Chan FK, Griffiths SM, Sung JJ. *Changes in the choice of colorectal cancer screening tests in primary care settings from 7,845 prospectively collected surveys*. Cancer Causes Control 2012; 23: 1541-8.
- [55] Senore C, Ederle A, Benazzato L, Arrigoni A, Silvani M, Fantin A, Fracchia M, Armaroli P, Segnan N. *Offering people a choice for colorectal cancer screening*. Gut 2013; 62: 735-40.
- [56] Wardle J, Miles A, Atkin W. *Gender differences in utilization of colorectal cancer screening*. J Med Screen 2005; 12: 20-7.
- [57] Kapidzic A, van der Meulen MP, Hol L, van Roon AH, Looman CW, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Reijerink JC, van Leerdam ME, Kuipers EJ. *Gender Differences in Fecal Immunochemical Test Performance for Early Detection of Colorectal Neoplasia*. Clin Gastroenterol Hepatol 2015. pii: S1542-3565(15)00162-7.
- [58] Farraye FA, Wong M, Hurwitz S, Puleo E, Emmons K, Wallace MB, Fletcher RH. *Barriers to endoscopic colorectal cancer screening: are women different from men?*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 341-9.

- [59] Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, van Rijn AF, Fockens P, Dekker E. *Involvement of previous non-participants cannot fully compensate for lower participation in a second round of FIT-screening*. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 330-5.
- [60] Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. *Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening*. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2017-25.
- [61] Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. *Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood*. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.
- [62] Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. *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: 468-73.
- [63] de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. *Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia*. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1570-8.
- [64] Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. *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: 450-7.
- [65] Bujanda L, Sarasqueta C, Lanás Á, Quintero E, Cubiella J, Hernandez V, Morillas JD, Perez-Fernández T, Salas D, Andreu M, Carballo F, Bessa X, Portillo I, Jover R, Balaguer F, Cosme A, Castells A; COLONPREV study investigators. *Effect of oral anticoagulants on the outcome of faecal immunochemical test. Br J Cancer* 2014; 110: 1334-7.
- [66] van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.
- [67] Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. *Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. Ann Intern Med* 2008; 149: 441-50, W81.
- [68] Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, van Roon AH, van Vuuren AJ, Spijker W, Izelaar K, van Ballegooijen M, Kuipers EJ, van Leerdam ME. *Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1257-64.

- [69] Hol L, de Jonge V, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, Looman CW, van Vuuren AJ, Reijerink JC, Habbema JD, Essink-Bot ML, Kuipers EJ. *Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy*. Eur J Cancer 2010; 46: 2059-66.
- [70] Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y. *A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia*. Ann Intern Med 2007; 146: 244-55.
- [71] Ahlquist DA. Molecular detection of colorectal neoplasia. Gastroenterology 2010; 138: 2127-39.
- [72] Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2010; 375: 1624-33.
- [73] Kim M, Park Y. *Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: The clinical implication of perioperative colonoscopy*. World J Gastroenterol 2007; 13: 4108-11.
- [74] Morikawa T1, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. *A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population*. Gastroenterology 2005; 129: 422-8.

- [75] Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. *Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies*. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-8.
- [76] van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. *Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review*. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-50.
- [77] Hixson LJ1, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. *Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy*. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-72.
- [78] Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
- [79] Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG, Winawer SJ. *Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 160-7.

- [80] Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. *Association of colonoscopy and death from colorectal cancer*. Ann Intern Med 2009; 150: 1-8.
- [81] Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. *Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study*. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 89-95.
- [82] Lakoff J, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. *Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1117-21.
- [83] van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, 't Mannetje H, Kranenburg LJ, Biermann K, van Vuuren AJ, Francke J, van der Togt AC, Habbema DJ, van Leerdam ME, Kuipers EJ. *Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance*. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 333-9.
- [84] Ransohoff DF. *How much does colonoscopy reduce colon cancer mortality?*. Ann Intern Med 2009; 150: 50-2.
- [85] Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, Hundt S, Brenner H. *Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia*. Br J Cancer 2011; 104: 1779-85.

- [86] Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Rodrigo J; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 39-45.
- [87] van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H', van der Togt AC, Habbema JD, van Leerdam ME, Kuipers EJ. *Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening*. Gut 2013; 62: 409-15.
- [88] Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. *The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer*. N Engl J Med 2000; 343: 1603-7.
- [89] Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, Mowat NA, Wilson JA, Kenicer M, Carey FA, Fraser CG. *Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer*. Gut 2009; 58: 530-5.
- [90] Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, Hazazi R, Vilkin A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. *Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use*. Cancer 2010; 116: 2115-25.



- [91] Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y. *Identification of colorectal adenomas by a quantitative immunochemical faecal occult blood screening test depends on adenoma characteristics, development threshold used and number of tests performed.* *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 906-17.
- [92] Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS, Zhang B. *Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia.* *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 228-31.
- [93] Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, Cid L, Castro I, de Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martínez-Turnes A, Martínez-Ares D, Estevez P, Cid E, Vidal MC, López-Martínez A, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Rodriguez-Prada JI; COLONPREV Study Investigators. *Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening.* *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1038-47.
- [94] Oort FA, van Turenhout ST, Coupé VM, van der Hulst RW, Wesdorp EI, Terhaar sive Droste JS, Larbi IB, Kanis SL, van Hengel E, Bouman AA, Meijer GA, Mulder CJ. *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; 11:434.

- [95] Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, Kuipers EJ, van Leerdam ME, van Ballegooijen M. *Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening*. Gut 2013; 62: 727-34.
- [96] Hundt S, Haug U, Brenner H. *Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection*. Ann Intern Med 2009; 150: 162-9.
- [97] Koo JH, Leong RW. *Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer*. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 33-42.
- [98] Janda M, Hughes KL, Auster JF, Leggett BA, Newman BM. *Repeat participation in colorectal cancer screening utilizing fecal occult blood testing: a community-based project in a rural setting*. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1661-7.
- [99] Libby G, Bray J, Champion J, Brownlee LA, Birrell J, Gorman DR, Crichton EM, Fraser CG, Steele RJ. *Pre-notification increases uptake of colorectal cancer screening in all demographic groups: a randomized controlled trial*. J Med Screen 2011; 18: 24-9.
- [100] Pornet C, Denis B, Perrin P, Gendre I, Launoy G. *Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening program*. Br J Cancer 2014; 111: 2152-5.

- [101]Crotta S, Segnan N, Paganin S, Dagnes B, Rosset R, Senore C. *High rate of advanced adenoma detection in 4 rounds of colorectal cancer screening with the fecal immunochemical test.* Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 633-8.
- [102]De Sousa JB, Souza CS, Fernandes MB, de Castro Durães L, de Almeida RM, Dos Santos AC, da Silva EF, de Oliveira PG. *Do young patients have different clinical presentation of colorectal cancer causing delay in diagnosis?* Int J Colorectal Dis 2014; 29: 519-27.
- [103]Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. *The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 643-50.
- [104]Cubiella J, Salve M, Díaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, Sánchez E, Macía P, Blanco I, Bujanda L, Fernández-Seara J. *Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria.* Colorectal Dis 2014; 16: O273-82.
- [105]Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana E, Luis Hurtado J, Basurko R, Tapia M, Luz Peña M. *Lesions detected in a colorectal cancer screening program in the Basque Country: first round (2009-2011).* Gastroenterol Hepatol 2013; 36: 301-8.
- [106]Rodriguez-Bigas MA, Grothey A. *Overview of the management of primary colon cancer.* Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview->

of-the-management-of-primary-colon-  
cancer?source=search\_result&search=colorectal+cancer&selectedTitle=  
2~150

[107] Haggstrom DA, Cheung WY. *Approach to the long-term survivor of  
colorectal cancer.* Disponible en:  
[http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-long-term-survivor-of-  
colorectal-  
cancer?source=search\\_result&search=colorectal+cancer&selectedTitle=  
4~150](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-long-term-survivor-of-colorectal-cancer?source=search_result&search=colorectal+cancer&selectedTitle=4~150)



