

# GUÍA

## DE PRÁCTICA CLÍNICA

Solicitada acreditación  
a la Comisión de  
Formación Continuada  
de las Profesiones  
Sanitarias de la Comunidad  
de Madrid-Sistema  
Nacional de Salud

# Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

ACTUALIZACIÓN 2018





# GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

Solicitada acreditación  
a la Comisión de  
Formación Continuada  
de las Profesiones  
Sanitarias de la Comunidad  
de Madrid-Sistema  
Nacional de Salud

## Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

ACTUALIZACIÓN 2018

---

## Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

es una actividad de

**FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA**

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

[www.manejo-ccr.com](http://www.manejo-ccr.com)

© Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

© **IMC** INTERNATIONAL  
MARKETING &  
COMMUNICATION, S.A.  
Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 000-00-0000-000-0  
Depósito Legal: M-00000-2018

# ÍNDICE



COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO RESPONSABLE DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

15

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES

16

NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

17

RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES. GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

18

## 1. INTRODUCCIÓN

43

1.1. Antecedentes

1.2. Justificación de la actualización de la guía de práctica clínica

1.3. Objetivos

1.4. Actualización

1.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

49

## 3. FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

57

3.1. Dieta

3.1.1. Tipos de alimentos

3.1.1.1. Dietas ricas en grasas

3.1.1.2. Carne roja y carne procesada

3.1.1.3. Aves de corral

- 3.1.1.4. Frutas y vegetales
- 3.1.1.5. Fibra
- 3.1.1.6. Pescado
- 3.1.1.7. Leche y productos lácteos
- 3.1.1.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el consumo de grasas, carne, fibra, fruta, vegetales, pescado y leche para la prevención del cáncer colorrectal

### 3.1.2. Micronutrientes

- 3.1.2.1. Folato
- 3.1.2.2. Calcio
- 3.1.2.3. Vitaminas del grupo B
- 3.1.2.4. Vitamina D
- 3.1.2.5. Antioxidantes
- 3.1.2.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre micronutrientes para la prevención del cáncer colorrectal

## 3.2. Estilos de vida

- 3.2.1. Obesidad y otros factores de riesgo asociados al síndrome metabólico
- 3.2.2. Actividad física
- 3.2.3. Alcohol
- 3.2.4. Tabaco
- 3.2.5. Intervenciones en estilo de vida y dieta
- 3.2.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los estilos de vida para la prevención del cáncer colorrectal

## 3.3. Quimioprevención

- 3.3.1. Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
- 3.3.2. Metformina
- 3.3.3. Estatinas
- 3.3.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre quimioprevención

## 4. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

### 4.1. Signos, síntomas y otras características clínicas del cáncer colorrectal

- 4.1.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los síntomas para el diagnóstico de cáncer colorrectal

### 4.2. Precisión diagnóstica del test de sangre oculta en las heces inmunológico en pacientes con síntomas digestivos bajos

- 4.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el test de sangre oculta en las heces inmunológico en pacientes con síntomas digestivos bajos

### **4.3. Modelos diagnósticos predictivos del cáncer colorrectal en pacientes con síntomas digestivos bajos**

4.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los modelos diagnósticos predictivos en pacientes sintomáticos

### **4.4. Precisión diagnóstica de las pruebas radiológicas en pacientes sintomáticos**

4.4.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las pruebas diagnósticas en pacientes sintomáticos

### **4.5. El diagnóstico precoz de cáncer colorrectal centrado en los intervalos de tiempo del paciente y del sistema sanitario**

4.5.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la demora diagnóstica en el cáncer colorrectal

### **4.6. Sistemas de priorización, vías asistenciales y consultas de alto rendimiento para facilitar el diagnóstico rápido del cáncer colorrectal en pacientes sintomáticos**

4.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los sistemas de priorización y vías de diagnóstico rápido para facilitar el diagnóstico de cáncer colorrectal en pacientes sintomáticos

### **4.7. Evaluación de pacientes con signos y síntomas sugerentes de cáncer colorrectal**

## **5. POBLACIONES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL**

91

### **5.1. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal**

## **6. CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO**

93

### **6.1. Antecedentes**

### **6.2. Pruebas de cribado en las heces**

6.2.1. Sangre oculta en las heces

6.2.1.1. Eficacia del cribado con sangre oculta en las heces

6.2.1.2. Validez diagnóstica y adherencia del test de sangre oculta en las heces

6.2.1.3. Optimización del test de sangre oculta en las heces inmunológico para el cribado de base poblacional

6.2.2. Análisis del ácido desoxirribonucleico fecal

6.2.3. Riesgos y efectos adversos del cribado con pruebas fecales

### **6.3. Pruebas de cribado endoscópicas**

#### 6.3.1. Colonoscopia

6.3.1.1. Efecto del cribado con colonoscopia sobre la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal

6.3.1.2. Validez diagnóstica de la colonoscopia

6.3.1.3. Aceptabilidad de la colonoscopia de cribado

6.3.1.4. Riesgos y efectos adversos relacionados con la colonoscopia de cribado

#### 6.3.2. Sigmoidoscopia

6.3.2.1. Eficacia del cribado con sigmoidoscopia

6.3.2.2. Validez diagnóstica de la sigmoidoscopia

6.3.2.3. Participación en el cribado con sigmoidoscopia

6.3.2.4. Riesgos y efectos adversos de la sigmoidoscopia de cribado

### **6.4. Otras pruebas de cribado no invasivas**

6.4.1. Colonografía por tomografía computarizada

6.4.2. Cápsula endoscópica de colon

6.4.3. Biomarcadores en la sangre periférica

### **6.5. Costeefectividad del cribado de cáncer colorrectal**

### **6.6. ¿Qué estrategias incrementan la participación en un programa poblacional de cribado de cáncer colorrectal?**

### **6.7. Cribado poblacional de cáncer colorrectal. Situación actual y perspectivas**

### **6.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cribado de cáncer colorrectal en la población de riesgo medio**

6.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las pruebas de cribado

6.8.2. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los programas de cribado

## **7. CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES**

### **7.1. Introducción y clasificación de las poliposis colorrectales**

### **7.2. Poliposis adenomatosas**

7.2.1. Definición y variantes

7.2.2. Análisis genético

7.2.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el análisis genético en las poliposis adenomatosas

7.2.3. Poliposis adenomatosa familiar asociada al gen *APC*

7.2.3.1. Definición y clasificación

7.2.3.2. Manifestaciones clínicas

- 7.2.3.3. Diagnóstico genético
- 7.2.3.4. Cribado
- 7.2.3.5. Tratamiento
- 7.2.3.6. Vigilancia colorrectal posresección
- 7.2.3.7. Quimioprevención
- 7.2.3.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la poliposis adenomatosa familiar
- 7.2.4. Poliposis asociada al gen *MUTYH*
  - 7.2.4.1. Definición
  - 7.2.4.2. Manifestaciones clínicas
  - 7.2.4.3. Recomendaciones para el cribado y vigilancia
  - 7.2.4.4. Tratamiento
  - 7.2.4.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la poliposis adenomatosa familiar
- 7.2.5. Síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas
- 7.2.6. Poliposis adenomatosa asociada a la mutación germinal en el gen *NTHL-1*
  - 7.2.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en el síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas y la poliposis asociada al gen *NTHL-1*
- 7.2.7. Poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética identificada
  - 7.2.7.1. Definición
  - 7.2.7.2. Manifestaciones clínicas
  - 7.2.7.3. Cribado
- 7.2.8. Individuos con oligopoliposis
  - 7.2.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en pacientes con poliposis adenomatosa atenuada sin mutación genética identificada y en individuos con múltiples pólipos
  - 7.2.8.2. Recomendaciones de vigilancia en pacientes con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética identificada/oligopoliposis

### **7.3. Poliposis hamartomatosas**

- 7.3.1. Síndrome de Peutz-Jeghers
- 7.3.2. Síndrome de poliposis juvenil
- 7.3.3. Síndrome de Cowden
- 7.3.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en las poliposis hamartomatosas

### **7.4. Síndrome de poliposis serrada**

- 7.4.1. Definición
- 7.4.2. Características clínicas
- 7.4.3. Cribado y tratamiento

- 7.4.4. Cribado en familiares de pacientes con síndrome de poliposis serrada
- 7.4.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en el síndrome de poliposis serrada

## 8. CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

163

### 8.1. Concepto y variantes del síndrome de Lynch

### 8.2. Diagnóstico de síndrome de Lynch

### 8.3. Análisis genético en el síndrome de Lynch

- 8.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el análisis genético en el síndrome de Lynch
- 8.3.2. Estrategia diagnóstica del síndrome de Lynch

### 8.4. Cribado de cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch

### 8.5. Cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch

- 8.5.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cribado en el síndrome de Lynch

### 8.6. Tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

- 8.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

### 8.7. Vigilancia posresección colorrectal en el síndrome de Lynch

- 8.7.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la vigilancia posresección colorrectal en el síndrome de Lynch

### 8.8. Quimioprevención en el síndrome de Lynch

- 8.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la quimioprevención en el síndrome de Lynch

### 8.9. Síndrome de Lynch-like

- 8.9.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el síndrome de Lynch-like

### 8.10. Cáncer colorrectal familiar tipo X

- 8.10.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cáncer colorrectal familiar tipo X

## 9. CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

179

### 9.1. Introducción

### 9.2. Riesgo de cáncer colorrectal en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal

### **9.3. Riesgo de neoplasia avanzada colorrectal en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal**

9.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia colorrectal avanzada en el cáncer colorrectal familiar no sindrómico

### **9.4. ¿Qué prueba de cribado es la más eficaz para detectar neoplasia colorrectal avanzada en la población de riesgo familiar?**

### **9.5. Influencia del cribado sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal en la población de riesgo familiar y vigilancia pospolipectomía**

9.5.1. Influencia del cribado sobre la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal en la población de riesgo familiar

9.5.2. Intervalos de vigilancia pospolipectomía en la población de riesgo familiar

9.5.3. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las estrategias de cribado en la población con cáncer colorrectal familiar no sindrómico

### **9.6. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar**

## **10. VIGILANCIA TRAS LA RESECCIÓN DE PÓLIPOS DE COLON O CÁNCER COLORRECTAL**

### **10.1. Introducción**

### **10.2. Calidad de la colonoscopia basal**

### **10.3. Características de los pólipos basales**

10.3.1. Definición y clasificación de los pólipos

10.3.1.1. Lesión adenomatosa

10.3.1.2. Lesión serrada

### **10.4. Grupos de riesgo**

10.4.1. Riesgo de los pacientes con pólipos adenomatosos de desarrollar cáncer colorrectal

10.4.2. Riesgo de los pacientes con pólipos adenomatosos de desarrollar lesión colorrectal avanzada metacrona

10.4.3. Riesgo de los pacientes con pólipos serrados de desarrollar cáncer colorrectal

10.4.4. Riesgo de los pacientes con pólipos serrados de desarrollar lesión colorrectal avanzada metacrona

10.4.5. Clasificación según grupos de riesgo

10.4.5.1. Intervalos de seguimiento de los pólipos

10.4.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la vigilancia según grupos de riesgo

## **10.5. Situaciones especiales**

- 10.5.1. Resección incompleta
- 10.5.2. Resección fragmentada
- 10.5.3. Lesiones resecaadas no recuperadas
- 10.5.4. Tatuaje de lesiones
- 10.5.5. Situaciones de riesgo especial
- 10.5.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en situaciones especiales

## **10.6. Adecuación de los intervalos de seguimiento tras una primera colonoscopia de vigilancia**

- 10.6.1. Seguimiento tras una primera colonoscopia de vigilancia
- 10.6.2. Cese de la vigilancia
- 10.6.3. Adecuación de la vigilancia endoscópica
- 10.6.4. Aparición de nuevos síntomas
- 10.6.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación tras una primera colonoscopia de vigilancia

## **10.7. Cáncer colorrectal**

- 10.7.1. Criterios de resección completa del adenocarcinoma invasivo sobre adenoma
- 10.7.2. Vigilancia endoscópica tras la resección del cáncer colorrectal con intención curativa (incluyendo pT1 resecaado endoscópicamente)
  - 10.7.2.1. Colonoscopia perioperatoria completa
  - 10.7.2.2. Colonoscopia de vigilancia
  - 10.7.2.3. Casos especiales: cáncer de recto
  - 10.7.2.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las estrategias de vigilancia en pacientes con cáncer colorrectal resecaado con intención curativa

## **10.8. Vigilancia tras la resección de adenomas o cáncer colorrectal con intención curativa**

# **11. VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

213

## **11.1. ¿Qué pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal?**

- 11.1.1. Riesgo asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal
- 11.1.2. Factores de riesgo individual
  - 11.1.2.1. Extensión y duración
  - 11.1.2.2. Grado de actividad inflamatoria histológica, pseudopólipos y estenosis
  - 11.1.2.3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal

- 11.1.2.4. Colangitis esclerosante primaria
- 11.1.2.5. Edad al diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y sexo
- 11.1.3. Riesgo de cáncer de recto tras una colectomía en la enfermedad inflamatoria intestinal
  - 11.1.3.1. Reservorio con anastomosis ileoanal
  - 11.1.3.2. Anastomosis ileorrectal
  - 11.1.3.3. Ileostomía con muñón rectal excluido
- 11.1.4. Riesgo de cáncer anal o en fístulas perianales
- 11.2. ¿Qué estrategias reducen la incidencia del cáncer colorrectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo elevado de desarrollar un cáncer colorrectal?**
  - 11.2.1. Introducción
    - 11.2.1.1. Fisiopatología
    - 11.2.1.2. Mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal
    - 11.2.1.3. Prevención del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal
  - 11.2.2. Prevención primaria
    - 11.2.2.1. Control de la actividad inflamatoria
    - 11.2.2.2. Quimioprevención
    - 11.2.2.3. Biomarcadores de displasia o cáncer colorrectal
  - 11.2.3. Vigilancia endoscópica
    - 11.2.3.1. Eficacia de la vigilancia endoscópica
    - 11.2.3.2. Estudios de costeefectividad de la vigilancia endoscópica
    - 11.2.3.3. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la prevención primaria del cáncer colorrectal
- 11.3. ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal?**
  - 11.3.1. ¿Cuándo iniciar la vigilancia endoscópica?
    - 11.3.1.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el inicio de la vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal
  - 11.3.2. ¿Con qué frecuencia debe realizarse la vigilancia endoscópica?
    - 11.3.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los intervalos de vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal
- 11.4. ¿Qué estrategias reducen la incidencia del cáncer colorrectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y displasia?**
  - 11.4.1. Diagnóstico y clasificación histopatológica de la displasia
  - 11.4.2. Detección endoscópica de la displasia

- 11.4.3. Clasificación endoscópica de las lesiones displásicas
- 11.4.4. Actuación ante la displasia
  - 11.4.4.1. Actuación ante lesiones endoscópicamente visibles
  - 11.4.4.2. Actuación ante la displasia invisible
  - 11.4.4.3. Indefinido para displasia
- 11.4.5. Cáncer de intervalo
- 11.4.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la actitud ante la displasia
- 11.4.7. Colectomía
  - 11.4.7.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la colectomía por displasia/cáncer colorrectal

### **11.5. Algoritmos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

- 11.5.1. Intervalos de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal en función del grupo de riesgo
- 11.5.2. Manejo de la displasia. Actuación ante las lesiones endoscópicamente visibles
- 11.5.3. Manejo de la displasia. Vigilancia endoscópica tras la resección completa de la lesión visible
- 11.5.4. Actuación ante el diagnóstico de displasia en la mucosa sin lesión endoscópicamente visible

## **BIBLIOGRAFÍA**

247

## **ANEXOS**

275

**Anexo 1. El sistema GRADE**

**Anexo 2. Instrucciones para la detección de sangre oculta en las heces**

**Anexo 3. Riesgo de cáncer colorrectal en la población de riesgo familiar**

**Anexo 4. Riesgo de neoplasia colorrectal avanzada (adenoma avanzado o cáncer colorrectal) en la población de riesgo familiar**

**Anexo 5. Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia colorrectal avanzada tras la resección de adenomas**

**Anexo 6. Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia colorrectal avanzada tras la resección de lesiones serradas**

**Anexo. Definiciones de entidades y términos relacionados con la prevención del cáncer colorrectal**

**Anexo. Abreviaturas**



## COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO RESPONSABLE DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

### COORDINACIÓN

#### Joaquín Cubiella Fernández

Gastroenterólogo. Complejo  
Hospitalario Univ. de Ourense.  
Ourense

#### Juan José Mascort Roca

Médico de Familia. CAP La  
Florida Sud del ICS. Barcelona

#### Mercè Marzo Castillejo

Unitat Suport Recerca  
Metropolitana Sud - IDIAP.  
Coordinadora del Grupo de  
Investigación CANCER-AP.  
Cornellà de Llobregat. Barcelona

### AUTORES DE LA GUÍA

#### Francisco Javier Amador Romero

Médico de Familia  
Centro de Salud  
Los Ángeles. Madrid

#### Begoña Bellas Beceiro

Médica de Familia  
Hospital Univ. de Canarias.  
Tenerife

#### Joan Clofent Vilaplana

Gastroenterólogo  
Hospital de Sagunto.  
Sagunto

#### Sabela Carballal Ramil

Gastroenteróloga  
Hospital Clínic. Barcelona

#### Joaquín Cubiella Fernández

Gastroenterólogo  
Complejo Hospitalario Univ.  
de Ourense. Ourense

#### Juan Ferrándiz Santos

Médico de Familia.  
Unidad de Calidad.  
Atención Primaria Área 11.  
Madrid

#### Antonio Z. Gimeno García

Gastroenterólogo  
Hospital Univ. de Canarias.  
Tenerife

#### Rodrigo Jover Martínez

Gastroenterólogo  
Hospital General y Univ.  
Alicante

#### Carolina Mangas Sanjuán

Gastroenteróloga  
Hospital General y Univ.  
Alicante

#### Mercè Marzo Castillejo

Unitat Suport Recerca  
Metropolitana Sud - IDIAP.  
Coordinadora del Grupo de  
Investigación CANCER-AP.  
Cornellà de Llobregat.  
Barcelona

#### Juan José Mascort Roca

Médico de Familia  
CAP La Florida Sud del ICS.  
Barcelona

#### Leticia Moreira

Gastroenteróloga  
Hospital Clínic. Barcelona

#### María Pellisè Urquiza

Gastroenteróloga  
Hospital Clínic. Barcelona

#### Enrique Quintero Carrión

Gastroenterólogo  
Hospital Univ. de Canarias.  
Tenerife

#### Elena Rodríguez Camacho

Técnica de Salud  
Programas Poblacionales  
de Cribado. Santiago de  
Compostela

#### Pablo Vega Villamil

Gastroenterólogo  
Complejo Hospitalario Univ.  
de Ourense. Ourense

#### Fuentes de financiación:

Esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Norgine. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración.

#### Conflictos de interés

Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.

Con el apoyo de la Asociación Española contra el Cáncer, Europacolón y AFALynch, Asociación de Familias con Síndrome de Lynch.



## REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES

### **Victoria Álvarez Sánchez**

Gastroenteróloga  
Complejo Hosp.  
de Pontevedra  
Pontevedra

### **Montse Andreu García**

Gastroenteróloga  
Hospital del Mar  
Barcelona

### **Francesc Balaguer Prunes**

Gastroenterólogo  
Hospital Clínic  
Barcelona

### **Gema Benito Ramos**

Médico de Familia  
CS El Bercial. Madrid

### **Luis Bujanda Fernández de Pierola**

Gastroenterólogo  
Hospital de Donostia  
Donostia

### **Inés Castro Novo**

Gastroenteróloga  
Hospital Clínico Univ.  
de Santiago

### **M.ª Dolores Giráldez Jiménez**

Gastroenteróloga  
Univ. de Michigan  
Ann Arbor

### **Antonio Guardiola Arévalo**

Médico de Familia  
y gastroenterólogo  
Hospital Univ. Fuenlabrada  
Madrid

### **María Pleguezuelo Navarro**

Gastroenteróloga  
Hospital Univ. Reina Sofía  
Córdoba

### **Marta Ponce Romero**

Gastroenteróloga  
Hospital La Fe  
Valencia

### **José Reyes Moreno**

Gastroenterólogo  
Hospital de Inca  
Islas Baleares

### **Lorena Rodríguez Alonso**

Gastroenteróloga  
Hospital de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat

### **Adolfo Suárez González**

Gastroenterólogo  
Hospital Central de Asturias  
Oviedo

### **Carmen Vela Vallespín**

Médico de Familia  
ABS Riu Nord y Rius Sud  
Santa Coloma  
Barcelona



## **NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL**

Las guías de práctica clínica (GPC) son un consenso de la mejor práctica basada en la evidencia disponible en el momento de su elaboración. No pueden ser usadas en todas las situaciones y deben ser interpretadas en función de las situaciones clínicas específicas y los recursos disponibles. Las recomendaciones se podrán clarificar o revisar en función de la aparición de nuevos estudios controlados que aporten evidencia adicional. Las condiciones clínicas pueden justificar formas de actuación diferentes a las recomendaciones. Las GPC son un instrumento informativo dirigido a aportar información a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas. No se deben interpretar como un estándar legal de cuidados.



## RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES. GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

- ✓ En España, globalmente el CCR es el cáncer más frecuente, con un total estimado de 39.553 nuevos casos en el año 2014. Las tasas se incrementan de forma notoria a partir de los 50 años. La incidencia de CCR presenta una tendencia al aumento.
- ✓ En España, en el año 2014, ocurrieron 9.244 muertes por CCR en varones y 6.205 en mujeres. La mortalidad por CCR presenta una tendencia a la disminución.
- ✓ El estudio EURO CARE-5 sitúa la supervivencia media a 5 años del cáncer de colon en el 57,1 % (Europa, 57 %) y la del cáncer de recto en el 56,4 % (Europa, 55,8 %).

### FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

#### Consumo de grasas, carne, fibra, fruta, vegetales, pescado y leche para la prevención del CCR

- Se sugiere moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego para la prevención del CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere promover una dieta rica en fibra (productos de grano entero, integral), fruta y vegetales para reducir el riesgo de CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere promover una dieta rica en pescado y aves de corral para reducir el riesgo de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere consumir una dieta rica en leche y otros productos lácteos para reducir el riesgo de CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere consumir una dieta pobre en grasas para evitar la obesidad y reducir el riesgo de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Micronutrientes para la prevención del CCR**

- Se debe garantizar una ingesta adecuada de folato, vitamina B, calcio y vitamina D en la dieta, pero estos micronutrientes no se deben administrar en forma de suplementos para la prevención del CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte en contra.**

- En las personas con antecedentes de pólipos se sugiere administrar suplementos de calcio para la prevención de la recidiva de adenomas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se debe garantizar una ingesta adecuada de alimentos ricos en betacarotenos, vitaminas y minerales, pero estos antioxidantes no se deben administrar en forma de suplementos para la prevención del CCR.

**Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte en contra.**

### **Estilos de vida para la prevención del CCR**

- Se debe mantener un IMC saludable y controlar los factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico (obesidad abdominal, hiperinsulinemia) para la prevención del desarrollo de CCR y otras enfermedades.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se debe practicar actividad física de forma habitual para la prevención del desarrollo de CCR y otras enfermedades.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se debe evitar y abandonar el consumo de tabaco para prevenir el CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se debe moderar el consumo de alcohol para prevenir el CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

## Quimioprevención del CCR

- Se sugiere no administrar AINE (incluido el AAS) de manera sistemática para la prevención primaria del CCR.

### Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil en contra.

- ✓ En la población general, la prevención primaria de los factores de riesgo asociados al CCR es una alternativa con mayor balance/beneficio riesgo que la administración de AINE (incluido el AAS).
- ✓ En la población de riesgo medio la prevención primaria de los factores de riesgo asociados al CCR y el cribado son alternativas con mayor balance beneficio/riesgo que la administración de AINE (incluido el AAS).
- ✓ En personas con enfermedad cardiovascular y edad comprendida entre 50 y 59 años, los beneficios del AAS a dosis bajas para la prevención primaria del CCR y la enfermedad cardiovascular podrían ser superiores a los riesgos.

## DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

### Síntomas para el diagnóstico de CCR

- ✓ La evaluación diagnóstica de los pacientes con síntomas digestivos bajos requiere una buena anamnesis y un examen físico detallado, incluyendo la exploración anorrectal.
- Los pacientes con una masa rectal o abdominal sospechosa de CCR palpable y/o visible por imagen radiológica deben derivarse sin demora al nivel especializado para confirmar el diagnóstico.

### Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

- A los pacientes con rectorragia sospechosa de CCR (sangre oscura y/o mezclada con las heces y/o pérdida de peso y/o cambio del ritmo intestinal y/o ausencia de síntomas perianales) se les debe solicitar una colonoscopia urgente y/o derivar sin demora al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

### Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- A los pacientes con anemia ferropénica (Hb < 10 g/dl en mujeres y Hb < 11 g/dl en hombres) sin causa justificada se les debe solicitar una colonoscopia urgente y/o derivar sin demora al nivel especializado para descartar un posible origen digestivo.

### Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

## Test de SOHi en pacientes con síntomas digestivos bajos

- A los pacientes con síntomas digestivos bajos de reciente aparición que no cumplen criterios de derivación sin demora al nivel especializado por elevada sospecha de CCR (masa rectal o abdominal, rectorragia u anemia ferropénica) se les debe realizar un test de SOHi.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- A los pacientes con un resultado del test de SOHi positivo ( $\geq 10$   $\mu\text{g/g}$  de heces) se les debe solicitar una colonoscopia preferente y/o derivar sin demora al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ Establecer el punto de corte positivo en 10  $\mu\text{g}$  de Hb/g de heces garantiza un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad del test de SOHi. Un punto de corte más bajo aumentaría el número de colonoscopias. Un punto de corte más alto podría retrasar el diagnóstico de algunos pacientes con CCR.
- A los pacientes con un resultado del test de SOHi negativo ( $< 10$   $\mu\text{g/g}$  de heces) y persistencia de los síntomas de reciente aparición (2-4 semanas) se les debe solicitar una colonoscopia y/o derivar al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

## Modelos predictivos y pruebas diagnósticas en pacientes sintomáticos

- ✓ La construcción y la validación de modelos predictivos a partir de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con síntomas de CCR pueden facilitar la identificación del riesgo individual de CCR.
- ✓ La colonoscopia óptica es la prueba de elección en el diagnóstico de CCR.
- En aquellos pacientes en los que la colonoscopia óptica presente dificultades para su realización (edad avanzada, preparación deficiente, dificultades técnicas, comorbilidades) se sugiere realizar una colonografía por TC.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

## Demora diagnóstica en el CCR

- ✓ El estadio en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico de CCR.
- ✓ La demora que pueda afectar a los procesos diagnóstico y terapéutico del CCR es atribuible al paciente (tiempo que transcurre desde que presenta síntomas hasta que consulta al médico por primera vez por este motivo), al médico de familia (tiempo que

transcurre desde el primer contacto con el mismo hasta su remisión a AE) y al sistema (desde su remisión a AE hasta el diagnóstico definitivo).

- ✓ Es necesario realizar campañas de concienciación de la población general para que ante la aparición de síntomas digestivos sugestivos de posible CCR consulte a su médico de familia sin demora.
- ✓ Disponer de criterios y circuitos de derivación para confirmación diagnóstica de CCR mejora la coordinación entre niveles asistenciales y permite reducir las demoras atribuidas al conjunto del sistema sanitario (AP y AE).

### **Sistemas de priorización y vías de diagnóstico rápido para facilitar el diagnóstico de CCR en pacientes sintomáticos**

- El diagnóstico rápido de CCR en individuos sintomáticos debe garantizarse a través de los recursos asistenciales que faciliten la reducción de los tiempos de espera: circuitos de diagnóstico rápido, vías asistenciales, consultas de alta resolución y/o unidades de endoscopia de acceso abierto de AP a AE.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los pacientes con alta sospecha de CCR (masa rectal o abdominal, rectorragia o anemia ferropénica significativa y sospecha de sangrado intestinal crónico y/o síntomas digestivos bajos con un test de SOHi positivo), el intervalo de tiempo entre la derivación desde AP y la realización de la colonoscopia y/o confirmación diagnóstica en AE debe ser inferior a 2 semanas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ En los pacientes con síntomas digestivos bajos de reciente aparición y persistentes y test de SOHi negativo, el intervalo de tiempo entre la derivación desde AP y la realización de la colonoscopia y/o confirmación diagnóstica en AE debe ser lo más corto posible.

## **CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO**

### **Pruebas de cribado en la población de riesgo medio**

- En la población de riesgo medio, se recomienda el cribado con una sola determinación de SOHi cada 2 años entre los 50 y los 75 años de edad.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ Se aconseja utilizar estrategias para minimizar los falsos negativos asociados a temperaturas superiores a 30° C del test de SOHi.
- En la población de riesgo medio, no se recomienda el cribado mediante la detección de ADN en las heces.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.**

- En la población de riesgo medio, no se recomienda el cribado poblacional con colonoscopia.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil en contra.**

- ✓ La colonoscopia de cribado (directa o para evaluación de una prueba positiva) se debe realizar bajo sedación, en condiciones de limpieza adecuada, con intubación cecal y con un tiempo de retirada no inferior a 6-8 minutos.
- ✓ Ante una colonoscopia previa completa y de buena calidad sin hallazgos significativos, se sugiere la vuelta al programa de cribado a los 10 años.
- En la población de riesgo medio, se recomienda la sigmoidoscopia flexible como prueba de cribado de CCR, si está disponible.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ Se aconseja un intervalo entre sigmoidoscopias de cribado de 10 años.
- ✓ Tras la detección por sigmoidoscopia de un pólipo adenomatoso o de un PS distal de tamaño superior a 10 mm o con DAG, se requiere la realización de una colonoscopia completa.
- ✓ No se recomienda la realización de una colonoscopia completa tras la detección por sigmoidoscopia de pólipos hiperplásicos distales.
- En la población de riesgo medio, no se recomienda ofrecer la colonografía por TC como estrategia de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.**

- ✓ Se aconseja la colonografía por TC para la evaluación de un test de SOH positivo en individuos en los que está contraindicada la colonoscopia o con una colonoscopia incompleta por causa diferente a una mala limpieza colónica.
- En la población de riesgo medio no se recomienda ofrecer la cápsula de colon como estrategia de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.**

- ✓ Se sugiere ofrecer la cápsula endoscópica para la evaluación de un test de SOH positivo en individuos en los que está contraindicada la colonoscopia o con colonoscopia incompleta por causa diferente a una mala limpieza colónica.
- No se recomienda el uso de biomarcadores en la sangre periférica como prueba de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte en contra.**

### **Programas de cribado poblacionales de CCR**

- El cribado de CCR se debe organizar desde una perspectiva poblacional cumpliendo los estándares de calidad.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los programas de cribado poblacional del CCR se recomienda implicar a los profesionales de AP para promover la participación y adherencia de la población.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ En nuestro medio, y en consonancia con las directrices establecidas, se recomienda realizar cribado poblacional del CCR con el test de SOHi cuantitativo bienal a la población sin factores de riesgo entre los 50 y los 74 años de edad.
- ✓ Se aconseja obtener una cobertura universal de la población de riesgo medio con los programas poblacionales en el tiempo más corto posible.
- ✓ Se aconseja utilizar métodos estandarizados de modelización de los programas poblacionales de cribado de CCR para acelerar su implantación ajustando los recursos a los resultados.
- ✓ Se sugiere aumentar el punto de corte de la Hb fecal, alargar los períodos entre rondas (3 años) o incrementar la edad de comienzo del cribado en las mujeres en el caso de existir recursos limitados con lista de espera prolongada para colonoscopias.
- ✓ Se aconseja concienciar a la población, a los profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR.
- ✓ En el contexto de los programas de cribado poblacional, se recomienda implementar estrategias que aumenten la participación y adherencia de la población (p. ej., envío del test de SOH a domicilio y/o entrega del test en el centro de salud o en oficinas de farmacia).
- ✓ Se aconseja identificar a los grupos de mayor riesgo para ofertarles estrategias de cribado ajustadas a su riesgo de desarrollo de CCR.

- ✓ El cribado de las personas de mayor riesgo debe cumplir estándares similares de calidad a los establecidos en los programas poblacionales de cribado de CCR.

## CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

### Análisis genético en las poliposis adenomatosas

- ✓ Recomendamos remitir a consultas de alto riesgo a aquellos individuos con más de 10 adenomas para evaluar el riesgo hereditario y vigilancia.
- ✓ Los criterios para realizar análisis genéticos en pacientes con poliposis adenomatosa son:
  1. El hallazgo de  $\geq 20$  adenomas colorrectales en un individuo, independientemente de la edad.
  2. El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas colorrectales antes de los 40 años.
  3. El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o
  4. El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.
- Se recomienda efectuar el análisis simultáneo de varios genes mediante paneles multigén en aquellos individuos con más de 20 adenomas o con más de 10 adenomas si se detectan antes de los 40 años, si existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o hay un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Recomendamos ofrecer el análisis mutacional a los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal patogénica.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### PAF

- En los individuos portadores de mutación patogénica de PAF clásica o familiares directos de pacientes con PAF sin mutación patogénica conocida, se recomienda iniciar el cribado de CCR a los 10-12 años con sigmoidoscopia anual y, tras la detección del fenotipo, con colonoscopia anual.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los individuos portadores de mutación en *APC* asociada a una PAFa se recomienda iniciar la vigilancia con colonoscopia a los 18-20 años con una periodicidad anual o bienal.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los individuos con PAFa asociada a *APC* se sugiere realizar resección endoscópica de los pólipos colorrectales como estrategia para reducir el riesgo de desarrollo de CCR y/o necesidad de colectomía.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En la PAF clásica, el hallazgo o la sospecha de CCR es una indicación absoluta de colectomía. Son indicaciones relativas un incremento significativo en el número de adenomas o la incapacidad para garantizar un seguimiento adecuado por la presencia de múltiples pólipos diminutos.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda discutir con el paciente la técnica quirúrgica (proctocolectomía total o colectomía total con anastomosis ileorrectal) en función de la edad del diagnóstico, el fenotipo y la historia familiar de la PAF y sus preferencias.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad de 6-12 meses para pacientes con remanente rectal y de 2 años para aquellos con reservorio ileal.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere la administración de AINE en la PAF como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, a partir de los 25-30 años con una frecuencia según la clasificación de Spigelman. Se sugiere la resección endoscópica de los adenomas duodenales en estadios I-III. En cambio, se sugiere realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica en los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere la vigilancia del tumor papilar de tiroides mediante ultrasonografía anual en mujeres de 15 a 35 años y del hepatoblastoma mediante alfafetoproteína y ultrasonografía abdominal hasta los 7 años.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Poliposis asociada al gen *MUTYH***

- Se sugiere realizar análisis de mutaciones en el gen *MUTYH* en las parejas de los portadores bialélicos para establecer las recomendaciones en la descendencia.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los portadores monoalélicos de mutación en *MUTYH*, se sugiere realizar la recomendación de cribado de CCR en función de la agregación familiar (ver capítulo 9).

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los individuos portadores de mutación bialélica en *MUTYH* se recomienda iniciar la vigilancia con colonoscopia a los 18-20 años con una periodicidad anual o bienal.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los individuos con mutación bialélica del gen *MUTYH* se sugiere realizar resección endoscópica de los pólipos colorrectales como estrategia para reducir el riesgo de desarrollo de CCR y/o necesidad de colectomía.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- El hallazgo o sospecha de CCR es una indicación absoluta de colectomía. Son indicaciones relativas un incremento significativo en el número de adenomas o la incapacidad para garantizar un seguimiento adecuado por la presencia de múltiples pólipos diminutos.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda discutir con el paciente la técnica quirúrgica en función de la edad del diagnóstico, el fenotipo y la historia familiar y sus preferencias.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad de 6-12 meses para pacientes con remanente rectal y de 2 años para aquellos con reservorio ileal.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, a partir de los 25-30 años con una frecuencia según la clasificación de Spigelman. Se sugiere la resección endoscópica de los adenomas duodenales en estadios I-III. En cambio, se sugiere realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica en los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### **SAARP y la poliposis asociada al gen *NTHL-1***

- En los individuos con mutación monoalélica de los genes *POLE* y *POLD1* o bialélica del gen *NTHL-1*, se sugiere realizar la misma estrategia preventiva del CCR que en la PAFa asociada a *APC*.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Poliposis adenomatosa atenuada sin mutación genética identificada e individuos con múltiples pólipos**

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética o con oligopoliposis, se sugiere realizar la vigilancia endoscópica según la calidad de la colonoscopia y el número y las características histológicas de los pólipos resecados en la última colonoscopia (ver capítulo 9).

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética, se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, en el momento del diagnóstico con una frecuencia posterior según la clasificación de Spigelman.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética o con oligopoliposis, no se recomienda el cribado de las manifestaciones extraintestinales.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética, se sugiere iniciar el cribado mediante colonoscopia completa a los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven. En las familias con fenotipo más agresivo (p. ej., > 40 pólipos o antecedente de CCR y/o historia familiar florida y/o manifestaciones extracolónicas), se sugiere iniciar la vigilancia a los 20-25 años.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### Poliposis hamartomatosas

- En los individuos con pigmentación mucocutánea, > 2 pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers y/o historia familiar, se recomienda analizar la presencia de mutaciones en el gen *STK11*.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Las medidas de cribado en el síndrome de Peutz-Jeghers deben incluir la exploración de los testículos y del tracto gastrointestinal (mediante endoscopia gastroduodenal, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía y la ultrasonografía endoscópica pancreática (o resonancia magnética).

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los pacientes con diagnóstico clínico de poliposis juvenil (5 o más pólipos juveniles en el colon, múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal y/o cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar de síndrome de poliposis juvenil), se recomienda analizar la presencia de mutaciones en los genes implicados, principalmente *SMAD4* y *BMPRIA*.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Las medidas de cribado en el síndrome de poliposis juvenil deben incluir la colonoscopia y gastroscopia desde los 15 años, cada 2-3 años si no se detectan pólipos y con periodicidad anual en caso contrario. Se sugiere la vigilancia de lesiones vasculares en individuos con mutación en *SMAD4* por riesgo de síndrome de hemorragia-telangiectasia hereditaria.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Los individuos con múltiples hamartomas gastrointestinales o ganglioneuromas deben ser evaluados para descartar un síndrome de Cowden incluyendo el análisis de mutaciones en el gen *PTEN*.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere el cribado de colon, estómago, intestino delgado, tiroides, mama, endometrio, riñón y melanoma en los individuos con síndrome de Cowden.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

## SPS

- En los individuos con diagnóstico de SPS (5 o más PS proximales al sigma, al menos 2 de ellos de un tamaño de  $\geq 1$  cm; cualquier número de PS en un FPG de un paciente diagnosticado de SPS; o presencia de más de 20 PS distribuidos a lo largo de todo el colon), se recomienda la realización de una colonoscopia (valorando las técnicas de contraste) cada 1-3 años y resección endoscópica de las lesiones visualizadas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se recomienda la realización de una colectomía (total o segmentaria) ante la detección de un CCR o la imposibilidad para controlar endoscópicamente las lesiones serradas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad anual.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los FPG de individuos con SPS, se sugiere iniciar el cribado mediante colonoscopia completa a los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

## CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

### Análisis genético en el síndrome de Lynch

- Recomendamos remitir a unidades de consejo genético o consultas de alto riesgo a aquellos individuos con sospecha o diagnóstico de síndrome de Lynch.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Recomendamos testar los tumores de todos los pacientes con CCR mediante inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras o IMS para identificar aquellos candidatos al análisis de mutaciones germinales del síndrome de Lynch.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Recomendamos determinar la presencia de mutaciones en *BRAF* o hipermetilación del promotor de *MLH1* en los tumores con ausencia de expresión de *MLH1*.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda efectuar el análisis germinal de mutaciones de los genes reparadores del ADN cuando se demuestre IMS o pérdida de expresión proteica (en ausencia de hipermetilación de *MLH1*).

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere efectuar el análisis germinal de mutaciones de los genes reparadores del ADN en los individuos con historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch sin acceso a estudio molecular si la probabilidad de detectar una mutación en los genes reparadores en los modelos predictivos es superior al 5 %.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Recomendamos ofrecer el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN a los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### **Cribado en el síndrome de Lynch**

- Se recomienda realizar cribado periódico con colonoscopia en los individuos con síndrome de Lynch.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere iniciar el cribado endoscópico a los 20-25 años con una frecuencia anual o bienal.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere realizar el cribado de neoplasias ginecológicas a las mujeres con síndrome de Lynch mediante ultrasonografía transvaginal y/o aspirado/biopsia endometrial con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere la determinación y erradicación de *Helicobacter pylori*, si es positivo, en individuos con síndrome de Lynch. Se sugiere realizar vigilancia endoscópica cada 1-3 años

del cáncer gástrico en familias con alta agregación de cáncer gástrico a partir de los 30-35 años.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se sugiere realizar estrategias de vigilancia más intensivas que las recomendadas a la población general en otros tumores (mama, próstata, urológicos, páncreas) solo si existe una agregación familiar.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch**

- En pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch que desarrollan CCR se recomienda realizar una resección extensa (preferiblemente colectomía con anastomosis ileorrectal) como estrategia preventiva del desarrollo de neoplasias metacrónicas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En mujeres portadoras de mutaciones en los genes responsables del síndrome de Lynch se debe ofrecer la realización de cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico mediante histerectomía y ooforectomía bilateral a los 40-45 años una vez completada la historia reproductiva.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Quimioprevención en el síndrome de Lynch**

- Se puede considerar la quimioprevención con AAS de forma individual tras la discusión con el paciente de los riesgos, beneficios e incertidumbres.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Síndrome de Lynch-like**

- Se sugiere realizar el análisis de mutaciones somáticas de los genes reparadores y de paneles multigén para excluir mutaciones germinales en otros genes en los pacientes con síndrome de Lynch-like.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se recomienda individualizar las estrategias de vigilancia en las familias con síndrome de Lynch-like basándose en la historia personal y en la agregación familiar.

**Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

## CCR familiar tipo X

- En los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X se sugiere ofrecer cribado endoscópico cada 3-5 años a partir de los 35 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- No se recomienda realizar el cribado de neoplasias extracolónicas en los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

## CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

### Riesgo de CCR y neoplasia avanzada en el CCR familiar no sindrómico

- Antes de establecer una estrategia preventiva, se recomienda determinar si la agregación familiar corresponde a alguno de los síndromes hereditarios asociados al CCR conocidos.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Una vez excluido un síndrome hereditario, los individuos con un solo FPG con CCR deben ser incorporados a los programas de cribado de base poblacional.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda que en los individuos con 2 FPG con CCR se mantenga la recomendación actual basada en la colonoscopia cada 5 años.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### Estrategias de cribado en la población con CCR familiar no sindrómico

- Se recomienda el cribado con SOHi como alternativa a la colonoscopia en individuos con un FPG con CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Tras una primera colonoscopia, los intervalos de vigilancia endoscópica se ajustarán a los hallazgos endoscópicos.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

## VIGILANCIA TRAS LA RESECCIÓN DE PÓLIPOS DE COLON O CÁNCER COLORRECTAL

### Vigilancia según los grupos de riesgo

✓ Antes de realizar recomendaciones de vigilancia debe comprobarse que la colonoscopia basal se ha realizado en condiciones de alta calidad: exploración completa, limpieza colónica adecuada y extirpación completa de los pólipos.

- Los pacientes con 1-2 lesiones adenomatosas tubulares con DBG y < 10 mm no requieren vigilancia endoscópica. Se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional, preferentemente a los 10 años, o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Los pacientes con lesiones serradas sin displasia < 10 mm no requieren vigilancia endoscópica, independientemente del número de lesiones. Se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional, preferentemente a los 10 años, o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Los pacientes con pólipos hiperplásicos en recto-sigma < 10 mm no requieren vigilancia endoscópica. A los 10 años se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional o indicar una colonoscopia en dicho intervalo en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Los pacientes con 3 o más lesiones adenomatosas tubulares con DBG < 10 mm o al menos 1 lesión adenomatosa vellosa con DAG o ≥ 10 mm deben realizar la primera vigilancia endoscópica a los 3 años.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- Los pacientes con al menos 1 lesión neoplásica serrada con displasia o ≥ 10 mm deben realizar la primera vigilancia endoscópica a los 3 años.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En pacientes con 5 o más adenomas o algún adenoma ≥ 20 mm, que constituyen el grupo de alto riesgo de la guía europea<sup>(1)</sup>, en el momento actual no hay evidencias ni a favor ni en contra de acortar el intervalo de seguimiento a 1 año.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

## Vigilancia en situaciones especiales

- ✓ Las recomendaciones de vigilancia se establecen siempre tras la resección completa de lesiones halladas en la colonoscopia basal.
- Cuando la resección es incompleta se debe repetir la colonoscopia hasta conseguir el objetivo de dejar el colon completamente explorado y libre de lesiones neoplásicas.

### Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las lesiones sésiles o planas de gran tamaño ( $\geq 20$  mm) y reseçadas de forma fragmentada se debe realizar una revisión endoscópica en un plazo de 6 meses desde la colonoscopia basal.

### Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las lesiones sésiles o planas de gran tamaño ( $\geq 20$  mm) y reseçadas de forma fragmentada, se debe realizar una primera vigilancia endoscópica al año de confirmar la resección completa.

### Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Se recomienda la recuperación de todas las lesiones reseçadas.
- ✓ Las lesiones  $\geq 10$  mm reseçadas y no recuperadas se considerarán avanzadas y las lesiones de  $< 10$  mm no avanzadas. No se tendrán en consideración las lesiones reseçadas no recuperadas  $< 10$  mm en recto-sigma.
- ✓ Para establecer la recomendación de vigilancia, las lesiones avanzadas y no avanzadas no recuperadas se sumarán a las recuperadas.
- Tras la resección de lesiones con sospecha de cáncer invasivo o con dificultad para la localización posterior se debe realizar tatuaje de la lesión.

### Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Los individuos con riesgo elevado de CCR ( $\geq 10$  adenomas,  $\geq 5$  PS proximales,  $\geq 2$  PS  $\geq 10$  mm,  $\geq 10$  pólipos con  $\geq 50$  % de PS o con criterios de SPS) requieren un estudio individualizado y han de derivarse a una consulta específica de alto riesgo o consulta especializada de gastroenterología.

## Vigilancia tras una primera colonoscopia de vigilancia

- ✓ Los intervalos de vigilancia endoscópica se establecerán en función de los hallazgos en la última colonoscopia.

- En los pacientes con lesiones avanzadas en la colonoscopia de vigilancia se debe realizar el siguiente control endoscópico a los 3 años.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los pacientes sin lesiones avanzadas en la colonoscopia de vigilancia se deben realizar el siguiente control endoscópico a los 5 años.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Tras 2 colonoscopias de vigilancia sin lesiones colorrectales avanzadas, se debe reincorporar a los pacientes a los programas poblacionales de cribado de CCR o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- ✓ Se aconseja integrar las estrategias de vigilancia dentro de los programas de cribado poblacional de CCR.
- ✓ Los pacientes a los que se les han extirpado pólipos del colon y que consultan por síntomas requieren ser evaluados cuidadosamente en el contexto clínico.
- Se debe finalizar la vigilancia endoscópica para el CCR en adultos de más de 75 años o excepcionalmente a los 80 años en pacientes seleccionados sin comorbilidades.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Vigilancia en pacientes con CCR reseado con intención curativa**

- ✓ Los individuos CCR pT1 reseado endoscópicamente han de derivarse a una consulta específica de alto riesgo o consulta especializada de gastroenterología.
- Los pacientes con adenocarcinoma sobre pólipo con invasión de la submucosa (pT1) no requieren resección quirúrgica si se cumplen todos los criterios de buen pronóstico.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Si la colonoscopia basal ha sido incompleta, se recomienda realizar una colonoscopia preoperatoria o postoperatoria completa en un plazo de 3-6 meses tras la intervención quirúrgica. Si la colonografía por TC está disponible, se recomienda su realización antes de la intervención.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda realizar la primera colonoscopia de vigilancia al año de la intervención, 3 años después de esta primera revisión y posteriormente cada 5 años si las colonoscopias son normales o con lesiones no avanzadas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En el caso de detección de lesiones colorrectales metacronas se seguirán las mismas recomendaciones de vigilancia pospolipectomía expuestas anteriormente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los pacientes con cáncer de recto sin excisión total del mesorrecto se sugiere vigilancia los 2 primeros años tras la resección, sin evidencias a favor de una estrategia en concreto.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

## VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Prevención primaria del CCR en la EII

- La prevención primaria del CCR en la EII se debe centrar en el control adecuado de la actividad inflamatoria a largo plazo.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda la quimioprevención con mesalazina oral a dosis superiores a 1,2 g/día en todos los pacientes con CU, con excepción de las proctitis, desde el diagnóstico.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- No se recomienda el uso de las tiopurinas exclusivamente como profilaxis del CCR en la EII.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda evitar el uso de UDCA a dosis > 28-30 mg/kg/día en pacientes con CEP.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere limitar el uso de UDCA como quimioprofilaxis del CCR solo en pacientes con riesgo elevado (colitis extensa) y a dosis no superior a 8-15 mg/kg/día.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- No se recomienda el uso de ácido fólico de forma generalizada para la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- No se recomienda el uso de estatinas para la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a contra.**

- No se recomienda el uso de AAS ni de AINE en la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### **Vigilancia endoscópica en la EII**

- Se recomienda realizar una colonoscopia de cribado a todos los pacientes con CU, EC de colon y colitis indeterminada a los 8 años del inicio de los síntomas o al cumplir 50 o más años de edad, con independencia de la duración de la EII.

**Calidad de la evidencia baja-moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los pacientes con EII y CEP se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica al tiempo del diagnóstico de la CEP con independencia de la actividad y extensión de la EII.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere realizar una ileocolonoscopia cada 5 años a los pacientes con CEP sin evidencia de EII con el fin de diagnosticar una EII subclínica.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

### **Intervalos de vigilancia endoscópica en la EII**

- La vigilancia endoscópica se efectuará a todos los pacientes con EII, salvo a aquellos con proctitis o con EC con afectación de un solo segmento del colon, sin evidencia de inflamación proximal al recto, macroscópico o microscópico, actual o previo.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se consideran pacientes de elevado riesgo aquellos con colitis extensa con actividad grave o presencia de estenosis o displasia en los últimos 5 años o historia familiar de CCR < 50 años y a aquellos con CEP concomitante (también después de un trasplante hepático). Se

consideran pacientes de riesgo medio aquellos con colitis extensa con actividad moderada o leve o presencia de pseudopólipos o con historia familiar de CCR a los 50 o más años. Se considera pacientes de riesgo bajo a aquellos sin factores de riesgo alto o medio.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda que el intervalo para la siguiente colonoscopia de vigilancia sea de 1-2 años en casos de riesgo alto, de 2-3 años si el riesgo es medio y de 5 años si el riesgo es bajo.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- La decisión de realizar vigilancia endoscópica en los pacientes de edad avanzada se considerará teniendo en cuenta su expectativa de vida, las potenciales complicaciones relacionadas con la colonoscopia o la cirugía, las expectativas de manejo de la EII y los deseos del paciente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se recomienda la vigilancia endoscópica de las estenosis en la EII incluyendo una inspección completa y cuidadosa con toma de múltiples biopsias.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los pacientes con reservorio y anastomosis ileoanal con antecedente de displasia o CCR se recomienda realizar vigilancia endoscópica con biopsias múltiples que incluyan la zona transicional y del reservorio con una frecuencia de 1-2 años.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere no realizar vigilancia endoscópica sin estos factores de riesgo.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- En los pacientes colectomizados con recto intacto (anastomosis ileorrectal o recto excluido), se recomienda realizar cribado y vigilancia endoscópica con los mismos criterios que en pacientes no colectomizados.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda un seguimiento regular en pacientes con EC y fístulas perianales crónicas persistentes y/o estenosis anales, especialmente ante la aparición de síntomas.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda realizar la exploración bajo anestesia y raspado de las fistulas con biopsia de cualquier área o lesión sospechosa si no se puede realizar una exploración óptima.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

### Actitud ante la displasia

- ✓ El diagnóstico de displasia en la EII se debe realizar siguiendo la clasificación de Ridell en DBG, DAG e indefinida para displasia. El diagnóstico definitivo de displasia requiere la confirmación por dos patólogos, al menos uno con dedicación habitual a la patología gastrointestinal.
- Se recomienda CrE, preferentemente con endoscopios de alta definición, con resección de lesiones visibles sospechosas de displasia y/o toma de biopsias dirigidas como técnica de cribado y vigilancia para los pacientes con EII.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- No se recomienda la realización rutinaria de biopsias aleatorias cuando se realiza la exploración con CrE.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se sugiere realizar biopsias aleatorias cuando no es posible hacer una inspección detallada de la mucosa (importante desestructuración en el contexto de inflamación quiescente crónica, puentes mucosos, pseudopólipos).

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Aunque se recomienda realizar la vigilancia endoscópica con la EII en remisión, la colonoscopia no debe ser pospuesta si no se prevé conseguir una remisión precoz.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda repetir la colonoscopia si la preparación intestinal es inadecuada.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ La presente GPC asume el consenso SCENIC respecto a la recomendación de las definiciones, la terminología y las características del informe endoscópico en el cribado y la vigilancia en pacientes con EII.

- Se recomienda el tratamiento endoscópico de las lesiones displásicas reseccables.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En las lesiones displásicas, tras asegurar su resección completa, se recomienda vigilancia endoscópica a los 3-6 meses y con posterioridad al año.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En caso de lesiones discretas de pequeño tamaño se puede considerar realizar la siguiente colonoscopia al año.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- El hallazgo de nuevas lesiones visibles en el seguimiento con CrE comporta realizar las mismas pautas de actuación.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En el caso de lesiones grandes o después de una resección fragmentada, el intervalo entre las siguientes colonoscopias de vigilancia se realizará de forma individualizada. Se tendrá en cuenta el conjunto de variables que afectan al pronóstico: factores de riesgo y progresión neoplásica concomitantes, dificultades de seguimiento endoscópico y opinión del paciente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda la realización de colectomía de las lesiones visibles displásicas no reseccables o de las que no se haya asegurado su resección completa mediante la comprobación de la ausencia de displasia basándose en la resección y/o alrededor de la misma.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Ante el diagnóstico confirmado de displasia invisible de cualquier grado realizada en una exploración sin CrE se recomienda la repetición de la colonoscopia con CrE con toma adicional de biopsias múltiples en un plazo no superior a 3 meses.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En el caso de enfermedad activa, se aconseja previamente la intensificación del tratamiento médico, en especial ante el diagnóstico de indefinido para displasia.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se recomienda colectomía en la DAG invisible realizada en una exploración de calidad con CrE.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Ante la confirmación del diagnóstico de DBG invisible unifocal o multifocal y de indefinido para displasia por CrE se sugiere realizar una actuación individualizada. La actuación individualizada se refiere al conjunto de datos actualizados respecto a factores de riesgo y de progresión neoplásica concomitantes, factores asociados a una adecuada calidad y posibilidad de seguimiento endoscópicos, edad y comorbilidad y la opinión del paciente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- ✓ En el cribado y la vigilancia endoscópica de los pacientes con EII se recomienda realizar colonoscopias de máxima calidad con tiempos de exploración adecuados y la monitorización de resultados para revisar las tasas de cáncer de intervalo.

**Colectomía por displasia/CCR**

- En los pacientes con CU que requieren colectomía por displasia/CCR se recomienda la realización de proctocolectomía con anastomosis ileoanal. Se puede considerar la colectomía total con anastomosis ileorrectal en casos seleccionados.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

## 1.1. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. En España, es la segunda causa de cáncer en hombres, por detrás del cáncer de próstata y pulmón, y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama. Se estima que aproximadamente cada año en nuestro país se diagnostican alrededor de 40.000 nuevos casos de CCR y el 43 % de sus portadores fallecen debido a esta enfermedad<sup>(1-3)</sup>.

La guía de práctica clínica (GPC) de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) y el Centro Cochrane Iberoamericano fue editada en su primera edición en el año 2004 y en su actualización en el año 2009. La elaboración y posterior actualización de esta GPC de prevención del CCR se justificó fundamentalmente por la elevada incidencia y morbimortalidad de esta neoplasia en nuestro medio y por el hecho que el CCR es una enfermedad que reúne todas las condiciones requeridas para considerarla susceptible de prevención, sea primaria, secundaria o terciaria, tanto en la población de riesgo medio como en la de riesgo incrementado.

En la primera versión de esta GPC se evaluó la evidencia científica disponible y se establecieron unas recomendaciones adaptadas a nuestro medio. En la primera actualización se actualizaron las evidencias y las recomendaciones, haciendo especial énfasis, por su trascendencia, en el cribado de CCR en la población de riesgo medio. Esta herramienta ha tenido un impacto significativo en la promoción y homogeneización de intervenciones preventivas para reducir la mortalidad y la incidencia del CCR en nuestro ámbito: desarrollo de consultas de alto riesgo de CCR (CAR-CCR), prevención en grupos de alto riesgo personal o familiar y, sobre todo, implantación de programas poblacionales de cribado poblacional y concienciación social sobre la necesidad de los mismos.

## 1.2. Justificación de la actualización de la guía de práctica clínica

La versión actual de la GPC ha sido realizada con las aportaciones de la AEG y la SEMFyC. La Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) y la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) han participado, asimismo, en la elaboración del capítulo de vigilancia tras la resección de lesiones colorrectales. Esta actualización surge en un momento ciertamente diferente a los momentos en los que se desarrollaron las versiones anteriores. En los próximos años se obtendrá la cobertura universal de la población española por los programas poblacionales de cribado de CCR. Asimismo, existen CAR-CCR en un número muy amplio de hospitales de nuestro país que se encargan de la detección y vigilancia de los síndromes hereditarios asociados al CCR. En contrapartida, la vigilancia endoscópica tras la resección de pólipos colorrectales supone un problema para las unidades de endoscopia en relación con la implantación de los programas poblacionales de cribado de CCR. Asimismo, se ha ampliado de forma significativa la evidencia disponible sobre el diagnóstico de CCR en pacientes sintomáticos.

La prevención y el diagnóstico de CCR constituyen un campo de interés común a numerosas especialidades médicas, tanto de salud pública como de atención primaria (AP) y atención especializada (AE) (gastroenterología, cirugía, oncología médica, oncología radioterápica, genética y epidemiología, entre otras). Este hecho apoya la necesidad de disponer de un instrumento de trabajo actualizado común que permita aunar esfuerzos con el fin de favorecer la atención integral al paciente y economizar recursos sanitarios. En este sentido, la implementación de esta GPC quiere propiciar una coordinación más adecuada entre los diferentes niveles asistenciales, reservando un papel importante a la AP. Así, Salud Pública y los organismos encargados de la planificación sanitaria deben organizar los programas poblacionales de cribado de CCR y la atención a los grupos con riesgo alto (principalmente seguimiento tras la resección de lesiones colorrectales) con los objetivos de obtener la cobertura universal, incrementar la participación, asegurar la asistencia y controlar los resultados. Desde AP se deben difundir las estrategias diagnósticas y las medidas de prevención primaria y apoyar las actuaciones de cribado en la población de riesgo medio. Por otra parte, aunque la atención a los pacientes con formas hereditarias de CCR debe corresponder a centros de referencia, la identificación de los posibles individuos afectados mediante la realización de una correcta historia familiar es un elemento clave en las consultas de AP. Por último, la vigilancia de los pacientes que ya han desarrollado patología colorrectal posiblemente también pueda dejar de ser un

terreno exclusivo de la AE y compartirse con Salud Pública y AP en función de la complejidad del manejo y de las cargas de trabajo de las distintas áreas sanitarias. En definitiva, esta guía pretende homogeneizar y actualizar los criterios de actuación entre los diferentes profesionales y crear un clima fluido de comunicación y de entendimiento entre ellos.

Asimismo, tanto los pacientes con CCR y sus familiares como los profesionales de la salud, los políticos, los gestores sanitarios y, en definitiva, la sociedad en general deben tener acceso a instrumentos que permitan contrastar la calidad asistencial y su eficiencia. Este hecho también justifica la elaboración y actualización de una GPC basada en la evidencia disponible y con recomendaciones adaptadas a nuestro propio entorno.

### 1.3. Objetivos

La finalidad de esta actualización de la GPC es proporcionar unas recomendaciones para el diagnóstico y la prevención del CCR en los ámbitos de Salud Pública, AP y AE. Su objetivo principal es dar a conocer las estrategias diagnósticas en los pacientes sintomáticos y las medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria de las que se dispone en la actualidad con el fin de disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR en nuestro medio.

El ámbito de actuación de esta GPC abarca por una parte la población sintomática y por otra incluye tanto a la población asintomática de riesgo medio para el desarrollo de CCR (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales) como a aquellos grupos con mayor riesgo, sea debido a circunstancias personales (antecedente de adenomas colorrectales o enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) o familiares (antecedentes de CCR, adenoma, poliposis adenomatosa familiar [PAF] o CCR hereditario no asociado a poliposis).

### Aspectos que trata esta guía

Esta guía hace recomendaciones sobre:

Diagnóstico de CCR en pacientes sintomáticos.

Prevención primaria.

Poblaciones de riesgo para el desarrollo de CCR.

Cribado de CCR en la población de riesgo medio.

Cribado en las poliposis colorrectales.

Cribado en el cáncer hereditario no asociado a poliposis.

Cribado en el CCR familiar.

Vigilancia tras la resección de pólipos o CCR.

Vigilancia en la EII.

Las preguntas a las que responde esta guía están especificadas al inicio de cada capítulo.

## 1.4. Actualización

En la actualización de esta guía se han ampliado las preguntas que se han reformulado de forma explícita siguiendo el modelo PICO (paciente, intervención, comparación y resultado –Outcome–)<sup>(4)</sup>. Se ha revisado la bibliografía científica disponible desde el año 2008 hasta enero de 2017.

En esta actualización se ha mantenido la estructura original de la guía y se han incluido algunos temas no tratados previamente. Por ejemplo, se han incorporado nuevos apartados referentes a las lesiones serradas (síndrome de poliposis serrada [SPS], lesiones serradas) y se han actualizado las estrategias de identificación del síndrome de Lynch y de vigilancia de los síndromes hereditarios. En el capítulo de vigilancia tras la resección de adenomas, se incluyen las estrategias dirigidas a reducir el riesgo de desarrollo de CCR metacrónicos tras la resección con intención curativa de un CCR. En el apartado referido al cribado en la población de riesgo medio, se incluyen las estrategias que pueden incrementar la participación en los programas poblacionales. Por otra parte, se ha ampliado el capítulo dirigido a la valoración de los síntomas y signos que deben alertar acerca de la eventual presencia de un CCR para incluir los criterios de priorización, los modelos predictivos y el uso de biomarcadores en el diagnóstico de CCR. Esta GPC no aborda, en cambio, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CCR.

La guía se revisará en el año 2024 o con anterioridad si fuera necesario debido a la aparición de información importante. Cualquier modificación relevante durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico.

## 1.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación

Para establecer la calidad de la evidencia y los niveles de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas en esta GPC (anexo 1) se ha utilizado la metodología basada en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)<sup>(5)</sup>. El sistema GRADE se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. En este sentido, para establecer el nivel de las recomendaciones, a diferencia de la versión previa, hemos considerado, además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los costes y los valores y las preferencias de las personas. Asimismo, no se han formulado ni graduado recomendaciones en los apartados donde no era necesario (p. ej., en la etiología); en estos casos únicamente se describe la calidad de la evidencia. En el anexo 1 se presenta una adaptación de esta propuesta.



# EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

# 2

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cuál es la incidencia del CCR en nuestro entorno?
- ¿Cuál es la mortalidad del CCR en nuestro entorno?
- ¿Cuál es la supervivencia por CCR en nuestro entorno?

El cáncer colorrectal (CCR) tiene una gran incidencia en los países desarrollados y una elevada mortalidad<sup>(2)</sup>. Los datos disponibles más recientes y comparables sobre las estadísticas del cáncer son los elaborados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)<sup>(2-6)</sup>, la International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>(7)</sup> y Globocan<sup>(8)</sup> y los resultados de supervivencia del Proyecto EURO CARE-5<sup>(9)</sup>.

En el año 2014 se estima que en España se produjeron 241.284 casos de cáncer, de los que 145.813 fueron en hombres y 95.471 en mujeres<sup>(2)</sup>. En la tabla 1 se describen los tumores con mayor incidencia según las estimaciones de incidencia de REDECAN 2014, distribuidos por sexo<sup>(2)</sup>. Globalmente, el CCR es el cáncer más frecuente, con un total de 39.553 nuevos casos<sup>(2)</sup>, y pasa a ocupar la segunda posición entre los hombres, por detrás del cáncer de próstata, y entre las mujeres, por detrás del cáncer de mama<sup>(6)</sup>. Según las estimaciones, en los hombres se detectan 23.482 casos de CCR, con una tasa cruda de 103,2 por 100.000 y una tasa ajustada por población mundial de 49,8 por 100.000; en mujeres hay 16.071 casos, con unas tasas de 68,1 y 27,7, respectivamente<sup>(2)</sup>.

La incidencia del CCR en España, comparada con otros países europeos (Globocan 2012)<sup>(8)</sup>, ocupa una posición media (tabla 2), siendo más elevada en hombres.

En la tabla 3 se presentan el número de casos de cáncer de colon y de cáncer de recto notificados por los diferentes registros de cáncer poblacionales que existen en España y las tasas crudas y ajustadas por la población mundial. La incidencia del cáncer de colon es de 2-3 veces superior a la del cáncer de recto, aunque las

**Tabla 1 TUMORES MÁS FRECUENTES EN ESPAÑA SEGÚN EL SEXO. ESTIMACIONES 2014<sup>(2)</sup>**

Varones			Mujeres			Ambos sexos		
Cáncer	nº	%	Cáncer	nº	%	Cáncer	nº	%
Próstata	27.853	22	Mama	25.215	28	CCR	39.553	16
CCR	23.482	16	CCR	16.071	17	Próstata	278.531	14
Pulmón	21.780	15	Cuerpo uterino	5.121	6	Pulmón	26.715	12
Vejiga	11.584	12	Pulmón	4.935	6	Mama	25.215	11
Estómago	4.866	4	Vejiga	3.498	4	Vejiga	13.789	8
<b>Total</b>	<b>145.813</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>95.471</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>241.284</b>	<b>100</b>

CCR: cáncer colorrectal.

**Tabla 2 TASAS DE INCIDENCIA ESTIMADA Y MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL EN LOS PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA EN EL AÑO 2012<sup>(8)</sup>**

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada <sup>1</sup>	Casos	Tasa ajustada <sup>1</sup>	Casos	Tasa ajustada <sup>1</sup>	Casos	Tasa ajustada <sup>1</sup>
Alemania	36.567	39,7	13.464	13,1	27.005	23,3	12.009	8,1
Austria	2.790	34	1.210	13,3	2.084	19,6	975	7,2
Bélgica	4.797	45,2	1.837	14,7	3.886	29,5	1.666	9,5
Dinamarca	2.535	45,9	1.017	16,8	2.297	35,7	979	12,5
España	19.261	43,9	8.742	17,1	12.979	24,2	5.958	8,4
Finlandia	1.551	28,2	607	10,2	1.345	19,7	554	6,9
Francia	21.524	36,1	8.991	12,9	19.301	24,9	8.157	8
Grecia	2.074	16,3	1.345	9,2	1.811	11,2	1.181	6,1
Holanda	7.597	47,5	2.761	16	6.321	33,9	2.478	11,2
Irlanda	1.478	43,1	586	16	1.082	27,7	398	8,9
Italia	26.568	41,5	10.253	13,5	21.542	27,5	9.026	8,6
Noruega	1.966	42,6	727	14,2	1.947	35,8	779	12,1
Polonia	11.072	37,2	6.370	20,6	8.366	19,5	4.980	10,3
Portugal	4.209	41,8	2.240	19	2.920	23,6	1.557	9,4
Reino Unido	22.597	36,8	8.734	13	18.158	24,4	7.468	8,7
Suecia	3.297	32,3	1.394	12,2	3.061	26,5	1.342	9,7
Suiza	2.707	36,3	1.068	12,8	2.167	23,6	718	6,4

<sup>1</sup>Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.

cifras varían entre los diferentes registros<sup>(7)</sup>. Tanto en los registros de cáncer en España como en el resto de países occidentales (tablas 1 y 2) se observa un incremento de incidencia especialmente entre varones y para el cáncer de colon<sup>(7)</sup>.

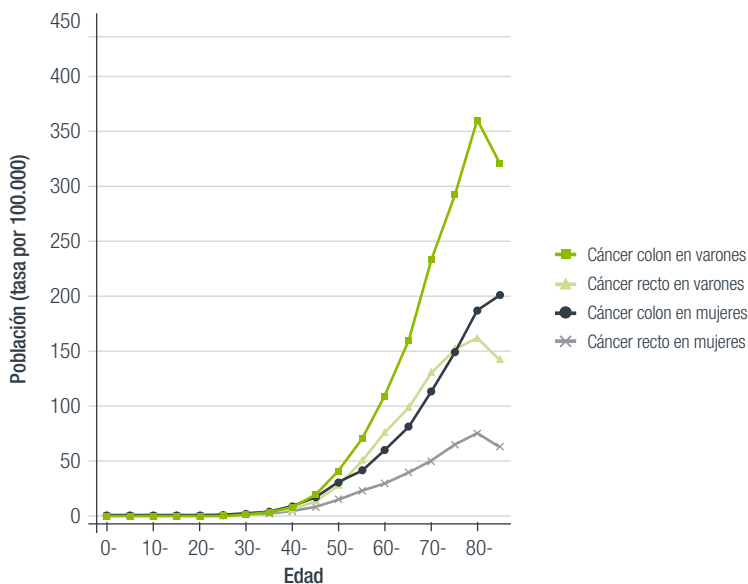
**Tabla 3** INCIDENCIA DEL CÁNCER DE COLON Y DE RECTO DIAGNOSTICADOS EN ESPAÑA ENTRE 2003 Y 2007 (VARONES Y MUJERES)<sup>(7)</sup>

	Varones						Mujeres					
	Colon			Recto			Colon			Recto		
	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada
<b>Albacete</b>	380	40,1	20,6	235	24,8	13,1	273	28,6	11,7	130	13,6	5,8
<b>Asturias</b>	1.705	66,1	27,8	1.026	39,8	17,9	1.177	42,1	14,6	597	21,3	8,6
<b>País Vasco</b>	3.304	63,8	31,3	1.887	36,4	18,8	2.096	38,7	15,2	979	18,1	7,4
<b>Islas Canarias</b>	1.037	31,8	21,8	594	18,2	13,1	827	25,2	14,3	392	11,9	7,2
<b>Ciudad Real</b>	467	47,3	23,4	254	25,8	13,9	394	39,2	16	147	14,6	5,9
<b>Cuenca</b>	252	48,5	19,4	154	29,7	13,3	169	32,8	10,2	85	16,5	6,5
<b>Gerona</b>	973	59,7	32,7	438	26,9	15,6	664	41,2	18,5	242	15	6,9
<b>Granada</b>	787	37,1	21,7	477	22,5	13,9	617	28,1	13,9	313	14,3	7,5
<b>La Rioja</b>	380	50,4	24,4	251	33,3	16,2	299	40,2	15,6	129	17,3	8,5
<b>Mallorca</b>	823	42,7	25,7	500	25,9	16,3	652	33,5	16,6	269	13,8	7,2
<b>Murcia</b>	1.445	42,3	28,1	728	21,3	14,8	1.184	35,6	18,7	476	14,3	8,6
<b>Navarra</b>	787	53,1	26,8	464	31,3	17,1	551	37,1	15,8	277	18,7	8,3
<b>Tarragona</b>	1.039	59,3	31,9	562	32,1	18,2	753	43,8	20,2	269	15,6	7,4

Tasas crudas y ajustadas por población mundial por 100.000.

La incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años. Las tasas específicas del CCR a nivel nacional se presentan en la figura 1<sup>(8)</sup>. El progresivo envejecimiento de la población, la exposición a riesgos ambientales y, más recientemente, el cribado de CCR, influyen de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados de CCR<sup>(2)</sup>. Un desarrollo precoz del CCR indica una mayor probabilidad de que exista un componente hereditario. La forma hereditaria más frecuente es el síndrome de Lynch. Se estima que representa entre el 2 y el 5 % de todos los CCR y se caracteriza por presentar CCR (y otros tipos de cáncer) en edades más jóvenes (ver capítulos 7 y 8).

**Figura 1** TASAS DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE COLON Y DE RECTO ESPECÍFICAS POR EDAD EN ESPAÑA EN EL PERÍODO 2003-2007 (VARONES Y MUJERES)<sup>(8)</sup>



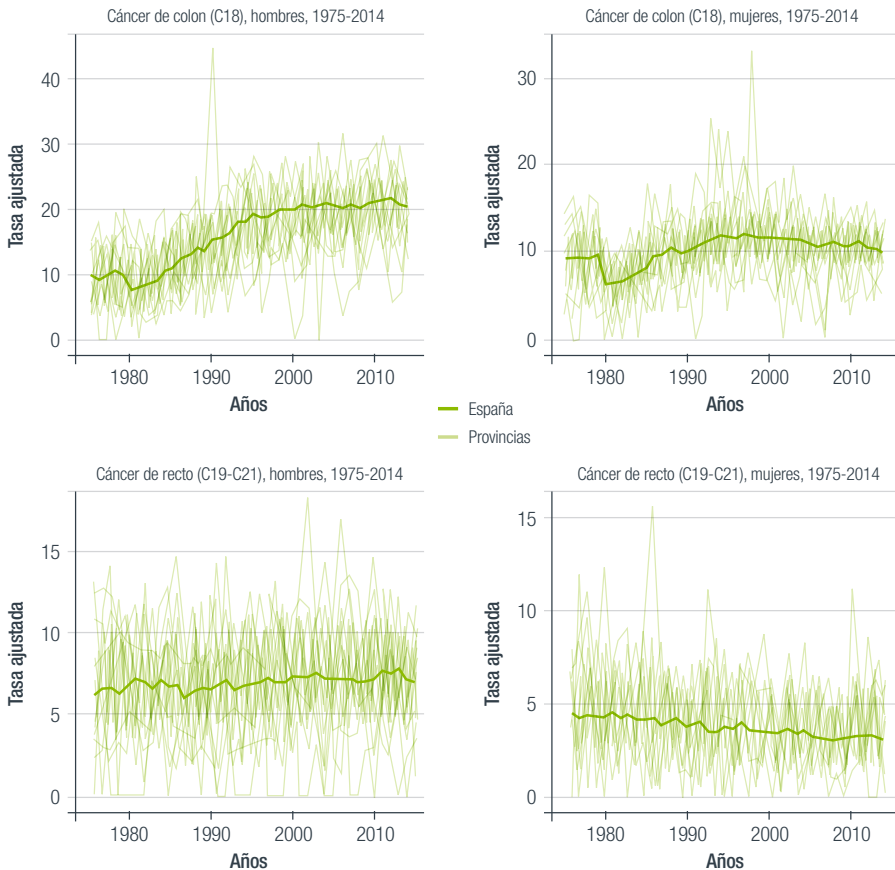
Históricamente, la incidencia del CCR izquierdo (colon descendente, sigma y recto) ha sido más elevada que la del CCR derecho (colon ascendente, colon transverso). Cifras recientes de la American Cancer Society confirman esta mayor proporción del CCR izquierdo (51 %) en comparación con el derecho (42 %) <sup>(10)</sup>. Sin embargo, la incidencia del CCR derecho se ha ido incrementando en los últimos años. Los resultados de una revisión sistemática (RS) reciente <sup>(11)</sup> señalan que este aumento y esta tendencia podrían atribuirse a las diferencias en los factores anatómicos, la exposición a factores ambientales y hereditarios y a que los mecanismos genéticos y epigenéticos conducen a diferentes vías moleculares en la carcinogénesis del CCR.

En España, en el año 2014 ocurrieron 9.244 muertes por CCR en varones y 6.205 en mujeres <sup>(12)</sup>. En la tabla 4 se presentan las tasas de mortalidad y datos relacionados de 2014. En la figura 2 se presenta la evolución de la mortalidad por CCR durante el período 1975-2014. En los últimos años, la mortalidad por CCR muestra una tendencia a la disminución, tanto para el cáncer de colon como de recto y en hombres y mujeres. Esta tendencia observada en España a partir de 1995 podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del CCR <sup>(2-6)</sup>.

**Tabla 4** MORTALIDAD POR CÁNCER DE COLON Y DE RECTO EN ESPAÑA EN EL AÑO 2014 (VARONES Y MUJERES)<sup>(12)</sup>

	Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Número de defunciones	6.951	4.827	2.293	1.378
Edad media a la defunción	75,15	77,29	73,62	75,61
Tasa cruda	30,44	20,44	10,04	20,44
Tasa ajustada a la población mundial	12,75	6,29	4,44	1,95
Tasa ajustada a la población europea	20,36	10	6,94	3,03
Mortalidad proporcional (total de tumores malignos)	10,69 %	11,76 %	3,52 %	3,35 %
Mortalidad proporcional (total de defunciones)	3,47 %	2,49 %	1,18 %	0,71 %

**Figura 2** EVOLUCIÓN DE LAS TASAS AJUSTADAS DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE COLON Y DE RECTO EN ESPAÑA DURANTE EL PERÍODO 1975-2014 (HOMBRES Y MUJERES)<sup>(12)</sup>



El estudio EUROCARE (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) es un análisis de base poblacional que proporciona información sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer en Europa en los últimos 20 años. Los resultados del EUROCARE-5 muestran que la supervivencia media a los 5 años ajustada por edad para los pacientes adultos (> de 15 años) diagnosticados entre 2000 y 2007 presenta marcadas diferencias entre la población europea. EUROCARE-5 muestra que la tasa de supervivencia relativa a los 5 años para el cáncer de colon varía del 42,9 al 62,2 % (Europa, 57) y para cáncer de recto del 36,1 al 73,2 (Europa, 55,8)<sup>(13)</sup>, con grandes variaciones incluso dentro de las principales regiones europeas de EUROCARE. En España la supervivencia de cáncer de colon se sitúa en la media de Europa y para el cáncer de recto muy discretamente por encima (tabla 5).

Resultados de los diferentes estudios EUROCARE, analizando los períodos 1980-85, 1990-94, 1995-99 y 2000-07, muestran que la supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado en los últimos años. En España, no obstante, la supervivencia no muestra un aumento significativo. Sin embargo, estos datos son orientativos puesto que en EUROCARE solo participan 8 registros de tumores que cubren el 16 % de la población española.

**Tabla 5** SUPERVIVENCIA A 1 Y 5 AÑOS ESTANDARIZADA POR EDAD. PAÍSES EUROPEOS<sup>(3)</sup>

	Supervivencia			
	Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	1 año	5 años	1 año	5 años
Alemania	81,5	62,2	83,4	60,2
Austria	79,5	61,2	83,1	61,1
Bélgica	82,9	61,7	86,6	62,9
Dinamarca	73,7	53,6	80,3	54,6
España	77,4	57,1	81,2	56,4
Finlandia	80,4	61,2	82,6	60,1
Francia	81,6	59,6	83,7	57,9
Holanda	78	58,1	82,7	59
Irlanda	75,1	55	78,4	53
Italia	81,3	60,8	83,3	58,3
Noruega	79,2	59,2	84,5	62,5
Polonia	68,8	47,7	73,2	44,3
Portugal	78,6	58,3	81,4	56

**Tabla 5** **SUPERVIVENCIA A 1 Y 5 AÑOS ESTANDARIZADA POR EDAD. PAÍSES EUROPEOS<sup>(3)</sup> (continuación)**

	Supervivencia			
	Cáncer de colon		Cáncer de recto	
	1 año	5 años	1 año	5 años
Reino Unido	72,2	51,3	78,3	53,7
Suecia	82,5	61,1	85,3	60,8
Suiza	82,9	61,4	87,4	62,5
Europa	77,6	57	80,8	55,8

La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Los programas de cribado de CCR son una oportunidad para la detección del CCR en estadios precoces (ver capítulo 6).

#### EVIDENCIAS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

- ✓ En España, globalmente el CCR es el cáncer más frecuente, con un total estimado de 39.553 nuevos casos en el año 2014. Las tasas se incrementan de forma notoria a partir de los 50 años. La incidencia de CCR presenta una tendencia al aumento.
- ✓ En España, en el año 2014, ocurrieron 9.244 muertes por CCR en varones y 6.205 en mujeres. La mortalidad por CCR presenta una tendencia a la disminución.
- ✓ El estudio EURO CARE-5 sitúa la supervivencia media a los 5 años del cáncer de colon en el 57,1 % (Europa, 57 %) y la del cáncer de recto en el 56,4 % (Europa, 55,8 %).



# FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

# 3

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Existen dieta, alimento o nutriente que prevengan o incrementen el riesgo?
- ¿La administración de suplementos de micronutrientes (incluidos los antioxidantes) modifican el riesgo?
- ¿Qué estilos de vida saludables, además de la dieta saludable (índice de masa corporal [IMC], ejercicio físico, consumo de alcohol, consumo de tabaco), modifican el riesgo?
- ¿La administración de fármacos (quimioprevención) modifica el riesgo?
- ¿Qué otros factores y condiciones modifican el riesgo?

Diversos factores de riesgo pueden aumentar las probabilidades de que una persona presente pólipos y/o CCR. Algunos factores, como la edad (la mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 50 años) o el sexo (son más frecuentes en hombres que en mujeres), no son modificables. El riesgo en relación con los antecedentes familiares, síndromes hereditarios y antecedentes personales (pólipos, enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) se desarrolla en los diversos capítulos de la guía.

La etiología del CCR es multifactorial, y se ha demostrado que los factores del estilo de vida, incluida la dieta, están asociados con el riesgo de CCR. Existe evidencia a favor de que la modificación de diversos factores de riesgo reduce el riesgo de enfermedad. Se ha sugerido que diversas intervenciones de prevención (dieta, estilo de vida, antioxidantes y/o quimioprevención) pueden incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, sea previamente a la aparición de los adenomas (lesión precursora de la mayoría de casos), durante el crecimiento de estos y/o en el proceso de transformación a carcinoma.

### 3.1. Dieta

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

#### 3.1.1. Tipos de alimentos

La ingesta excesiva de determinados componentes de la dieta puede contribuir a un incremento del riesgo de CCR. No obstante, los estudios presentan limitaciones dado que es difícil aislar los diferentes componentes de la dieta. Además, se desconoce si el tipo de alimento contribuye de manera independiente al riesgo de CCR o si este guarda relación con la ingesta excesiva de los diversos tipos de alimentos presentes en la dieta<sup>(14)</sup>.

##### 3.1.1.1. Dietas ricas en grasas

Un metaanálisis de 13 estudios prospectivos de cohortes con 3.635 casos y 459.910 sujetos incluidos mostró que la dieta rica en grasa no producía un incremento en el riesgo de CCR ni de forma global (riesgo relativo [RR]: 0,99; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,89-1,08) ni cuando se analizaba por grupo étnico, sexo, edad, tipo de grasa (animal o vegetal) o ubicación del cáncer (colon o recto)<sup>(15)</sup>. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) Women's Health Initiative (48.835 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 75 años reclutadas entre 1993 y 1998) no ha mostrado que una dieta pobre en grasas reduzca el riesgo de CCR tras un período de 8 años de seguimiento<sup>(16)</sup>.

En la población de riesgo elevado, el ECA Polyp Prevention Trial<sup>(17, 18)</sup> (2.079 varones y mujeres mayores de 35 años con antecedentes de adenomas colorrectales) no ha mostrado que una dieta pobre en grasa y alta en fibra, fruta y vegetales modifique la tasa de recidiva de adenomas colorrectales tras un período de 8 años de seguimiento (RR: 0,98; IC 95 %: 0,88-1,09). Sin embargo, el diseño del estudio no permite concluir definitivamente que los cambios en la dieta sean inefectivos para la reducción del riesgo de CCR<sup>(18)</sup>. La asociación más importante se establece no tanto con la dieta rica en grasas, sino entre la obesidad y el CCR.

### 3.1.1.2. Carne roja y carne procesada

En el año 2015 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) revisó la evidencia que asocia el consumo de carne roja y procesada con el CCR<sup>(19)</sup>. Basándose en los datos disponibles, el grupo de trabajo de la IARC concluyó que existía suficiente evidencia para clasificar el consumo de carne procesada como “cancerígeno para los seres humanos” (Grupo 1) y el consumo de carne roja como “probablemente carcinogénico para los seres humanos” (Grupo 2A). La revisión más reciente del World Cancer Research Fund International-Continuous Update Project (WCRF-CUP)<sup>(20)</sup> concluye que la asociación entre carne roja y riesgo de CCR es marginalmente significativa (RR para 100 g/día de incremento: 1,12; IC 95 %: 1-1,25; i2: 24 %; 8 estudios). La carne roja se asoció significativamente con el riesgo de cáncer de colon (RR para 100 g/día de incremento: 1,22; IC 95 %: 1,06-1,39; i2: 12 %; 11 estudios) pero no con el de cáncer de recto (RR: 1,13; IC 95 %: 0,96-1,34; i2: 0 %; 8 estudios). La ingesta de carne procesada se asoció con un mayor riesgo de CCR (RR para 50 g/día de incremento: 1,18; IC 95 %: 1,10-1,28; i2: 11 %; 10 estudios) y de cáncer de colon (RR: 1,23; IC 95 %: 1,11-1,35; i2: 26 %; 12 estudios). Para el cáncer rectal, la asociación positiva fue marginalmente significativa (RR: 1,08; IC 95 %: 1-1,18; i2: 0 %; 10 estudios).

No hay suficiente información para discriminar si los riesgos más altos o más bajos del cáncer están relacionados con comer algún tipo de carne roja (carne de res, ternera, cerdo, cordero, caballo y cabra) o de carne procesada (transformada a través de la salazón, el curado, la fermentación, el ahumado u otros procesos)<sup>(21)</sup>. El hecho de cocinar a altas temperaturas (p. ej., barbacoas, frituras) se ha visto asociado como contribución al riesgo, tal vez por la producción de hidrocarburos poliaromáticos, compuestos nitrosos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización<sup>(22)</sup>.

### 3.1.1.3. Aves de corral

En cuanto a las aves de corral, el RR global para el CCR por 100 g/día de aves de corral fue de 0,81 (IC 95 %: 0,53-1,25; i2: 48 %; 7 estudios). Para el colon, el RR fue de 0,83 (IC 95 %: 0,63-1,11; i2: 35 %; 10 estudios) y para el cáncer de recto el RR fue de 0,86 (IC 95 %: 0,72-1,01; i2: 0 %; ph: 0,96; 6 estudios)<sup>(20)</sup>.

### 3.1.1.4. Frutas y vegetales

La actualización más reciente de la revisión del WCRF-CUP<sup>(20)</sup> muestra que el consumo de 100 g/día de verduras se asocia con una disminución del riesgo de CCR (RR: 0,98; IC 95 %: 0,96-0,99; i2: 0 %; 11 estudios), y del de cáncer de colon (RR: 0,97; IC 95 %: 0,95-0,99; i2: 0 %; 12 estudios). La mayoría de los estudios incluidos

en el análisis no observan asociación entre el consumo de vegetales y el CCR. Cuando en el análisis se excluye el estudio que representa más peso (el 40 %), el resultado global no es significativo (RR: 0,98; IC 95 %: 0,97-1). No se identificó ninguna asociación con el cáncer rectal (RR: 0,99; IC 95 %: 0,96-1,02; i2: 0 %; 8 estudios).

El consumo de fruta no se asoció con el riesgo de CCR, cáncer de colon o cáncer de recto. Los 13 estudios incluidos en el análisis mostraron resultados inconsistentes. El RR para CCR por 100 g/día de frutas fue de 0,96 (IC 95 %: 0,93-1; i2: 68 %; 13 estudios). Para el cáncer de colon, el RR fue de 0,98 (IC 95 %: 0,96-1,01; i2: 38 %; 12 estudios). Para el cáncer de recto, el RR fue de 0,98 (IC 95 %: 0,93-1,03; i2: 55 %; 9 estudios)<sup>(20)</sup>.

Cuando se evalúa el consumo de fruta y vegetales conjuntamente se observa una asociación no lineal significativa que es consistente para CCR, cáncer de colon y cáncer de recto<sup>(20)</sup>. Se observa un mayor riesgo de cáncer cuando el consumo de frutas y verduras es más bajo (300 g/día) y no se observa mayor reducción cuando la ingesta es > 700 g/día. Los resultados del estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) tras un período de seguimiento de 13 años en 521.448 participantes<sup>(23)</sup> tampoco apoyan una clara asociación inversa entre consumo de frutas y verduras y CCR (*hazard ratio* [HR]: 0,87; IC 95 %: 0,75-1,01). Estos datos sugieren que podría haber poco beneficio en el incremento del consumo de frutas y verduras más allá de los niveles asociados con una dieta equilibrada razonable.

Resultados de un metaanálisis sugieren que podría existir un efecto protector significativo entre el consumo de frutas (RR: 0,79; IC 95 %: 0,71-0,88), el consumo de verduras (RR: 0,91; IC 95 %: 0,80-1,02), el consumo de frutas y verduras combinado (RR: 0,82; IC 95 %: 0,75-0,91) y el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales<sup>(24)</sup>.

### 3.1.1.5. Fibra

La actualización más reciente de la revisión del WCRF-CUP<sup>(20)</sup> muestra que la fibra (grano integral) se asocia con una disminución del riesgo de CCR (RR para 90 g/día: 0,83; IC 95 %: 0,79-0,89; i2: 18 %; 6 estudios) y una disminución del riesgo de cáncer de colon (RR: 0,82; IC 95 %: 0,73-0,92; i2: 0 %; 4 estudios). La ingesta no se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de recto (RR: 0,81; IC 95 %: 0,54-1,20; i2: 91 %; 3 estudios). En relación con los adenomas recidivantes, una revisión Cochrane reciente (5 estudios, 4.798 participantes) concluye que no hay suficiente evidencia para confirmar que el aumento de fibra dietética reduzca la recidiva de pólipos adenomatosos en los pacientes con historia de adenomas extirpados tras un seguimiento de 2-8 años<sup>(25)</sup>.

### 3.1.1.6. Pescado

La actualización de la revisión del WCRF-CUP<sup>(20)</sup> muestra que un aumento de 100 g/día de pescado se asocia con un 11 % de disminución del riesgo de CCR (RR: 0,89; IC 95 %: 0,80-0,99; i2: 0 %; 11 estudios). Cuando del análisis se excluye el estudio que representa más peso (el 40 %), el resultado global no es significativo (RR: 0,94; IC 95 %: 0,82-1,07). Cuando se analiza de forma separada la asociación de pescado y cáncer de colon (RR: 0,91; IC 95 %: 0,80-1,03; i2: 0 %; ph: 0,76; 11 estudios) y cáncer de recto (RR: 0,84; IC 95 %: 0,69-1,02; i2: 15 %; ph: 0,31; 10 estudios), los resultados no son significativos y son inconsistentes.

### 3.1.1.7. Leche y productos lácteos

Los productos lácteos se han asociado con la protección frente al CCR debido a su alto contenido en calcio; sin embargo, algunos productos lácteos, tales como el queso y la nata, tienen un alto contenido de grasa, lo que puede contrarrestar su efecto protector. La actualización de la revisión del WCRF-CUP<sup>(20)</sup> muestra que una mayor ingesta de productos lácteos se asocia con una disminución del riesgo de CCR (RR de 400 g/día: 0,87; IC 95 %: 0,83-0,90; i2: 18 %; 10 estudios) y de cáncer de colon (RR: 0,87; IC 95 %: 0,81-0,94; i2: 24 %; 6 estudios). Los productos lácteos no se asociaron con una disminución del riesgo de cáncer de recto. Un aumento de 200 g/día de ingesta de leche se asocia con una disminución del riesgo de CCR (RR: 0,94; IC 95 %: 0,92-0,96; i2: 0 %; 9 estudios), de cáncer de colon (RR: 0,93; IC 95 %: 0,90-0,96; i2: 30 %; 9 estudios) y de cáncer de recto (RR: 0,94; IC 95 %: 0,91-0,97; i2: 0 %; 7 estudios). El consumo de 50 g/día de queso no se asoció con disminución del riesgo de CCR (RR: 0,94; IC 95 %: 0,87-1,02; i2: 10 %; 7 estudios) o cáncer de colon (RR: 0,91; IC 95 %: 0,80-1,03; i2: 19 %; 6 estudios). Para el cáncer de recto la asociación fue marginalmente significativa (RR: 0,95; IC 95 %: 0,90-1; i2: 0 %; ph: 0,96; 4 estudios). Los resultados fueron impulsados por un estudio con mayor peso en los análisis tanto para CCR (69 %) como para cáncer de colon (62 %) y para cáncer de recto (96 %).

### 3.1.1.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el consumo de grasas, carne, fibra, fruta, vegetales, pescado y leche para la prevención del cáncer colorrectal

- Se sugiere moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego en la prevención del CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere promover una dieta rica en fibra (productos de grano entero, integral), fruta y vegetales para reducir el riesgo de CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere promover una dieta rica en pescado y aves de corral para reducir el riesgo de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere consumir una dieta rica en leche y otros productos lácteos para reducir el riesgo de CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere consumir una dieta pobre en grasas para evitar la obesidad y reducir el riesgo de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

### 3.1.2. Micronutrientes

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

#### 3.1.2.1. Folato

En una revisión sistemática (RS) recientemente publicada<sup>(26)</sup>, el metaanálisis de los ECA muestra que la ingesta de suplemento de ácido fólico no tiene un efecto significativo sobre el riesgo de CCR (RR: 1,07; IC 95 %: 0,86-1,43). Tampoco se encontró una asociación en el metaanálisis de los estudios de cohortes (RR: 0,96; IC 95 %: 0,76-1,21). Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre la ingesta total de folatos y el riesgo de CCR tanto en el metaanálisis de los estudios de cohortes (OR: 0,71; IC 95 %: 0,59-0,86) como en el de los estudios de casos y controles (OR: 0,77; IC 95 %: 0,62-0,95). No obstante, no se observó un efecto significativo de la concentración de folato en los glóbulos rojos sobre el riesgo de CCR (OR: 1,05; IC 95 %: 0,85-1,30).

#### 3.1.2.2. Calcio

Cada incremento de 300 mg/día en la ingesta total de calcio se asoció con una reducción del riesgo de CCR de aproximadamente un 8 % (RR: 0,92; IC 95 %: 0,89-0,95) en 15 estudios observacionales prospectivos con 12.305 casos. Para los suplementos de calcio, cada aumento de 300 mg/día se asoció con un riesgo

reducido de CCR de aproximadamente un 9 % (RR: 0,91; IC 95 %: 0,86-0,98) en 6 estudios con 8.839 casos<sup>(27)</sup>.

Se ha observado también un efecto protector tanto del consumo de calcio (RR: por cada aumento de 300 mg/día: 0,95; IC 95 %: 0,92-0,98) como del consumo de suplementos de calcio (RR por cada aumento de 300 mg/día: 0,96; IC 95 %: 0,93-0,99) frente al desarrollo de adenomas colorrectales en 8 estudios observacionales prospectivos con 11.005 casos. Esta asociación fue más fuerte para los adenomas de alto riesgo ( $\geq 1$  cm de diámetro, histología tubulovillosa, displasia o multiplicidad)<sup>(28)</sup>.

Una reciente RS<sup>(29)</sup> (5 ECA y 2.234 pacientes con antecedentes de adenomas) sugiere un posible efecto beneficioso de los suplementos de calcio sobre la recidiva de adenomas (RR: 0,88; IC 95 %: 0,79-0,99), aunque no sobre el riesgo de detección de adenomas avanzados (RR: 1,02; IC 95 %: 0,67-1,55). Los análisis de subgrupos demostraron un mayor efecto protector sobre la recidiva de adenomas con dosis de calcio superiores a 1.600 mg/día (RR: 0,74; IC 95 %: 0,56-0,97) en comparación con dosis inferiores a 1.200 mg/día (RR: 0,84; IC 95 %: 0,73-0,97).

### 3.1.2.3. Vitaminas del grupo B

Los resultados de un metaanálisis que evaluó la asociación de vitamina B<sub>6</sub> y de los niveles en la sangre de piridoxal-5-fosfato (la forma activa de vitamina B<sub>6</sub>) con el CCR (9 estudios prospectivos) muestran un RR del CCR para las categorías más altas frente a las más bajas de 0,90 (IC 95 %: 0,75-1,07) y de 0,52 (IC 95 %: 0,38-0,71), respectivamente<sup>(30)</sup>. Los resultados de un metaanálisis que evaluó la asociación de vitamina B<sub>2</sub> y CCR (4 estudios de cohortes y 4 casos y controles con 7.750 casos de CCR) muestran un riesgo para las categorías más altas frente a las más bajas de 0,83 (IC 95 %: 0,75-0,91)<sup>(31)</sup>.

### 3.1.2.4. Vitamina D

La vitamina D y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión del CCR. Un análisis realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó el CCR como el tipo de cáncer con un mayor riesgo asociado a un déficit de vitamina D<sup>(32)</sup>. Un metaanálisis de 15 estudios con más de 5.000 adenomas registrados determinó la asociación entre los niveles circulantes de 25-OHD y los adenomas colorrectales. Se observó una asociación inversa (*odds ratio* [OR]: 0,68; IC 95 %: 0,54-0,82) al comparar la categoría más alta (24,21 ng/ml) con la categoría más baja (10,33 ng/ml) de 25-OHD. La estratificación según la ubicación de los adenomas (proximal o distal) mostró estimaciones similares. Cuando se estudió la relación dosis-respuesta, el RR combinado fue de 0,93 (IC 95 %: 0,89-0,97) para un incremento de 10 ng/ml en los niveles de 25-OHD<sup>(33)</sup>.

### 3.1.2.5. Antioxidantes

Una exhaustiva RS Cochrane<sup>(34)</sup> (incluyendo 27 ECA y 296.707 participantes) mostró que en los 56 ensayos con un bajo riesgo de sesgo los suplementos antioxidantes aumentaron significativamente la mortalidad (RR: 1,04; IC 95 %: 1,01-1,07). Asimismo, mostró que los betacarotenos (RR: 1,05, IC 95 %: 1,01-1,09) y la vitamina E (RR: 1,03; IC 95 %: 1-1,05) aumentaron significativamente la mortalidad, mientras que la vitamina A (RR: 1,07; IC 95 %: 0,97-1,18), la vitamina C (RR: 1,02; IC 95 %: 0,98-1,07) y el selenio (RR: 0,97; IC 95 %: 0,91-1,03) no afectaron significativamente a la mortalidad. Un metaanálisis de 8 ECA (17.620 participantes)<sup>(35)</sup> tampoco fue concluyente sobre el posible efecto beneficioso de los suplementos antioxidantes en la prevención primaria o secundaria del adenoma colorrectal, fuese bajo el modelo de efectos fijos (RR: 0,93; IC 95 %: 0,81-1,1) o de efectos aleatorios (RR: 0,82; IC 95 %: 0,60-1,1).

### 3.1.2.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre micronutrientes para la prevención del cáncer colorrectal

- Se debe garantizar una ingesta adecuada de folato, vitamina B, calcio y vitamina D en la dieta, pero estos micronutrientes no se deben administrar en forma de suplementos para la prevención del CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte en contra.

- En las personas con antecedentes de pólipos se sugiere administrar suplementos de calcio para la prevención de la recidiva de adenomas.

Calidad de la evidencia bajo, nivel de recomendación débil a favor.

- Se debe garantizar una ingesta adecuada de alimentos ricos en betacarotenos, vitaminas y minerales, pero estos antioxidantes no se deben administrar en forma de suplementos para la prevención del CCR.

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte en contra.

## 3.2. Estilos de vida

Hay un elevado número de factores ambientales y estilos de vida asociados con un riesgo pequeño y/o incierto de CCR. Aunque muchas de estas asociaciones

son consistentes en los estudios observacionales, la relación causal de algunas de estas asociaciones está aún sin demostrar.

### 3.2.1. Obesidad y otros factores de riesgo asociados al síndrome metabólico

La obesidad es un factor de riesgo para el CCR<sup>(36-39)</sup>. Una reciente RS y metaanálisis con datos de 13 estudios mostró que el aumento de peso, medido por el peso o el IMC, se asoció con un riesgo moderadamente aumentado de CCR. Hubo un incremento de riesgo de CCR del 16 % con la categoría más alta de aumento de peso en comparación con la categoría de referencia. El aumento de peso desde la juventud hasta la edad adulta se asoció con un mayor riesgo de CCR (HR: 1,23; IC 95 %: 1,14-1,34) que el aumento del peso desde la edad adulta hasta la vejez (HR: 1,15; IC 95 %: 1,08-1,24). Una ganancia de peso de 5 kg se asoció con un riesgo aumentado del 3 % de CCR, siendo las asociaciones ligeramente más fuertes para los hombres que para las mujeres<sup>(39)</sup>.

En abril de 2016, la IARC reevaluó los efectos preventivos del control del peso sobre el riesgo de cáncer, confirmando una asociación significativa entre IMC y riesgo de CCR (RR: 1,2-1,5 para el sobrepeso y 1,5-1,8 para la obesidad), observando una relación dosis-respuesta<sup>(38)</sup>.

Un metaanálisis reciente evaluó la asociación entre obesidad abdominal y CCR<sup>(40)</sup>. El CCR se asoció con una mayor circunferencia en la cintura (RR: 1,42; IC 95 %: 1,30-1,55) y un mayor índice cintura-cadera (RR: 1,39; IC 95 %: 1,25-1,53). El cáncer de recto se asoció significativamente con una mayor circunferencia de cintura (RR: 1,20; IC 95 %: 1,03-1,39) y mayor índice cintura-cadera (RR: 1,22; IC 95 %: 1,05-1,42). En la actualidad, la obesidad es un problema de salud con una alta prevalencia y múltiples repercusiones orgánicas. La obesidad se relaciona con el síndrome metabólico. El síndrome metabólico se define por un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico caracterizados por obesidad, hipertensión, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia y estados protrombóticos y proinflamatorios.

Una RS y un metaanálisis<sup>(41)</sup> evaluaron la asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la incidencia y mortalidad del CCR (17 estudios y 11.462 casos de cáncer). El síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad del CCR en ambos sexos: hombres (RR: 1,33; IC 95 %: 1,18-1,50 y RR: 1,36; IC 95 %: 1,25-1,48, respectivamente) y mujeres (RR: 1,41; IC 95 %: 1,18-1,70 y RR: 1,16; IC 95 %: 1,03-1,30, respectivamente). Las estimaciones de

riesgo para cualquier factor único del síndrome fueron significativas para valores más altos de IMC y perímetro de cintura (RR: 1,19; IC 95 %: 1,10-1,28), hiperglicemia (RR: 1,29; IC 95 %: 1,11-1,49) y presión arterial alta (RR: 1,09; IC 95 %: 1,01-1,18). La hiperglicemia y/o un IMC/cintura más altos explicaron la mayoría del riesgo asociado con el síndrome metabólico.

En esta misma línea la evidencia sugiere que la diabetes *mellitus* está asociada con un riesgo elevado de desarrollar CCR<sup>(42-46)</sup>. Un metaanálisis reciente estimó que el riesgo de cáncer de colon entre personas diabéticas era aproximadamente un 37 % más alto que en los no diabéticos (RR: 1,37; IC 95 %: 1,30-1,45)<sup>(43)</sup>. Las asociaciones permanecen incluso cuando se incluyen estudios ajustados por tabaquismo, obesidad y actividad física<sup>(42)</sup>. El enfoque básico para la prevención del cáncer en pacientes con síndrome metabólico es prevenir el conjunto de factores de riesgo que lo conforman. El descenso de peso mejora todos los componentes del síndrome metabólico y mejora la sensibilidad a la insulina. Los cambios en el estilo de vida, incluidas la pérdida de peso y una dieta saludable, disminuyen el riesgo de CCR. El interés en algunos fármacos utilizados en la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico (metformina, antihipertensivos, estatinas), como medicamentos antitumorales, surgió de estudios observacionales, cohortes retrospectivas y estudios de casos y controles en los que la prescripción de estos fármacos solos o en combinación con otros medicamentos han mostrado disminución del riesgo de CCR, si bien con resultados contradictorios (ver apartado sobre la quimioprofilaxis).

### 3.2.2. Actividad física

Los resultados de una RS y metaanálisis<sup>(47)</sup> (21 estudios observacionales, cohortes y casos y controles) sugieren que la actividad física se asocia con un riesgo reducido de cáncer de colon proximal (RR: 0,73; IC 95 %: 0,66-0,81) y de colon distal (RR: 0,74; IC 95 %: 0,68-0,80). En el mismo sentido, un nuevo estudio sobre la relación entre actividad física y cáncer, con información de más de 14.000 pacientes, ha mostrado que grados mayores de actividad física en el tiempo libre están asociados con un riesgo menor de padecer CCR (HR: 0,84; IC 95 %: 0,77-0,91)<sup>(48)</sup>.

### 3.2.3. Alcohol

Un metaanálisis que incluyó 66 estudios sobre CCR y alcoholismo determinó que tanto el consumo moderado ( $\leq 50$  g/día) como el consumo elevado ( $> 50$  g/día) de alcohol suponían un incremento en el riesgo de desarrollar CCR (modera-

do: RR: 1,17; IC 95 %: 1,11-1,24; elevado: RR: 1,44; IC 95 %: 1,25-1,65)<sup>(49)</sup>, no encontrando resultados significativos para el bajo consumo ( $\leq 12,5$  g/día). La actualización reciente de la revisión del WCRF-CUP<sup>(20)</sup> muestra asociación dosis-respuesta entre consumo de alcohol y CCR, cáncer de colon y cáncer de recto. Se observó también un aumento del riesgo de padecer adenomas colónicos<sup>(50, 51)</sup> y pólipos serrados (PS)<sup>(52)</sup> asociado al alcoholismo. Un aumento de 25 g de alcohol al día conlleva un riesgo de desarrollar adenomas colónicos de aproximadamente el 27 % (RR: 1,27; IC 95 %: 1,17-1,37)<sup>(51)</sup>.

### 3.2.4. Tabaco

Un reciente metaanálisis con datos de 803.910 participantes con CCR mostró asociación entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de desarrollar CCR, diferenciando los riesgos en fumadores activos (HR: 1,30; IC 95 %: 1,07-1,34) y exfumadores (HR: 1,20; IC 95 %: 1,15-1,25) frente a no fumadores. La mortalidad también se vio incrementada en este mismo estudio para los fumadores activos (HR: 1,35; IC 95 %: 1,16-1,58) y para los exfumadores (HR: 1,22; IC 95 %: 1,13-1,31)<sup>(53)</sup>. El tabaquismo es también un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos colónicos. Las personas fumadoras presentan un riesgo ligeramente mayor de adenomas que las no fumadoras (RR: 1,29; IC 95 %: 1,11-1,49). Fumar se ha visto también asociado a un mayor riesgo de PS (RR: 2,01; IC 95 %: 1,66-2,44)<sup>(54)</sup>.

### 3.2.5. Intervenciones en estilo de vida y dieta

Recientemente la red global del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer estableció estimaciones del porcentaje de prevención de determinados tipos de cáncer mediante una dieta adecuada, nutrición, actividad física y grasa corporal. Se estimó que hay un 45 % de CCR prevenible de forma global anualmente en el Reino Unido a través de la modificación de estilos de vida, hasta un 14 % manteniendo un peso saludable, un 12 % realizando actividad física de forma regular (al menos 30 min/día), un 27 % mediante cambios en la dieta aumentando el consumo de alimentos que contienen fibra (como los vegetales y las frutas) y reduciendo el consumo de carne roja ( $< 300$  g/semana) y procesada y un 7 % reduciendo el consumo de alcohol<sup>(55)</sup>. Distintos estudios han obtenido buenos resultados a la hora de conseguir modificar comportamientos en la salud mediante intervenciones específicas<sup>(56, 57)</sup>. Sin embargo no existe aún evidencia de cómo estas intervenciones podrían ser instauradas en el sistema de salud ni de cuán eficaces podrían ser estas estrategias a la hora de reducir la incidencia de lesiones adenomatosas y CCR a largo plazo.

### 3.2.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los estilos de vida para la prevención del cáncer colorrectal

- Se debe mantener un IMC saludable y controlar los factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico (obesidad abdominal, hiperinsulinemia) para la prevención del desarrollo de CCR y otras enfermedades.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se debe practicar actividad física de forma habitual para la prevención del desarrollo de CCR y otras enfermedades.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se debe evitar y abandonar el consumo de tabaco para prevenir el CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se debe moderar el consumo de alcohol para prevenir el CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 3.3. Quimioprevención

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

#### 3.3.1. Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

Diversos estudios han demostrado que los AINE, incluido el AAS, inhiben la carcinogénesis colorrectal. La evidencia científica proviene de modelos animales, estudios observacionales, ECA cuya variable principal es la prevención cardiovascular y escasos ECA cuya variable principal es el riesgo de adenoma y/o CCR. Diferentes RS sugieren que el uso de AAS se asocia con una disminución de la in-

cidencia de adenomas colónicos, CCR, CCR metastásico y mortalidad por CCR. Resultados de un metaanálisis de estudios observacionales, casos y controles y cohortes (37.519 casos de CCR) muestran que el AAS se asocia con una reducción del riesgo de CCR (RR: 0,73; IC 95 %: 0,67-0,79). El efecto es más importante entre los estudios de casos y controles. Los estudios incluidos son heterogéneos, no muestran una relación dosis-riesgo y tienen limitaciones en el diseño<sup>(58)</sup>. Un metaanálisis<sup>(59)</sup> de 4 ECA (2.967 individuos con adenoma o CCR previo) con AAS de 81 a 325 mg/día frente a placebo y seguimiento medio de 33 meses mostraba una relación de riesgo agrupada de cualquier adenoma metacrono para cualquier dosis de AAS de 0,83 (IC 95 %: 0,72-0,96); para cualquier lesión avanzada la relación de riesgo agrupado fue de 0,72 (IC 95 %: 0,57-0,90).

Otros estudios corroboraron estas observaciones, pero son ECA diseñados para investigar el efecto del AAS en la enfermedad vascular, con una aplicabilidad limitada. En este sentido, la US Preventive Services Task Force (USPSTF) en el año 2016<sup>(60)</sup> ha actualizado la RS en la que se analiza el riesgo de incidencia y mortalidad por CCR y el uso de AAS en el contexto de ECA de prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. En relación con la mortalidad (4 ECA, 14.033 personas, 240 muertes por CCR), el AAS (75-1.200 mg por día) se asoció con una reducción de riesgo acumulativo de mortalidad por CCR a largo plazo de aproximadamente el 33 % (RR: 0,67; IC 95 %: 0,52-0,86). La incidencia de CCR se redujo en los pacientes asignados a tratamiento con AAS (3 ECA, 47.464) tras 10-19 años de tratamiento (RR: 0,60; IC 95 %: 0,47-0,76)<sup>(61)</sup>. Asimismo, diversos estudios sugieren que el AAS aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal grave (OR: resumen: 1,94; IC 95 %: 1,44-2,62), hemorragia intracraneal (OR: resumen: 1,53; IC 95 %: 1,21-1,93) y accidente cerebrovascular hemorrágico (OR: resumen: 1,47; IC 95 %: 1,16-1,88), pero no hemorragia gastrointestinal fatal (OR: resumen: 1; IC 95 %: 0,43-2,36).

A partir de esta revisión, la USPSTF hace sus recomendaciones en relación con el beneficio combinado sobre la reducción de eventos cardiovasculares y de incidencia de CCR. De esta manera, recomienda el uso de AAS a dosis bajas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y del CCR en la población adulta entre 50 y 59 años con un riesgo de enfermedad cardiovascular superior al 10 %, esperanza de vida superior a 10 años y que acepte tomar AAS a dosis bajas durante un período de, al menos, 10 años (grado de recomendación B). Por otra parte, sugiere que la decisión se debe tomar de forma individualizada en la cohorte entre 60 y 69 años de similares características sin riesgo de sangrado digestivo discutiendo con el paciente los riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con AAS (grado de recomendación C). En cambio, no se recomienda

el uso preventivo de AAS en la población menor de 50 años ni en la mayor de 70 años (grado de recomendación D)<sup>(62)</sup>.

En el contexto de pacientes con neoplasia colorrectal previa, una reciente RS<sup>(63)</sup> (15 ECA, 12.234 pacientes) realizó un metaanálisis de red bayesiana y una clasificación relativa de combinaciones de quimioprevención con una superficie bajo las probabilidades de clasificación acumulada (SUCRA) que oscilaba entre 1, indicando que el tratamiento tiene una alta probabilidad de ser mejor, y 0, indicando que el tratamiento tiene un alta probabilidad de ser peor. La calidad de la evidencia fue evaluada con los criterios GRADE (*Grading of Recommendations Assessment: Development and Evaluation*). En comparación con el placebo, los AINE sin incluir el AAS, se clasificaron como los mejores para prevenir la neoplasia metacrónica avanzada (OR: 0,37; IC 95 %: 0,24-0,53; SUCRA: 0,98, evidencia de alta calidad), seguido del AAS a dosis baja (OR: 0,71; IC 95 %: 0,41-1,23; SUCRA: 0,67, evidencia de baja calidad). El AAS a dosis bajas, sin embargo, fue clasificado como el más seguro entre los agentes de quimioprevención (OR: 0,78; IC 95 %: 0,43-1,38; SUCRA: 0,84), mientras que los AINE no AAS (OR: 1,23; IC 95 %: 0,95-1,64; SUCRA: 0,26) fueron clasificados de menor seguridad. La dosis alta de AAS fue comparable con la dosis baja de AAS en la eficacia (OR: 1,12; IC 95 %: 0,59-2,10; SUCRA: 0,58) pero tenía un perfil de seguridad inferior (SUCRA: 0,51). No se pudo estimar la eficacia de los agentes para reducir el CCR metacrónico. Tomando en conjunto los resultados, se sugiere que entre los individuos con neoplasia colorrectal previa los AINE sin AAS son los agentes más eficaces para la prevención de la neoplasia metacrónica avanzada, mientras que el AAS a dosis baja tiene el perfil de beneficio-riesgo más favorable.

### 3.3.2. Metformina

Diversos metaanálisis de estudios observacionales sugieren que el uso de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 se asocia a reducción de riesgo de adenomas y CCR. Uno de los metaanálisis<sup>(64)</sup> más recientes (10 estudios, 8.726 pacientes) muestra que el uso de metformina reduce el riesgo de adenoma (OR: 0,76; IC 95 %: 0,63-0,92; *i*<sup>2</sup>: 60 %). El análisis por subgrupos muestra una tendencia a la disminución del riesgo de adenoma en la población de alto riesgo por antecedentes de neoplasia colorrectal (OR agrupado: 0,61; IC 95 %: 0,34-1,10; *i*<sup>2</sup>: 79 %). Además, la metformina redujo el riesgo de adenoma en una población de alto riesgo compuesta por pacientes con diabetes *mellitus* (OR agrupado: 0,75; IC 95 %: 0,62-0,91; *i*<sup>2</sup>: 57 %). Sin embargo, se necesitan estudios controlados prospectivos para evaluar rigurosamente la eficacia de la metformina como agente antitumoral.

### 3.3.3. Estatinas

Aunque se ha sugerido que las estatinas podrían disponer de un efecto protector contra varios cánceres, incluyendo el CCR, los datos no son concluyentes. Un amplio trabajo incluyendo 18 estudios y con metaanálisis separados<sup>(65)</sup> observó que en 6 ECA no hubo evidencia de asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de CCR (RR: 0,95; IC 95 %: 0,8-1,1) ni tampoco entre los 3 estudios de cohorte (RR: 0,96; IC 95 %: 0,84-1,11), aunque hubo una modesta reducción del riesgo de CCR en los 9 estudios de casos y controles (RR: 0,91; IC 95 %: 0,87-0,96).

### 3.3.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre quimioprevención

- Se sugiere no administrar AINE (incluido el AAS) de manera sistemática para la prevención primaria del CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil en contra.

- ✓ En la población general, la prevención primaria de los factores de riesgo asociados al CCR es una alternativa con mayor balance beneficio-riesgo que la administración de AINE (incluido el AAS).
- ✓ En la población de riesgo medio la prevención primaria de los factores de riesgo asociados al CCR y el cribado son alternativas con mayor balance beneficio-riesgo que la administración de AINE (incluido el AAS).
- ✓ En personas con enfermedad cardiovascular y edad comprendida entre 50 y 59 años, los beneficios del AAS a dosis bajas para la prevención primaria del CCR y la enfermedad cardiovascular podrían ser superiores a los riesgos.



# DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

# 4

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué signos, síntomas y/u otras características clínicas son predictivos para el cáncer colorrectal (CCR)?
- ¿Cuál es la precisión diagnóstica para el CCR de los test de sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi) en pacientes con síntomas digestivos bajos?
- ¿Los modelos predictivos del CCR son efectivos como herramienta de apoyo en el diagnóstico de CCR?
- ¿Cuál es la precisión diagnóstica de las pruebas radiológicas (colonoscopia por tomografía computarizada [TC] y enema de bario) en pacientes que presentan signos o síntomas de CCR?
- ¿El diagnóstico precoz de CCR mejora los resultados (estadios y supervivencia)?
- ¿Los sistemas de priorización y las vías asistenciales son efectivos en el diagnóstico de CCR?

El CCR es un tumor de crecimiento lento y, a menudo, no presenta sintomatología hasta que la enfermedad está avanzada. Los programas de cribado de CCR (ver capítulo 6) contribuyen a aumentar las tasas de detección precoz del CCR. A pesar de la implementación del cribado poblacional, un porcentaje significativo de los CCR se diagnostican en pacientes sintomáticos<sup>(66)</sup>.

Los signos y síntomas sugestivos de CCR son frecuentes en la población general, constituyen una de las principales causas de consulta en atención primaria (AP) y la mayoría de veces se deben a patologías benignas. Es importante que el médico de familia seleccione, basándose en la anamnesis y la exploración física, a los pacientes que presentan signos y síntomas predictivos con mayor riesgo de CCR, les indique precozmente las pruebas diagnósticas necesarias y/o, según el riesgo estimado, les remita a atención especializada (AE) para confirmación diagnóstica.

## 4.1. Signos, síntomas y otras características clínicas del cáncer colorrectal

El concepto de valor predictivo es de gran utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas. El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad de interés (en nuestro caso un CCR) cuando el signo, síntoma o combinaciones de ellos están presentes<sup>(67)</sup>. El VPP de los signos y síntomas que los pacientes consultan al médico de familia permite determinar el riesgo de cáncer<sup>(68)</sup>. De forma similar a otras enfermedades, la presencia de un determinado signo o síntoma asociado a CCR con un VPP > 5 % obliga a descartar la enfermedad<sup>(68)</sup>. Además, la investigación de signos y síntomas de CCR con elevado VPP mediante colonoscopia no solo permite descartar el diagnóstico de CCR, sino que además posibilita el tratamiento<sup>(67)</sup>.

La revisión sistemática (RS) más reciente y completa sobre la precisión diagnóstica de las características clínicas que se presentan en AP asociadas con CCR es la del Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care<sup>(69)</sup>. Esta revisión actualiza la revisión previa utilizada para dar soporte a las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del año 2005<sup>(70)</sup> y de Nueva Zelanda del año 2009<sup>(71)</sup> y a la vez incluye 6 RS y metaanálisis<sup>(68, 72-75)</sup>, así como los artículos publicados en inglés hasta agosto de 2011. Posteriormente a esta revisión, en el año 2015 se publicó una actualización de la guía del NICE<sup>(76)</sup>.

Como resumen de la evidencia, se dispone de escasos estudios realizados en poblaciones de AP, y en los diferentes países los médicos de familia no tienen el mismo rol ni actúan como “puerta de entrada” (*gatekeepers*) de la AE<sup>(69, 73)</sup>. Los estudios son heterogéneos en su diseño, la mayoría retrospectivos, y con definiciones y criterios de selección diferentes, lo que conlleva posibles sesgos<sup>(69, 73)</sup>.

En la tabla 1 se presentan las características clínicas, los signos y los síntomas que sugieren un mayor riesgo de presentar CCR en AP y sus respectivos VPP determinados a partir de la RS de Canadá<sup>(69, 77)</sup>. La combinación de signos y/o síntomas, la edad y el sexo masculino incrementan el riesgo de CCR<sup>(69, 77)</sup>. En estadios avanzados, el CCR puede inicialmente manifestarse con síntomas generales inespecíficos: astenia, anorexia, náuseas, fiebre y pérdida de peso.

Una historia completa con una anamnesis y un examen físico exhaustivo e investigaciones analíticas, si procede (ver punto 4.2), permitirán estratificar a los pacientes que consultan por signos y síntomas de acuerdo con el riesgo de CCR. En la tabla 2 se enumeran, a modo de cuestionario dirigido, los aspectos para no soslayar ningún aspecto relevante que proporcione información crucial para estratificar el riesgo de CCR en pacientes sintomáticos.

**Tabla 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SIGNOS Y SÍNTOMAS QUE INDICAN UN MAYOR RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA<sup>(77)</sup>

Características	VPP (rango) %
Masa abdominal o rectal palpable	> 15
Rectorragia y pérdida de peso	13 (4,7-23)
Anemia por déficit de hierro	11 (7,7-41)
Sangre mezclada con las heces	11 (3-21)
Rectorragia con ausencia de síntomas perianales	10,8 (6,9-18)
Rectorragia y cambio en el hábito intestinal	10,5 (9,2-27)
Sangre oscura	9,7 (7,4-17)
Rectorragia y diarrea	9 (3,4-19)
Rectorragia y 60-65 años	8,6 (4,6-20)
Rectorragia y 70-75 años	7,9 (4,9-31)
Cambio en el hábito intestinal o diarrea	7,5 (0,94-14)
Rectorragia en hombres	7,5 (2,4-17)
Rectorragia y 50-55 años	5,9 (4-11)
Rectorragia sin especificar la edad	5,3 (2,2-16)
Rectorragia y dolor abdominal	5,1 (1,7-23)
Primer episodio de rectorragia	5 (2,2-14)

VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 2** HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO DIRIGIDOS A ESTRATIFICAR EL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

**Presencia de 1 o más de los siguientes signos y/o síntomas:**

- Masa abdominal o rectal palpable
- Anemia por déficit de hierro (a partir de síntomas de fatiga y debilidad y/o confirmada a través de analítica en la sangre). En cualquier caso, se deben buscar las posibles causas de pérdida de sangre o discrasia sanguínea
- Rectorragia y características del sangrado rectal:
  - Color (rojo oscuro frente al brillante)
  - Localización de la sangre en relación con las heces (mezclado con heces frente al separado de las heces, en el papel higiénico...)
- Cambio en el hábito intestinal en los últimos meses o incluso años y si este se acompaña de:
  - Diarrea, heces sueltas o acuosas
  - Estreñimiento, dificultad en la defecación
  - Sensación de vaciado incompleto
  - Mayor urgencia fecal
  - Incontinencia fecal
- Pérdida de peso
- Malestar abdominal (dolor, sensibilidad, distensión abdominal)
- Síntomas perianales (protuberancia prolapsada, prurito, dolor, hemorroides)

**Tabla 2** HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO DIRIGIDOS A ESTRATIFICAR EL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES SINTOMÁTICOS ( continuación)

<b>Características demográficas:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Sexo</li> </ul>
<b>Factores de riesgo:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estilos de vida (ver capítulo 3)</li> <li>• Antecedentes personales de pólipos colorrectales</li> <li>• Antecedentes personales de EII (CU o EC)</li> <li>• Antecedentes familiares significativos de CCR o pólipos</li> <li>• Predisposición genética</li> </ul>
<b>Examen físico e investigaciones:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición del peso y comparación con medidas previas</li> <li>• Exploración anal y rectal</li> <li>• Palpación abdominal (si hay masa palpable, realizar pruebas de imagen)</li> <li>• Evaluación de la anemia (analítica con recuento completo, volumen corpuscular y determinación de ferritina)</li> <li>• Valorar el test de SOHi (ver apartado 4.2)</li> </ul>

CCR: cáncer colorrectal; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SOHi: sangre oculta en las heces inmunológico.

Elaboración propia de los autores.

### 4.1.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los síntomas para el diagnóstico de cáncer colorrectal

✓ La evaluación diagnóstica de los pacientes con síntomas digestivos bajos requiere una buena anamnesis y un examen físico detallados, incluyendo la exploración anorrectal.

- Los pacientes con una masa rectal o abdominal sospechosa de CCR, palpable y/o visible por imagen radiológica, deben derivarse sin demora al nivel especializado para confirmar el diagnóstico.

**Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- A los pacientes con rectorragia sospechosa de CCR (sangre oscura y/o mezclada con las heces y/o pérdida de peso y/o cambio del ritmo intestinal y/o ausencia de síntomas perianales) se les debe solicitar una colonoscopia urgente y/o derivar sin demora al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- A los pacientes con anemia ferropénica (Hb < 10 g/dl en mujeres y Hb < 11 g/dl hombres) sin causa justificada se les debe solicitar una colonoscopia urgente y/o derivar sin demora al nivel especializado para descartar un posible origen digestivo.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

#### 4.2. Precisión diagnóstica del test de sangre oculta en las heces inmunológico en pacientes con síntomas digestivos bajos

Los test de SOHi (anexo 2) están diseñados para detectar pequeñas cantidades de sangre en muestras de heces utilizando anticuerpos específicos de la hemoglobina (Hb) humana. El rendimiento diagnóstico de los test cuantitativos depende del valor de corte que se establezca para considerar un resultado de la prueba positivo<sup>(78, 79)</sup>.

Actualmente existe interés por conocer si los test de SOHi pueden ayudar a los médicos de familia a identificar a aquellos pacientes que consultan por síntomas abdominales inespecíficos no agudos, sin rectorragia, que pueden hacer sospechar un CCR. La RS más reciente, realizada por el National Institute for Health Research<sup>(80)</sup>, estima que cuando el resultado del test se basa en una única muestra con un punto de corte de 10 µg Hb/g, la sensibilidad para el OC-Sensor es del 92,1 % (IC 95 %: 86,9-95,3 %) y para HM-JACKarc del 100 % (IC 95 %: 71,5-100 %), indicando que podría ser útil para descartar CCR. La especificidad se estima del 85,8 % (IC 95 %: 78,3-91 %) y 76,6 % (IC 95 %: 72,6-80,3 %), respectivamente. Además, se observa que entre un 22,5 y un 93 % de los pacientes con un test positivo y sin CCR se diagnostican de otras patologías significativas (adenoma avanzado, enfermedad inflamatoria intestinal [EII], colitis)<sup>(80)</sup>. Esta estrategia de *triage*, con un punto de corte de 10 µg de Hb/g de heces, resulta costefectiva frente al no *triage* y colonoscopia o frente a los test de sangre oculta en las heces (SOH) mediante guayaco<sup>(80)</sup>. Esta revisión no incluye la evaluación de otros test de SOHi disponibles en el mercado (FOB Gold, RIDASCREEN haemoglobin y RIDASCREEN haemoglobin/haptoglobin). Esta revisión<sup>(80)</sup> incluye 3 estudios realizados en nuestro ámbito<sup>(81-83)</sup>. Dos de los estudios<sup>(81, 82)</sup> han mostrado que el test de SOHi es más preciso que los criterios de priorización propuestos por NICE y SIGN<sup>(70, 84)</sup>, tanto de forma global como en los puntos de corte evaluados (15 y 20 µg Hb/g).

La utilidad del test de SOHi para identificar a los pacientes con sospecha de CCR en AP solo se ha evaluado en 1 de los 10 estudios incluidos en la revisión<sup>(80)</sup>. Se requieren estudios que demuestren que en el ámbito de la AP los resultados negativos de un test de SOHi no demoran el diagnóstico de un CCR y a la vez que todos los pacientes con un test de SOHi positivo completan el estudio diagnóstico<sup>(80)</sup>.

La guía de NICE sobre el uso de test inmunológicos cuantitativos en AP para derivar a pacientes con sospecha de CCR<sup>(85, 86)</sup> recomienda el uso del test de SOHi (OC Sensor, HM-JACKarc y FOB Gold, con un umbral de 10 µg/g) en aquellos pacientes que presentan síntomas abdominales inexplicables, sin rectorragia y que no cumplen los criterios de derivación al circuito de diagnóstico rápido (ver apartado 4.1).

#### 4.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el test de sangre oculta en las heces inmunológico en pacientes con síntomas digestivos bajos

- A los pacientes con síntomas digestivos bajos de reciente aparición que no cumplen criterios de derivación sin demora al nivel especializado por elevada sospecha de CCR (masa rectal o abdominal, rectorragia o anemia ferropénica) se les debe realizar un test de SOHi.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- A los pacientes con un resultado del test de SOHi positivo ( $\geq 10$  µg/g de heces) se les debe solicitar una colonoscopia preferente y/o derivar sin demora al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Establecer el punto de corte positivo en 10 µg de Hb/g de heces garantiza un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad del test de SOHi. Un punto de corte más bajo aumentaría el número de colonoscopias. Un punto de corte más alto podría retrasar el diagnóstico de algunos pacientes con CCR.
- A los pacientes con un resultado del test de SOHi negativo ( $< 10$  µg/g de heces) y persistencia de los síntomas de reciente aparición (2-4 semanas) se les debe solicitar una colonoscopia y/o derivar al nivel especializado para su realización y confirmación diagnóstica.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 4.3. Modelos diagnósticos predictivos del cáncer colorrectal en pacientes con síntomas digestivos bajos

Los modelos predictivos son herramientas que ayudan a incrementar la consistencia y calidad de las decisiones clínicas para identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de las indicaciones de la colonoscopia. Estos modelos representan la relación entre signos y síntomas de sospecha de CCR, variables clínicas relativas a edad y sexo, antecedentes personales y familiares, exploraciones físicas y test diagnósticos (p. ej., test de SOHi).

Una RS y una validación externa han evaluado los modelos diagnósticos disponibles<sup>(87,88)</sup>. La primera revisión identifica 15 modelos predictivos de riesgo de CCR en pacientes sintomáticos, 9 desarrollados en poblaciones de AP y los restantes en AE<sup>(87)</sup>. Se incluyeron estudios transversales, de casos y controles y de cohortes. Solo 6 de las escalas identificadas fueron validadas en poblaciones externas. El poder discriminatorio (rendimiento diagnóstico) de los diferentes modelos, expresado como área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (AUROC), varía entre 0,83 y 0,97 en las poblaciones donde se desarrolló el modelo, 0,89-0,91 en estudios de validación interna y 0,76-0,92 en estudios de validación externa<sup>(87)</sup>. En una validación externa, se han evaluado 18 modelos en la cohorte transversal del estudio CEDAR<sup>(88)</sup>. Esta revisión identificó como mejor modelo el de NICE<sup>(70,89)</sup>, que evitó un 59 % de las derivaciones (IC 95 %: 56-63 %), con una sensibilidad del 96 % (IC 95 %: 83-100 %), un valor predictivo negativo (VPN) del 100 % (IC 95 %: 99-100 %) y un poder discriminatorio expresado mediante AUROC de 0,86 (IC 95 %: 0,80-0,92). Los modelos que incluyeron un test de SOHi funcionaron mejor que los modelos sin dicho test<sup>(88)</sup>.

Los modelos diagnósticos predictivos de riesgo de CCR son herramientas con una buena precisión diagnóstica. Las variables se pueden obtener de manera sistemática y detallada a través de un cuestionario guía en la consulta clínica. Sin embargo, las conclusiones de ambas revisiones<sup>(87,88)</sup> están limitadas por la calidad de los estudios incluidos, los cuales son heterogéneos en el diseño, la configuración y la duración del seguimiento, por lo que hacen falta más investigaciones para que estos modelos diagnósticos sean utilizados en la práctica clínica.

En nuestro entorno se ha desarrollado un modelo predictivo y se ha comparado con los criterios de referencia de NICE<sup>(70)</sup>. El modelo incluye 11 variables (demográficas, signos, síntomas y test, entre los que se encuentra el test de SOHi). El modelo presenta un buen poder discriminatorio (AUROC de 0,92), tanto en la cohorte inicial como en la de validación externa. Además, estableciendo dos

umbrales de sensibilidad del 90 y 99 % permite dividir a los pacientes en 3 grupos de riesgo para CCR (riesgo alto, con un VPP del 40,7 %, riesgo medio, con un VPP del 4,4 %, y riesgo bajo, con un VPP del 0,2 %) <sup>(90)</sup>.

### 4.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los modelos diagnósticos predictivos en pacientes sintomáticos

✓ La construcción y la validación de modelos predictivos a partir de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con síntomas de CCR pueden facilitar la identificación del riesgo individual de CCR.

## 4.4. Precisión diagnóstica de las pruebas radiológicas en pacientes sintomáticos

La colonoscopia (convencional óptica) ha sido la prueba de referencia utilizada hasta el momento. Es una técnica diagnóstica que ofrece una visualización directa y permite reseca pólipos y tomar muestras de biopsia para el diagnóstico definitivo.

No obstante, la colonoscopia puede ser difícil de realizar o resultar incompleta en los pacientes de más edad, con preparación intestinal deficiente, diverticulosis grave, adherencias, malestar, etc. En estas circunstancias, en pacientes con síntomas sugestivos de CCR, la colonografía por TC y el enema baritado con doble contraste se consideran pruebas de diagnóstico por imagen alternativas a la colonoscopia convencional. Actualmente, el enema de bario de doble contraste está siendo desplazado por la colonografía por TC.

La RS más completa (49 estudios), que incluye a pacientes sintomáticos y población asintomática <sup>(91)</sup>, sugiere que la colonografía por TC y la colonoscopia convencional tienen una sensibilidad similar para la detección de CCR y pólipos de gran tamaño, siempre que sean realizadas por radiólogos con experiencia. La colonografía por TC es una técnica estandarizada, menos invasiva que la colonoscopia convencional y fácil de realizar. Requiere menos preparación, lo que favorece la aceptación de la prueba por parte del paciente. Los algoritmos analíticos más recientes de reconstrucción de las imágenes han minimizado la exposición a la radiación y los actuales programas permiten una fácil interpretación de las imágenes.

El estudio SIGGAR, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) pragmático multicéntrico, fue diseñado con el objetivo de determinar la eficacia diagnóstica, la acep-

tabilidad y los costes económicos asociados a la colonografía por TC, comparado con la colonoscopia convencional óptica y el enema de bario, en pacientes sintomáticos mayores de 50 años del Reino Unido<sup>(92, 93)</sup>.

En el subestudio del enema de bario (2.527 en el brazo de enema bario y 1.277 en el de colonoscopia por TC)<sup>(92)</sup>, la tasa de detección de CCR o pólipos > 10 mm fue superior para la colonografía por TC (7,3 frente al 5,6 %,  $p = 0,03$ ). Tras un seguimiento de 3 años posrandomización, la tasa de CCR no detectados fue del 6,7 % para la colonografía por TC (3 CCR no detectados de 45) y del 14,1 % para el enema baritado (12 CCR no detectados de 85). La colonografía por TC presentó una mayor tasa de investigaciones colónicas adicionales (23,5 frente al 18,3 %,  $p = 0,0003$ ) debido a una mayor tasa de detección de lesiones<sup>(92)</sup>. Además, los pacientes a los que se les realizó el enema de bario estaban significativamente menos satisfechos ( $p = 0,003$ ) y experimentaron mayor incomodidad ( $p < 0,001$ ) que los pacientes del brazo de colonografía por TC<sup>(94)</sup>.

En el estudio de colonoscopia óptica (1.047 en el brazo de colonoscopia óptica y 533 en el de colonoscopia por TC)<sup>(93)</sup>, la tasa de detección de CCR o pólipos > 10 mm fue del 10,7 % para la colonografía por TC y del 11,4 % para la colonoscopia, sin diferencias estadísticamente significativas. En los 3 años de seguimiento posrandomización, se detectó 1 CCR en los pacientes sometidos a colonografía por TC y ninguno en el brazo de colonoscopia. Los pacientes del brazo de colonografía por TC presentaron una tasa significativamente mayor de exploraciones colónicas adicionales (30 frente al 8,2 %,  $p < 0,0001$ )<sup>(93)</sup>.

El coste total de la colonoscopia por TC y la colonoscopia óptica fueron comparables. El enema de bario se asoció a un menor coste<sup>(95)</sup>. La colonoscopia por TC requiere más investigaciones adicionales que la colonoscopia óptica y se precisan más estudios para establecer los criterios de derivación a la colonoscopia por TC u óptica<sup>(95)</sup>.

#### 4.4.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las pruebas diagnósticas en pacientes sintomáticos

✓ La colonoscopia óptica es la prueba de elección en el diagnóstico de CCR.

- En aquellos pacientes en los que la colonoscopia óptica presente dificultades para su realización (edad avanzada, preparación deficiente, dificultades técnicas, comorbilidades) se sugiere realizar una colonografía por TC.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

#### 4.5. El diagnóstico precoz del cáncer colorrectal centrado en los intervalos de tiempo del paciente y del sistema sanitario

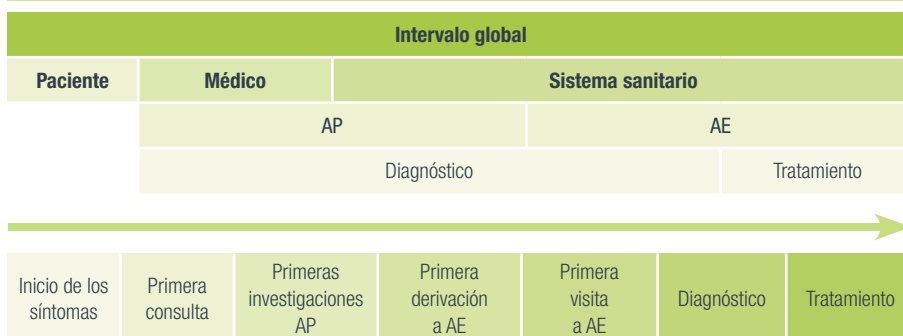
El estadio en el momento del diagnóstico es un importante predictor de la supervivencia. Prolongar los intervalos de tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de cáncer podría aumentar el riesgo de progresión, diagnosticando el cáncer en estadios más avanzados. Las variaciones en la supervivencia entre países con un nivel de vida comparable han impulsado esfuerzos internacionales para evaluar cómo la organización de los diferentes sistemas de salud afecta a la demora diagnóstica del cáncer en pacientes sintomáticos<sup>(96, 97)</sup>.

Los estudios publicados se caracterizan por una amplia gama de enfoques metodológicos, a menudo mal descritos y con poca base teórica<sup>(98-100)</sup>. La relación entre el inicio de los síntomas y el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, como ocurre con el CCR, no siempre es lineal y las propias características biológicas del tumor y/o la comorbilidad del paciente pueden contribuir a las bajas tasas de supervivencia<sup>(101, 102)</sup>.

La demora diagnóstica es debida a una combinación de varios factores socio-demográficos y clínicos del paciente y del sistema sanitario. En los últimos años se han propuesto marcos teóricos para desarrollar la metodología de investigación en relación con el diagnóstico precoz de cáncer. Uno de los más influyentes actualmente es el Aarhus Statement<sup>(100)</sup>, desarrollado a partir de modelos previos, entre ellos el Andersen Model of Total Patient Delay<sup>(99, 103)</sup> (figura 1). La ventana de oportunidad para conseguir un diagnóstico rápido de CCR depende de la demora del paciente en acudir a la consulta del médico de familia, la demora en la realización de las pruebas diagnósticas, la demora del médico de familia en derivar a AE y la demora de AE entre la confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento<sup>(100)</sup>.

La supervivencia y el retraso diagnóstico del CCR han sido evaluados en una RS (4 estudios), teniendo en cuenta el Aarhus Statement, mostrando 3 de los estudios una asociación positiva y 1 negativa<sup>(104)</sup>. Esta revisión incluye los estudios que abordan la paradoja diagnóstica. Son estudios que muestran una asociación en forma de  $\cap$  (U convexa): mayor mortalidad entre los pacientes con intervalos de diagnóstico muy cortos (pacientes con síntomas más graves, síntomas de alarma o complicaciones locales), mortalidad decreciente y posteriormente mayor mortalidad en los intervalos diagnósticos más largos en los pacientes con CCR<sup>(105)</sup>.

**Figura 1** INTERVALOS DE TIEMPO DESDE EL PRIMER SÍNTOMA HASTA EL INICIO DEL TRATAMIENTO, DE ACUERDO CON LAS DEFINICIONES ESTABLECIDAS EN AARHUS STATEMENT<sup>(100)</sup>



AE: atención especializada; AP: atención primaria.

Más recientemente, un estudio retrospectivo realizado en nuestro medio ha mostrado que los intervalos diagnósticos cortos se asocian significativamente con una mayor mortalidad en el cáncer de recto, pero no significativamente en el cáncer de colon<sup>(106)</sup>. Este estudio apoya que los intervalos de diagnóstico más largos no se asocian con peor supervivencia en los pacientes con CCR<sup>(106)</sup>

El estadio del CCR y el retraso diagnóstico han sido evaluados en una RS (50 estudios) y no muestran asociación con el CCR en su conjunto<sup>(98)</sup>. Sin embargo, cuando los cánceres de colon y de recto se analizaron por separado, una menor demora diagnóstica en el cáncer de colon se asoció con un estadio tumoral más avanzado y, contrariamente, en el cáncer de recto se asoció con un estadio menos avanzado<sup>(98)</sup>. Una reciente evaluación de 7 bases de datos con registros de 11.720 pacientes diagnosticados de CCR durante 1997-2010 que habían consultado por síntomas de sospecha a su médico de familia en Escocia, Inglaterra, Canadá, Dinamarca y España muestra que los intervalos de diagnóstico más largos están asociados con un estadio de CCR más avanzado<sup>(105)</sup>. Este estudio muestra una asociación en forma de U estadísticamente significativa entre el intervalo de AP y el diagnóstico de CCR avanzado, con un pico a los 90 días y una asociación cóncava opuesta y estadísticamente significativa (U) en AE, con un punto de inflexión a los 60 días<sup>(105)</sup>.

En nuestro medio, los resultados de un estudio de cohortes de pacientes prospectivo que cumplía los criterios de derivación rápida del NICE<sup>(107)</sup>, aunque con limitaciones metodológicas en la asignación al grupo de intervención (programación antes de los 30 días a partir de la derivación o a colonoscopia de programación estándar), muestran que una demora en la realización de la colonoscopia diagnóstica superior a 6 meses incrementa el riesgo de enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>(107)</sup>.

Las consultas médicas múltiples y continuas en AP prolongan la duración del intervalo diagnóstico<sup>(108, 109)</sup>. La mayoría de los pacientes que tienen cáncer diagnosticado después del inicio de los síntomas son referidos después de una o dos consultas (80 %), aunque una minoría sustancial (20 %) tiene tres o más consultas<sup>(109)</sup>. Sin embargo, la probabilidad de generar múltiples visitas se explica más por la dificultad diagnóstica y la necesidad de investigar síntomas inespecíficos en AP que por el deficiente razonamiento diagnóstico de los médicos de familia o por una práctica profesional subóptima<sup>(109)</sup>.

Asimismo, un estudio realizado en nuestro medio señala que una exploración clínica deficiente o no realizada y la solicitud de pruebas inadecuadas conllevan una errónea orientación diagnóstica y la demora diagnóstica<sup>(45)</sup>. Este estudio estima que la exploración física solo se realiza en 1 de cada 3 pacientes que consultan por síntomas digestivos bajos al médico de familia. También señala que un diagnóstico erróneo en AP podría ser menos importante que si ocurre en los servicios de urgencias, pues la continuidad asistencial en AP está más asegurada<sup>(45)</sup>.

La demora debida al paciente se debe a varios factores, incluyendo tanto la manera en la que los individuos perciben, definen y evalúan sus síntomas como la respuesta ante ellos, su evolución clínica a lo largo del curso del CCR y también la forma en la que esta afecta a la conducta, a la búsqueda de acceso al médico de familia<sup>(110)</sup>. Se han identificado una serie de factores que pueden influir tanto en el aumento como en la disminución del retraso diagnóstico en los pacientes con CCR<sup>(111)</sup> (tabla 3). Frente a estos factores es necesario realizar campañas de concienciación de la población general para que, ante la aparición de síntomas intestinales sugestivos de posible CCR, consulte a su médico de familia.

**Tabla 3** PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DEMORA DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE. ADAPTADO DE<sup>(111)</sup>

	Aumentan la demora	Reducen la demora
<b>Reconocimiento e investigación de los síntomas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas atribuidos a una enfermedad leve</li> <li>• Desconocimiento o no reconocimiento de la gravedad de los síntomas</li> <li>• Asumido como parte del proceso de envejecimiento</li> <li>• Síntomas no específicos (alteración de los hábitos intestinales, pérdida de peso inexplicable)</li> <li>• Automedicación, autotratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestaciones clínicas</li> <li>• Síntomas específicos (sangrado rectal, dolor abdominal)</li> <li>• Síntomas frecuentes, graves o que afectan a la vida diaria de la persona, dolor, vómitos y obstrucción intestinal como síntomas iniciales</li> <li>• Comorbilidad</li> </ul>

**Tabla 3** IPRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DEMORA DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE. ADAPTADO DE<sup>(11)</sup> (continuación)

	Aumentan la demora	Reducen la demora
<b>Características sociodemográficas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes más jóvenes</li> <li>• Bajo nivel socioeconómico</li> <li>• Nivel educativo más bajo</li> <li>• Vida en zonas rurales</li> <li>• Falta de seguro de salud privado</li> <li>• Antecedentes familiares de cáncer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto nivel educativo</li> <li>• Jubilación</li> </ul>
<b>Actitudes y factores psicológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miedo al dolor</li> <li>• Miedo al cáncer o a tener algo malo</li> <li>• Miedo a las investigaciones desagradables o vergonzosas</li> <li>• Negación de los síntomas</li> <li>• Miedo a que digan que es algo psicológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo social</li> <li>• Comentar los síntomas con alguien cercano</li> <li>• Conocimiento de una persona con CCR</li> <li>• Conocimiento de la enfermedad</li> </ul>
<b>En relación con la cita médica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No querer molestar al médico</li> <li>• Demasiado ocupado para ir al médico</li> <li>• Problemas más importantes que resolver</li> <li>• Visita desagradable</li> <li>• Vergüenza para consultar los síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confianza en su médico de familia</li> </ul>

CCR: cáncer colorrectal.

#### 4.5.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la demora diagnóstica en el cáncer colorrectal

- ✓ El estadio en el momento del diagnóstico es un importante factor pronóstico de CCR.
- ✓ La demora que pueda afectar a los procesos diagnóstico y terapéutico del CCR es atribuible al paciente (tiempo que transcurre desde que presenta síntomas hasta que consulta al médico por primera vez por este motivo), al médico de familia (tiempo que transcurre desde el primer contacto con el mismo hasta su remisión a AE) y al sistema (desde su remisión a AE hasta el diagnóstico definitivo).
- ✓ Es necesario realizar campañas de concienciación de la población general para que, ante la aparición de síntomas digestivos sugestivos de posible CCR, consulte a su médico de familia sin demora.
- ✓ Disponer de criterios y circuitos de derivación para confirmación diagnóstica del CCR mejora la coordinación entre niveles asistenciales y permite reducir las demoras atribuidas al conjunto del sistema sanitario (AP y AE).

#### **4.6. Sistemas de priorización, vías asistenciales y consultas de alto rendimiento para facilitar el diagnóstico rápido del cáncer colorrectal en pacientes sintomáticos**

La existencia de criterios de derivación para confirmación diagnóstica, junto con el uso apropiado de la derivación urgente a través de circuitos de diagnóstico rápido, vías clínicas o las unidades de endoscopia de acceso abierto desde AP y consultas de alto rendimiento, permiten reducir las demoras atribuidas al conjunto del sistema sanitario. Los sistemas de priorización surgen con el propósito de reducir el tiempo transcurrido entre la sospecha fundamentada de cáncer y la confirmación diagnóstica, con un mayor acceso a las pruebas diagnósticas y vías preferentes desde AP hasta AE.

En el año 2000 el Servicio Nacional de Salud de Reino Unido introdujo la estrategia de acceso rápido (programa TWW: *Two Weeks Wait*)<sup>(112)</sup>, diseñada para simplificar la derivación de sospecha de cáncer, permitir el diagnóstico en estadiación precoz, reducir la desigualdad de supervivencia de cáncer y reducir la mortalidad relacionada con el cáncer. En colaboración con el NICE, en el año 2005 se establecieron un conjunto de criterios de derivación, cuya última versión data de junio de 2015<sup>(70, 76)</sup>.

Resultados de una RS muestran que solo un 10,3 % de los pacientes derivados a través del programa TWW fueron diagnosticados de CCR<sup>(113)</sup>. El 76 % de los pacientes diagnosticados de CCR no fueron atendidos a través del programa TWW. La eficacia del TWW no es fácil de evaluar y esta revisión<sup>(113)</sup> presenta limitaciones y no se considera de suficiente calidad. Por otro lado, el programa TWW tiene detractores. Un estudio reciente demuestra una preocupación significativa de los médicos por el número de derivaciones y la sobreutilización de los servicios, a menudo penalizando con una mayor demora diagnóstica a aquellos pacientes que no cumplen los criterios de derivación<sup>(114)</sup>. Actualmente se está llevando a cabo una RS con el objetivo de evaluar el efecto de la derivación a través del TWW en la tasa de detección de CCR, el estadio en el momento del diagnóstico y la mortalidad por CCR<sup>(115)</sup>.

El diagnóstico precoz del cáncer sintomático una vez que el paciente acude al médico, a pesar de no disponer de evidencias de calidad, se considera fundamental para conseguir mejores resultados, y muchos países han propuesto sistemas de priorización, vías asistenciales preferenciales y/o consultas de alto rendimiento que permitan reducir los intervalos atribuibles al sistema sanitario (ver apartado 4.5) y a la vez contribuir a la disminución del nivel de inquietud que

experimenta una persona en estas circunstancias, así como mejorar la calidad del proceso asistencial.

Una RS Cochrane concluyó que el entrenamiento local con la colaboración de médicos de AE y los formularios de derivación estructurados son las únicas intervenciones que tienen un impacto en las derivaciones<sup>(116)</sup>. Un estudio realizado en nuestro medio ha mostrado que las estrategias basadas en el entrenamiento en la evaluación de los síntomas digestivos y el acceso directo a las pruebas endoscópicas (colonoscopia) reduce las demoras, pero incrementando los recursos sanitarios utilizados<sup>(117)</sup>.

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud<sup>(118, 119)</sup>, actualizada en el año 2016, señala como objetivo establecer sistemas eficaces de diagnóstico rápido de los tipos tumorales más frecuentes (mama, CCR, pulmón, próstata y vejiga urinaria), de manera que, existiendo una sospecha clínica fundada de cáncer, se iniciará el proceso de confirmación diagnóstica mediante prueba específica y la definición de circuitos específicos entre ambos niveles asistenciales e intervalos de tiempo para optimizar la asistencia. Actualmente son diversas las comunidades autónomas que han establecido circuitos específicos preferenciales para el CCR y otros cánceres.

#### **4.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los sistemas de priorización y vías de diagnóstico rápido para facilitar el diagnóstico de cáncer colorrectal en pacientes sintomáticos**

- El diagnóstico rápido de CCR en individuos sintomáticos debe garantizarse a través de los recursos asistenciales que faciliten la reducción de los tiempos de espera: circuitos de diagnóstico rápido, vías asistenciales, consultas de alta resolución y/o unidades de endoscopia de acceso abierto desde AP hasta AE.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

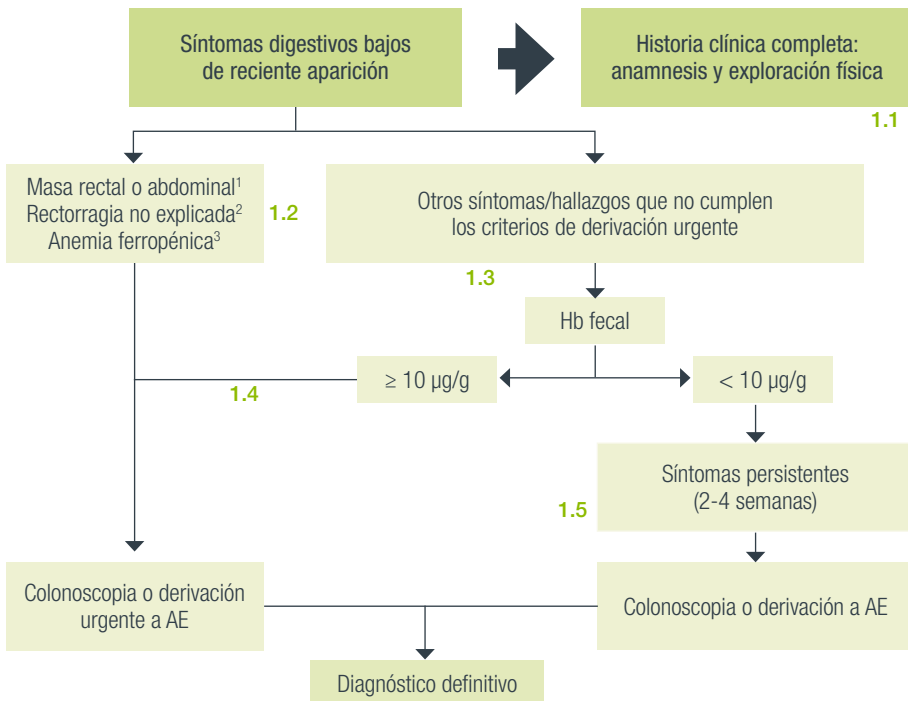
- En los pacientes con alta sospecha de CCR (masa rectal o abdominal, rectorragia o anemia ferropénica significativa y sospecha de sangrado intestinal crónico y/o síntomas digestivos bajos con un test de SOHi positivo), el intervalo de tiempo entre la derivación desde AP y la realización de la colonoscopia y/o confirmación diagnóstica en AE debe ser inferior a 2 semanas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

✓ En los pacientes con síntomas digestivos bajos de reciente aparición y persistentes y test de SOHi negativo, el intervalo de tiempo entre la derivación desde AP y la realización de la colonoscopia y/o confirmación diagnóstica en AE debe ser lo más corto posible.

## 4.7. Evaluación de pacientes con signos y síntomas sugerentes de cáncer colorrectal (algoritmo 1)

**ALGORITMO 1** EVALUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DEL PACIENTE CON SÍNTOMAS DIGESTIVOS BAJOS DE RECIENTE APARICIÓN



<sup>1</sup> Palpable o detectada por pruebas de imagen sugerente de origen colónico.

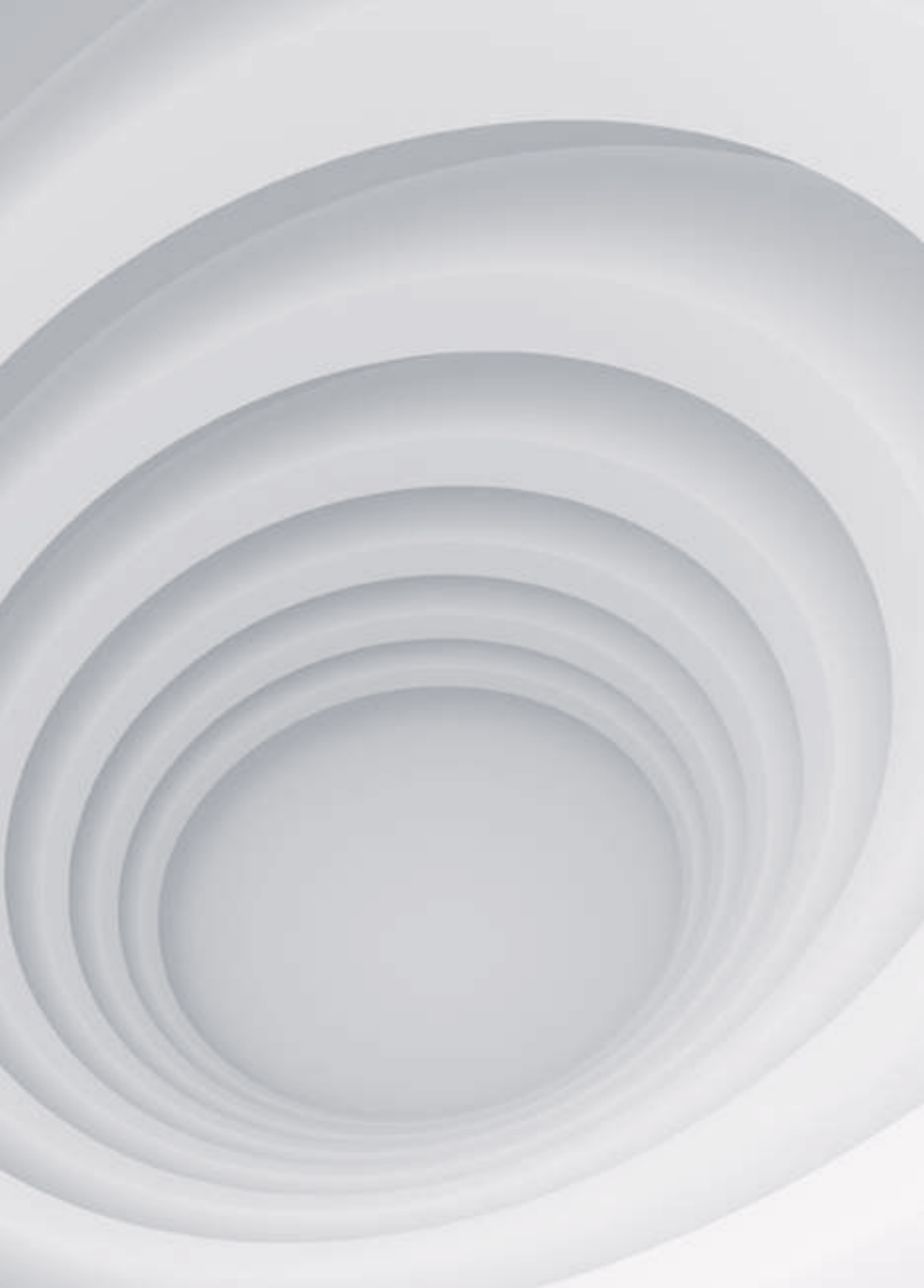
<sup>2</sup> Asociada a sangre oscura y/o mezclada con las heces y/o pérdida de peso y/o cambio del ritmo intestinal y/o ausencia de síntomas perianales.

<sup>3</sup> En hombres, Hb < 11 g/dl; en mujeres, Hb < 10 g/dl.

AE: atención especializada; Hb: hemoglobina.

Elaboración propia de los autores.

- 1.1.** A los pacientes que consultan por síntomas digestivos de reciente aparición que sugieran patología colónica se les debe realizar una historia clínica y examen físico (incluyendo exploración anorrectal) dirigidos a estratificar el riesgo de detección de CCR.
- 1.2.** Se derivará por vía urgente a consulta de AE o a la realización de una colonoscopia en un tiempo inferior a 2 semanas a aquellos pacientes con:
  - i)** Masa rectal o abdominal palpable o detectada por pruebas de imagen sugerente de origen colónico.
  - ii)** Rectorragia no explicada asociada a sangre oscura y/o mezclada con las heces y/o pérdida de peso y/o cambio del ritmo intestinal y/o ausencia de síntomas perianales.
  - iii)** Anemia ferropénica (en hombres, Hb < 11 g/dl; en mujeres, Hb < 10 g/dl) sin causa que la justifique.
- 1.3.** A los pacientes con síntomas digestivos que no cumplan los criterios previamente descritos se les ofrecerá la realización de un test de SOHi cuantitativo. Se les instruirá previamente para la recogida de muestras fecales sin sangre visible.
- 1.4.** Si la concentración de Hb fecal  $\geq 10$   $\mu\text{g/g}$  de heces, se derivará por vía urgente a consulta de AE o para la realización de una colonoscopia en un tiempo inferior a 2 semanas.
- 1.5.** Si la concentración de Hb fecal es inferior a 10  $\mu\text{g/g}$  de heces pero los síntomas persisten a las 2-4 semanas de la consulta inicial, se derivará de modo preferente a consulta de AE o a la realización de una colonoscopia en el tiempo más corto posible.



# POBLACIONES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORRECTAL

# 5

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué criterios permiten clasificar a los individuos en los grupos de riesgo de cáncer colorrectal (CCR) bajo, medio o elevado?
- ¿Qué actuaciones se derivan en cada uno de los grupos de riesgo?

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

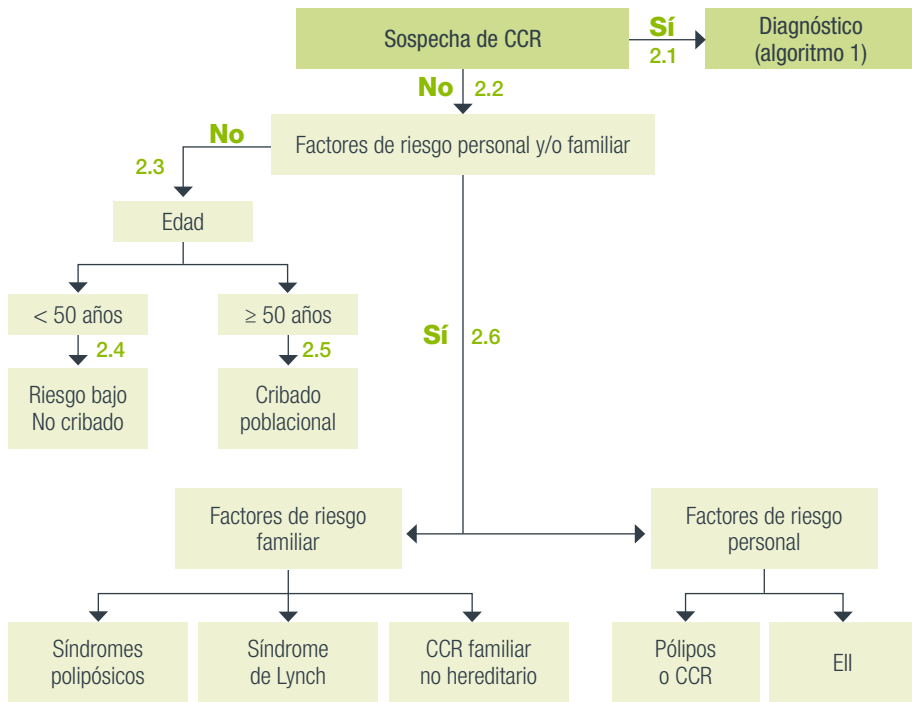
El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de la evidencia científica, así como del consenso entre los autores y revisores de esta GPC.

## **5.1. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal (algoritmo 2)**

- 2.1.** Cuando un individuo presenta síntomas o signos que sugieren la existencia de un CCR (ver apartado 4), no se considera tributario de medidas de cribado. En esta circunstancia debe efectuarse una exploración diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar esta enfermedad.
- 2.2.** Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de CCR es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. Para ello, debe realizarse una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de CCR o adenomas colorrectales avanzados en el propio individuo y en sus familiares de primer (padres, hermanos e hijos), segundo (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer (bisabuelos y primos) grado.

- 2.3.** En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR.
- 2.4.** Los individuos < 50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.
- 2.5.** Por el contrario, se consideran población de riesgo medio en relación con el CCR los individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales. En esta situación debe recomendarse la participación en un programa poblacional de cribado de CCR (ver apartado 6).
- 2.6.** Los individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR se consideran de riesgo elevado y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos (ver apartados 7-11). Cuando en un determinado individuo coexistan ambos tipos de factores, la estrategia de prevención del CCR debe ir dirigida a la situación de mayor riesgo.

**ALGORITMO 2** ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL



CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.  
Elaboración propia de los autores.

## CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

### PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

En los individuos de riesgo medio:

- ¿Es eficaz el cribado para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal (CCR)?
- ¿Cuál es la validez diagnóstica de las distintas pruebas de cribado?
- ¿Cómo puede optimizarse el cribado de CCR basado en el test de SOH?
- ¿Cuáles son los riesgos del cribado de CCR?
- ¿El cribado de CCR es costeefectivo?
- ¿Qué estrategias incrementan la participación en un programa poblacional de cribado de CCR?
- En nuestro ámbito, ¿cuál es la situación del cribado poblacional de CCR en individuos de riesgo medio?

### 6.1. Antecedentes

El CCR se desarrolla a partir de una lesión premaligna (pólipo adenomatoso) en más del 70 % de casos. La progresión adenoma-carcinoma es un proceso lento que puede prolongarse aproximadamente 10 años<sup>(4)</sup>. Las pruebas de cribado permiten la detección de la enfermedad en su fase inicial (pólipo o CCR localizado en la pared intestinal). El objetivo del cribado es reducir la incidencia (mediante la detección y resección de las lesiones precursoras, fundamentalmente el adenoma colorrectal) y la mortalidad por CCR.

El cribado en la población de riesgo medio se contempla desde dos perspectivas: el cribado poblacional organizado y el oportunista. El cribado poblacional es el organizado desde la administración sanitaria y consiste en la invitación individualizada y sistemática de toda la población de riesgo medio para la realización de una prueba de cribado, asumiendo el tratamiento y el seguimiento posterior de

los pacientes con neoplasia colorrectal. Su implementación tiene un efecto beneficioso para reducir la incidencia y mortalidad por CCR<sup>(1,120)</sup>. En el cribado oportunista la invitación es esporádica y se establece por iniciativa individual o de los facultativos en atención primaria (AP) o atención especializada (AE). Su beneficio en términos de morbimortalidad no está demostrado, no está garantizado el control de calidad y es menos equitativo y probablemente menos eficiente<sup>(1)</sup>.

Las pruebas de cribado de CCR se agrupan en cuatro categorías: 1) pruebas en las heces (SOH y detección del ácido desoxirribonucleico [ADN] fecal); 2) pruebas endoscópicas (sigmoidoscopia y colonoscopia); 3) pruebas de imagen (colonografía por tomografía computarizada [TC] y cápsula endoscópica de colon [CEC]); y 4) biomarcadores en la sangre periférica (p. ej., ADN metilado de Septina9 y miRNA). La estrategia predominante para el cribado poblacional en países europeos, anglosajones y asiáticos es la detección de SOH bienal, seguida de la colonoscopia y la sigmoidoscopia con o sin test de sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi) anual<sup>(121-124)</sup>.

## **6.2. Pruebas de cribado en las heces**

### **6.2.1. Sangre oculta en las heces**

Existen dos métodos para la detección de hemoglobina (Hb) en las heces: químico (guayaco) e inmunológico. El test de sangre oculta en las heces mediante el método de guayaco (SOHg) se basa en la actividad pseudoperoxidasa del grupo heme, que induce la oxidación del guayaco al añadirse peróxido de hidrógeno. Este test puede rehidratarse o no. Para evitar falsos positivos o negativos, el test de SOHg requiere la toma de 3 muestras, realizar una dieta previa durante 3 días (eliminando carnes rojas y cítricos) y evitar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los suplementos de vitamina C.

Los métodos inmunológicos (test de SOHi, anexo 2) se basan en anticuerpos monoclonales o policlonales antiglobina humana, que detectan entre 10 y 300 µg Hb/g de heces. Estos métodos pueden ser cualitativos o cuantitativos, permiten la toma de una sola muestra y no requieren restricciones dietéticas en los días previos ni restringir la toma de fármacos. Los test de SOHi cuantitativos facilitan la lectura automatizada y permiten seleccionar el punto de corte para la indicación de la colonoscopia, dependiendo de los recursos existentes. Existe una amplia variedad de métodos que detectan complejos antígeno-anticuerpo para globina humana, con fabricantes que utilizan diferentes estabilizadores de

la Hb y epítopes, lo que hace que para una misma concentración de Hb el rendimiento diagnóstico pueda diferir entre diferentes *kits*<sup>(125)</sup>.

### 6.2.1.1. Eficacia del cribado con sangre oculta en las heces

#### ■ Efecto sobre la mortalidad por cáncer colorrectal

La revisión sistemática (RS) de la Canadian Task Force<sup>(122)</sup>, que incluye estudios publicados hasta diciembre de 2015, con metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de moderada calidad, mostró que el cribado con test de SOHg (Hemoccult II®) reduce la mortalidad por CCR un 18 % (RR: 0,82; IC 95 %: 0,73-0,92), pero no disminuye la mortalidad global (RR: 1; IC 95 %: 0,99-1,01). La reducción absoluta del riesgo es de 2,7 muertes por CCR cada 1.000 personas cribadas, por lo que se precisa cribar a 377 (IC 95 %: 249-887) individuos durante una mediana de 18 años para evitar 1 muerte por CCR. Ni las personas de 45 a 59 años (RR: 0,96; IC 95 %: 0,85-1,10) ni las de 70 años o más (RR: 0,66; IC 95 %: 0,35-1,26) obtienen reducciones significativas de mortalidad, siendo necesario cribar a 2.655 (IC 95 %: 1.757-6.244) personas de 45 a 59 años para prevenir 1 muerte por CCR<sup>(122, 126, 127)</sup>. La RS del US Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>(122, 127)</sup> sintetiza resultados de los 5 ECA<sup>(128-132)</sup> que evaluaron la eficacia del cribado con test de SOHg anual o bienal, después de un período de seguimiento de 11 a 30 años. La reducción de mortalidad específica por CCR se mantuvo tras múltiples rondas de cribado bienal tanto después de 20 años (RR: 0,91; IC 95 %: 0,84-0,98) como de 30 años (RR: 0,78; IC 95 %: 0,65-0,93).

#### ■ Efecto sobre la incidencia del cáncer colorrectal

El cribado con test de SOHg disminuye también la incidencia de CCR, aunque las RS ofrecen resultados inconsistentes. La RS del USPSTF mostró reducciones no significativas de la incidencia de CCR en más de 400.000 personas cribadas con Hemoccult II® durante 2 a 9 rondas y con seguimientos entre 11 y 28 años (RR: 0,90; IC 95 %: 0,77-1,04 a 1,02; IC 95 %: 0,93-1,12)<sup>(122, 127)</sup>. En la RS de la Canadian Task Force el efecto combinado de los 2 ECA con resultados sobre la incidencia<sup>(129,133)</sup> mostró una reducción del 8 % (RR: 0,92; IC 95 %: 0,85-0,98) del CCR avanzado tras seguimientos entre 9 y 19 años. La reducción absoluta de la incidencia fue de 1,14 casos cada 1.000 personas cribadas, por lo que fue necesario cribar a 876 (IC 95 %: 496-5,051) individuos para evitar 1 nuevo caso de CCR avanzado<sup>(126, 134)</sup>. No existen ECA bien diseñados que evalúen el efecto del test de SOHi sobre la incidencia y mortalidad por CCR comparándolo con no cribado o con test de SOHg<sup>(135)</sup>. Sin embargo, los estudios de tendencia temporal en zonas geográficas donde se ha implementado el cribado con test de SOHi apoyan su efectividad. Un estudio observacional poblacional realizado en la región de Ve-

neto (Italia) entre 1995 y 2011 mostró que la mortalidad por CCR se redujo en un 22 % en poblaciones donde se había realizado cribado con test de SOHi bienal (punto de corte de 20 µg/g de heces) respecto a la población no cribada<sup>(136)</sup>.

### 6.2.1.2. Validez diagnóstica y adherencia del test de sangre oculta en las heces

#### ■ Validez diagnóstica del test de sangre oculta en las heces mediante el método guayaco

En la RS de la Canadian Task Force, que incluyó 38 estudios prospectivos y 2 de casos y controles de baja calidad, la sensibilidad del test de SOHg para la detección del CCR fue del 47,1 % (rango: 12,9-75 %) y la especificidad del 96,1 % (rango: 99,1 %), de manera que resultó 6 veces más frecuente obtener un resultado positivo en los individuos que tienen un CCR frente a los que no lo tienen (OR: 6,5; rango: 4-6,98), siendo necesario realizar 597 test de guayaco para detectar 1 CCR (rango: 239-936). La mejor sensibilidad fue para Hemoccult SENSEA®, con un 64,3 % (rango: 47,1-75 %), pero con menor especificidad 90,1 % (rango: 89,3-90,8 %) y similar OR (6,5; rango: 4,3-9,6)<sup>(134)</sup>. La pérdida de especificidad incrementa los falsos positivos y, en consecuencia, el consumo de recursos por colonoscopias adicionales innecesarias.

#### ■ Validez diagnóstica del test de sangre oculta en las heces inmunológico

Una RS con metanálisis de 19 estudios analizó el rendimiento diagnóstico de 8 test de SOHi (2 de ellos ya retirados del mercado) para detectar CCR utilizando la colonoscopia como prueba de referencia. En una ronda de cribado y con un seguimiento de al menos 2 años, la sensibilidad, especificidad y OR positiva y negativa del test de SOHi en el cribado de CCR fue del 79 % (IC 95 %: 69-86 %), 94 % (IC 95 %: 92-95 %), 13,10 % (IC 95 %: 10,49-16,35) y 0,23 % (IC 95 %: 0,15-0,33), respectivamente. Ajustando según diferentes puntos de corte para la concentración de Hb, la sensibilidad y especificidad para CCR osciló entre el 67 y el 86 % y entre el 91 y el 96 %, respectivamente<sup>(78)</sup>. Esta RS concluye que en la primera ronda de cribado los test de SOHi tienen una validez diagnóstica alta para CCR, pero moderada para detectar adenoma avanzado y muy pobre para la detección de pólipos serrados (PS) avanzados. Sin embargo, la sensibilidad para detectar adenoma avanzado aumenta progresivamente en las rondas sucesivas.

En la RS del USPSTF<sup>(127)</sup>, que incluyó 14 estudios observacionales que representan una muestra de casi 60.000 individuos, mostró una sensibilidad para detectar CCR que osciló entre el 56 y el 100 % y una especificidad entre el 84 y el 97 %, cuando se utiliza solo una muestra fecal. La sensibilidad para detectar adenoma avanzado

fue inferior, variando en los estudios entre el 22,2 % (IC 95 %: 17-18,2 %) y el 40,3 % (IC 95 %: 29,8-51,4 %), con una especificidad que osciló entre el 91,3 % (IC 95 %: 90,6-91,9 %) y el 97,4 % (IC 95 %: 96,6-98 %), respectivamente<sup>(122)</sup>.

La RS de la Canadian Task Force<sup>(134)</sup> concluyó que el test de SOHi presenta ventajas sobre el test de SOHg, incluyendo una mejor sensibilidad (test de SOHi: 81,5 %; rango: 53,3-100 % frente al test de SOHg: 47,1 %; rango: 12,9-75 %) y similar especificidad (test de SOHi: 95 %; rango: 87,2-96,9 % frente al test de SOHg: 96,1 %; rango: 90,1-98,1 %) para detectar CCR y, en consecuencia, menos falsos negativos, sin incrementar los falsos positivos que requieren exploraciones endoscópicas adicionales. Así, es necesario cribar a 209 personas con test de SOHi (rango: 41-430) para detectar 1 CCR, mientras que con test de SOHg hay que cribar a 597 (rango: 239-936).

La eficacia del test de SOHi para detectar lesiones serradas avanzadas es muy inferior a la observada para CCR o adenoma avanzado. Un estudio poblacional prospectivo realizado en población de riesgo medio en Taiwán (n = 6.198) investigó la eficacia de un único test de SOHi para detectar lesiones serradas avanzadas con diferentes puntos de corte. La sensibilidad con un punto de corte de 10, 15 y 20 µg Hb/g de heces fue tan solo del 12,3, 6,2 y 6,2 %, respectivamente, mientras que con los mismos puntos de corte para adenoma avanzado fue del 32,4, 24,5 y 20,9 %, respectivamente<sup>(137)</sup>.

En relación con la eficacia del test de SOHi cuantitativo para detectar neoplasia avanzada proximal al ángulo esplénico, los resultados de estudios que utilizan la colonoscopia como prueba de referencia en población de riesgo medio son controvertidos. Dos estudios retrospectivos que analizaron la validez diagnóstica del test de SOHi cuantitativo (puntos de corte de 10, 15 y 20 µg Hb/g de heces, n = 3.990)<sup>(138)</sup> o cualitativo (2 kits con punto de corte de 10 µg Hb/g de heces, n = 5.343)<sup>(139)</sup> constataron que su sensibilidad es superior para detectar lesiones en el colon distal respecto al colon proximal (49 frente al 32,7 % y 40 frente al 27,9 %, respectivamente) independientemente del punto de corte utilizado<sup>(138, 139)</sup>. Un estudio prospectivo alemán (*kit*: RIDASCREEN®, punto de corte de 8 µg Hb/g de heces, n = 2.310) mostró una sensibilidad superior para detectar neoplasia avanzada en el colon distal (33 %) respecto al colon proximal (20 %)<sup>(140)</sup>. Por el contrario, un estudio prospectivo (COCOS-trial)<sup>(141)</sup> que incluyó 1.256 individuos mostró que con puntos de corte de 10, 15 y 20 µg Hb/g de heces la sensibilidad fue similar para detectar neoplasia avanzada en el colon proximal (38, 33 y 33 %) y distal (37, 31 y 29 %)<sup>(141)</sup>.

Los fármacos antiagregantes no modifican el rendimiento del test de SOHi cuantitativo. En el estudio COLONPREV, el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros

antiagregantes plaquetarios, así como los anticoagulantes orales, no modificaron significativamente la tasa de resultados positivos del test ni el valor predictivo positivo (VPP) para neoplasia avanzada (CCR o adenoma avanzado) en el contexto de un cribado poblacional de CCR. En cambio, los pacientes que recibieron terapia antiagregante dual, con AAS más un inhibidor del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), triplicaron los resultados positivos del test respecto a los que no recibieron dicho tratamiento (OR: 3,5; IC 95 %: 1,7-7,3), sin modificar el VPP para neoplasia avanzada<sup>(142, 143)</sup>.

### ■ Comparación entre el test de sangre oculta en las heces

#### y el test de sangre oculta en las heces mediante el método guayaco

La validez diagnóstica del test de SOHi para detectar neoplasia avanzada es muy superior a la del test de SOHg<sup>(134)</sup>. Un metaanálisis<sup>(144)</sup> reciente que analizó la adherencia y la detección de neoplasia avanzada en el cribado con test de SOHi o test de SOHg mostró una adherencia (RR: 1,16; IC 95 %: 1,03-1,30) y una tasa de detección de neoplasia avanzada (RR: 2,28; IC 95 %: 1,68-3,10) significativamente superior para test de SOHi. Los resultados de una RS (5 ECA y 11 estudios observacionales) constataron que el test de SOHi consigue mejores tasas de detección de CCR (OR: 1,50; IC 95 %: 0,94-2,39) y neoplasias colorrectales avanzadas (OR: 1,99; IC: 95 %: 1,24-3,19) que el test de SOHg<sup>(145)</sup>. En un estudio piloto realizado en el ámbito del programa de cribado poblacional del Reino Unido<sup>(146)</sup>, se invitó a 40.930 personas para cribado con test de SOHi y a 1.126.087 para cribado con test de SOHg. La participación fue un 7 % superior en el grupo de test de SOHi respecto al de test de SOHg (66,4 frente al 59,3 %; OR: 1,35; IC 95 %: 1,33-1,38). Con un punto de corte de  $\geq 20$   $\mu\text{g}$  Hb/g de heces, la detección de CCR y adenoma avanzado fue 2 y 5 veces superior en el grupo de test de SOHi respecto al de test de SOHg, respectivamente. La mayor detección de adenoma avanzado en el grupo de test de SOHi se mantuvo hasta un punto de corte de 180  $\mu\text{g}$  Hb/g de heces. Finalmente, un estudio de cohorte retrospectivo sobre la detección de lesiones en 6 programas de cribado de CCR españoles, que analizó 1.995.719 invitaciones mostró una tasa media de participación del 46,7 %, siendo la detección de neoplasia avanzada (n = 21.228) significativamente mayor con el test de SOHi cualitativo (OR: 4,79; IC 95 %: 4,31-5,32,  $p = 0,001$ ) y cuantitativo (OR: 7,30; 6,74-7,90,  $p = 0,001$ ) que con el test de SOHg<sup>(147)</sup>.

### ■ Comparación entre el test inmunológico fecal y las pruebas endoscópicas

La validez diagnóstica para CCR y adenoma avanzado del test de SOHi (punto de corte de 20  $\mu\text{g}$  Hb/g de heces) en una ronda de cribado ha sido comparada

con la sigmoidoscopia en 3 ECA<sup>(148-150)</sup>. En 2 ECA italianos no hubo diferencias en la participación para test de SOHi y sigmoidoscopia (32 %), pero en el estudio holandés, que incluyó a 5.007 individuos en el grupo de test de SOHi y 5.000 en el grupo de sigmoidoscopia, la participación fue casi el doble en los invitados a cribado con test de SOHi respecto a los invitados a sigmoidoscopia (61,5 frente al 32,4 %), detectándose 14 CCR en el grupo de test de SOHi y 8 en el de sigmoidoscopia<sup>(148)</sup>. Las diferencias de participación pudieron estar condicionadas por la diferente estrategia de invitación (envío de carta certificada en el estudio holandés frente a entrega tras cita con el médico de familia en los estudios italianos). La detección de adenoma avanzado fue superior en el grupo de sigmoidoscopia respecto al de test de SOHi en los 3 estudios, pero no hubo diferencias en la detección de CCR. En el ECA holandés que comparó la eficacia de test de SOHi, test de SOHg y sigmoidoscopia, la tasa de detección de neoplasias avanzadas fue del 2,4, 1,1 y 8 %, respectivamente. La mayor capacidad diagnóstica de la sigmoidoscopia se acompañó de un mayor porcentaje de resultados positivos (10,2 % sigmoidoscopia, 4,8 % test de SOHi y 2,8 % test de SOHg) que determinaron la realización de más colonoscopias adicionales<sup>(148)</sup>.

Los resultados del test de SOHi en la primera ronda de cribado se han comparado con la colonoscopia en 4 ECA<sup>(150-153)</sup>. La participación fue globalmente superior en el grupo de test de SOHi respecto al de colonoscopia, siendo estadísticamente significativa en 3 de ellos<sup>(151-153)</sup>. En el estudio COLONPREV, con un punto de corte de 15 µg Hb/g de heces, se detectaron 32 (0,1 %) CCR en los 26.703 invitados a test de SOHi y 30 (0,1 %) en los 26.599 invitados a colonoscopia (OR: 0,99; IC 95 %: 0,61-1,64), sin diferencias en el estadio tumoral entre ambos grupos<sup>(153)</sup>. Un dato relevante que hay que tener en cuenta en programas de cribado poblacional es que el número de colonoscopias necesarias para detectar 1 CCR fue 10 veces menor con test de SOHi que con colonoscopia directa. Como era de esperar, en los 4 ECA se detectaron significativamente más adenomas avanzados en el grupo de colonoscopia que en el de test de SOHi. En el estudio COLONPREV se detectaron más del doble de adenomas avanzados en el grupo de colonoscopia (n = 514; 1,9 %) que en el de test de SOHi (n = 231; 0,9 %). Los autores concluyen que el aumento de la participación con test de SOHi permite una tasa de detección de CCR equivalente a la colonoscopia en una ronda de cribado, precisándose múltiples rondas para equiparar la detección de neoplasia avanzada (CCR y adenoma avanzado) entre ambas estrategias.

Actualmente se están desarrollando 3 ECA en España (COLONPREV, ClinicalTrials.gov NCT00906997)<sup>(153)</sup>, EE.UU. (CONFIRM, ClinicalTrials.gov NCT01239082)<sup>(154)</sup> y Suecia (SCREESCO, ClinicalTrials.gov NCT02078804)

que comparan la eficacia del cribado con test de SOHi bienal o anual frente a colonoscopia para reducir la incidencia y mortalidad por CCR en 10 años. Los resultados de estos estudios no estarán disponibles hasta 2021 y 2027, respectivamente.

#### ■ Participación en el cribado con el test de sangre oculta en las heces

En la RS del Care Cancer Ontario<sup>(155)</sup> que incluye tres ECA publicados hasta el año 2011 que comparan test de SOHi y test de SOHg se obtienen de forma consistente tasas de participación superiores con test de SOHi, atribuidas al mejor cumplimiento, menor número de muestras, no necesitar restricción dietética ni farmacológica y utilizar un dispositivo de almacenaje en forma de vial en lugar de espátula.

La participación global de los programas de cribado poblacional en España en el año 2015 alcanzó una tasa del 49,92 %, con fluctuaciones entre los mismos. Actualmente todos los programas poblacionales de España ofrecen test de SOHi bienal, por lo que las diferencias en la participación se atribuyen, en parte, a las distintas estrategias de invitación utilizadas. Otros factores que también pueden influir incluyen el sexo (49,9 en mujeres frente al 47,9 % en hombres), la fase de captación (44 % en la primera invitación para ronda inicial y 18,8 % adicional a partir de la segunda invitación) y el patrón de participación (90 % si es sucesivo regular y 67,10 % si es sucesivo irregular)<sup>(156)</sup>. Una RS que analizó las diferencias de participación por sexo en el cribado con test de SOHi mostró que los hombres participan menos que las mujeres (OR: 0,84; IC 95 %: 0,75-0,95), independientemente del número de muestras, edad, método de invitación y tipo de estudio<sup>(157)</sup>.

### 6.2.1.3. Optimización del test de sangre oculta en las heces inmunológico para el cribado de base poblacional

#### ■ Punto de corte para colonoscopia

La capacidad de medir la concentración de Hb fecal es la principal ventaja de los test de SOHi cuantitativos sobre los cualitativos y los test de SOHg. Se acepta universalmente que la prueba ideal para el cribado poblacional organizado es el test de SOHi cuantitativo, que debe sustituir a las pruebas químicas (test de SOHg)<sup>(124, 155, 158)</sup>. La concentración de Hb fecal debe reportarse en µg Hb/g de heces y no en ng Hb/ml de *buffer*. Cuando las unidades se expresan en ng Hb/ml, el resultado puede variar entre diferentes kits por diferencias en el volumen del *buffer* entre los mismos<sup>(159)</sup>.

La concentración de Hb fecal aumenta a medida que la lesión es más avanzada<sup>(160, 161)</sup>. Por ello, la tasa de resultados positivos obtenidos con test de SOHi varía según el punto de corte elegido, lo que permite seleccionar el más adecuado (mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad) para un programa de cribado poblacional en función de la disponibilidad de colonoscopias. La RS del Panel de Expertos del Cancer Care Ontario sobre 2 ECA y 2 estudios de validación diagnóstica de test de SOHi publicados hasta el año 2010 muestra cómo la tasa de positividad para CCR o neoplasias colorrectales avanzadas disminuye significativamente con la elevación del punto de corte de concentración de Hb fecal, aumentando la especificidad y el VPP<sup>(162-165)</sup>. La sensibilidad se mantiene estable cuando el punto de corte está entre 10 y 20  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces, pero disminuye con puntos de corte  $> 20 \mu\text{g Hb/g}$  de heces. La RS de la Canadian Task Force establece que el punto de corte de 20  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces ofrece la menor tasa de falsos positivos (5,5 %; IC 95 %: 2,21-8,89 %) sobre el conjunto de personas cribadas, mientras que si se utiliza el punto de corte de 10  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces los resultados falsos positivos pueden llegar hasta el 12,8 % (IC 95 %: 12,46-13,32 %)<sup>(134)</sup>.

En la primera ronda de cribado del ECA COLONPREV, se analizó el efecto de aumentar el punto de corte de 15 a 40  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces sobre la detección de neoplasia colorrectal y su impacto en el ahorro de colonoscopias<sup>(166)</sup>. En mujeres menores de 60 años, el aumento del punto de corte hasta 40  $\mu\text{g Hb/g}$  redujo un 35 % la detección de adenoma avanzado sin alterar la detección de CCR, lo que supondría un ahorro del 44,5 % de colonoscopias. Asimismo, el incremento del punto de corte hasta 30  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces en hombres menores 60 años y hasta 25  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces en mujeres mayores de 60 años no modificó la tasa de detección de CCR, suponiendo un ahorro en colonoscopias del 28,6 y 32,9 %, respectivamente. Sin embargo, en hombres mayores de 60 años cualquier incremento del punto de corte por encima de 15  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces supone una pérdida de diagnóstico de CCR, que llega hasta el 25 % con el punto de corte de 40  $\mu\text{g Hb/g}$  de heces. Este estudio sugiere que el punto de corte del test de SOHi puede optimizarse en función de la edad, el sexo y los recursos existentes para colonoscopia.

Recientemente se ha introducido el análisis con modelos de decisión a partir de datos reales en los programas poblacionales de cribado de CCR, que proporcionan información válida para mantener el beneficio en términos de muertes evitadas por CCR con los recursos disponibles<sup>(167, 168)</sup>. Estos modelos aportan información sobre la edad óptima de inicio y final del cribado, ajuste del punto de corte para Hb fecal e intervalo óptimo que debe aplicarse. Un trabajo reciente que analizó la eficiencia de distintos puntos de corte para la Hb fecal utilizando

el programa MISCAN-colon<sup>(168)</sup> sugiere que, cuando la capacidad para colonoscopia es máxima (superior a 36 colonoscopias/1.000 habitantes), puede aplicarse un punto de corte de 10 µg Hb/g de heces en un rango de 40-80 años de edad. Sin embargo, cuando la capacidad para la colonoscopia va decreciendo, debe aumentarse el punto de corte hasta 40 µg Hb/g de heces y reducirse el rango de edad a 50-75 años o bien incrementarse los períodos entre rondas<sup>(169)</sup>. Con estos criterios el modelo predice el número de fallecimientos por CCR para distintos puntos de corte. Por otra parte, se constata que doblando la capacidad para colonoscopias se incrementa un 100 % el beneficio obtenido con el cribado mediante test de SOHi<sup>(170)</sup>.

La monitorización con datos reales aplicando esta metodología en el programa de cribado poblacional holandés iniciado en el año 2014 (741.914 personas invitadas de 55-75 años de edad, participación del 71 %) propició el ajuste del punto de corte (aumento de 15 a 47 µg Hb/g de heces) al detectarse a los pocos meses del inicio del programa con 15 µg Hb/g que la tasa de positividad (13,6 %) duplicaba a la prevista (6,4 %) y que el VPP para neoplasia avanzada (42,1 %) era menor del estimado (51,6 %), lo que se tradujo en un aumento considerable de colonoscopias innecesarias, sobrepasando los recursos previamente planificados para colonoscopias en participantes con test de SOHi positivo<sup>(171, 172)</sup>. Con un punto de corte de 47 µg Hb/g de heces se redujo la tasa de positivos al 6,7 % y se aumentó el VPP al 49,1 %, detectándose en un año 2.483 CCR y 12.030 adenomas avanzados. Los programas de cribado poblacional de España obtienen en su conjunto una tasa de positividad similar en el cribado inicial (6,8 %) con un punto de corte de 20 µg Hb/g de heces<sup>(156)</sup>. En el País Vasco se aplicó también un modelo de decisión a través de MISCAN-colon para predecir la eficacia del programa de cribado a medio y largo plazo sobre la mortalidad por CCR y la incidencia de esta neoplasia<sup>(173)</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que los modelos deben seguir un proceso de validación externa para poder tomar decisiones apropiadas<sup>(174)</sup>.

#### ■ Número de muestras con el test de sangre oculta en las heces inmunológico

La mayoría de estudios se basan fundamentalmente en los resultados obtenidos con una o dos muestras de test de SOHi por ronda de cribado. Un metaanálisis de 19 estudios mostró que el resultado de un solo *kit* tuvo la misma sensibilidad y especificidad que cuando se utilizan 2 o 3 *kits*, independientemente del tipo de test utilizado<sup>(78)</sup>, por lo que una sola muestra por ronda de cribado tiene una efectividad similar y es menos costosa que la estrategia de muestras múltiples.

### ■ Periodicidad de las rondas de cribado

El cribado con test de SOHi requiere la realización de rondas sucesivas para alcanzar un óptimo rendimiento. Varios estudios han constatado que la periodicidad anual no mejora la participación ni la tasa de detección de neoplasia avanzada respecto al cribado con periodicidad bienal o trienal. Un ECA holandés<sup>(175, 176)</sup> que incluyó a 7.501 participantes de riesgo medio entre 50 y 74 años comparó las tasas de participación con test de SOHi (punto de corte de 10 µg Hb/g) en rondas de 1, 2 y 3 años. Las tasas de participación en el grupo de periodicidad anual fueron del 64,7 % el primer año y del 63,2 % en el segundo año, mientras que en los grupos de cribado bienal o trienal fueron del 61 frente al 62,5 % y 62 frente al 64 %, respectivamente. La participación en las personas cribadas con periodicidad trienal fue significativamente superior que en las cribadas anualmente (68,3 frente al 62,6 %,  $p = 0,04$ )<sup>(176)</sup>. La tasa de positividad del test de SOHi fue significativamente superior en la primera ronda (8,4 %) respecto a la segunda (6 %) y la tercera (5,7 %) ronda de cribado ( $p < 0,001$ ) y no dependió del tiempo de intervalo entre rondas ( $p = 0,62$ ). Asimismo, la detección global de neoplasia avanzada fue significativamente inferior en la segunda (1,9 %) y tercera (1,3 %) rondas respecto a la primera ronda (3,3 %) ( $p < 0,001$ ). Finalmente, el VPP para neoplasia avanzada fue del 40,7 % en la primera ronda, del 33,2 % en la segunda y del 24 % en la tercera ronda de cribado. El descenso progresivo en la detección de neoplasia avanzada posiblemente se debe a una disminución de la prevalencia de estas lesiones como resultado del cribado repetido con test de SOHi<sup>(176)</sup>. Los autores concluyen que la participación y la detección de neoplasia avanzada no se modifican cuando el cribado se realiza con una periodicidad entre 1 y 3 años y que por tanto el intervalo entre rondas puede adaptarse a los recursos existentes<sup>(175, 176)</sup>.

### ■ Población diana

La edad es un factor de riesgo determinante en la presentación del CCR. Una de cada 20 personas sin antecedentes familiares ni personales de CCR presentará esta neoplasia a lo largo de su vida<sup>(177)</sup>. Este riesgo es progresivo a partir de los 50 años de edad, por lo que esta es la edad más aceptada para iniciar el cribado en la población de riesgo medio<sup>(122, 178)</sup>. La edad de finalización del cribado en la mayoría de guías de práctica clínica (GPC) es de 75 años. La GPC del USPSTF recomienda individualizar la decisión de cribar o no cribar en función de las características de cada persona entre los 76 y 85 años de edad<sup>(178)</sup>. Los individuos en esta franja de edad que no han recibido cribado previo, en ausencia de comorbilidad, pueden beneficiarse del mismo más que los que han sido cribados previamente. Esta GPC no recomienda el cribado en personas mayores de 85 años de edad<sup>(178)</sup>.

Varios estudios prospectivos de cohortes realizados en EE.UU. y Europa han constatado que en población caucásica el riesgo de adenoma avanzado a los 50-54 años de edad es aproximadamente un 50 % menor en las mujeres que en los hombres, probablemente por un efecto hormonal beneficioso en el período premenopáusico<sup>(179-182)</sup>. Un estudio de cohortes español comparó el riesgo de neoplasia avanzada por edad y sexo y observó que el riesgo de adenoma avanzado (OR: 2,66; IC 95 %: 2,06-3,44) y neoplasia avanzada casi se triplica (OR: 2,99; IC 95 %: 2,39-3,74) en los hombres respecto a las mujeres. Además, la aparición de estas lesiones se retrasa al menos 10 años en las mujeres tanto en la población de riesgo medio como de riesgo familiar<sup>(183)</sup>.

La edad de inicio del cribado de CCR varía en las diferentes GPC y en los programas poblacionales de distintos países. Las GPC de la USPSTF<sup>(178)</sup>, europea<sup>(184)</sup> y australiana<sup>(185)</sup> recomiendan realizar el cribado entre los 50 y los 75 años de edad. En los programas poblacionales de Holanda<sup>(172)</sup>, Polonia<sup>(186)</sup> y Alemania<sup>(187)</sup> el cribado comienza a los 55 años, mientras que en Canadá<sup>(126)</sup> y Reino Unido<sup>(188)</sup> se inicia a los 60 años. Aunque, actualmente, las GPC no diferencian la edad de inicio en función del sexo, los riesgos variables de neoplasia avanzada según edad y sexo podrían determinar, en un futuro, distintas estrategias de cribado que faciliten una mejor relación costeefectividad del programa de cribado.

### ■ Temporalidad y efecto de la temperatura ambiente

La función del *buffer* de los distintos *kits* del test de SOHi es minimizar la degradación enzimática endógena o bacteriana de la globina humana en el tiempo que transcurre desde la recogida de la muestra hasta su análisis en el laboratorio. Sin embargo, esta degradación puede acelerarse ocasionando resultados falsos negativos cuando el tiempo entre la toma de la muestra y el análisis se prolonga más de 5 días<sup>(189)</sup> o por exposición a altas temperaturas. Estudios observacionales realizados en Holanda, Italia, Australia y EE.UU. han confirmado que los test de SOHi pierden sensibilidad en presencia de altas temperaturas (mayores de 30° C), durante los meses de verano<sup>(190-193)</sup>. El estudio italiano mostró una reducción del 17 % en la positividad del test durante los meses de verano, lo que disminuyó un 13 % la probabilidad de detectar una neoplasia avanzada<sup>(191)</sup>. En estas situaciones se aconseja: 1) reducir al máximo el tiempo entre la entrega del *kit* y su lectura, además de mantenerlo a 4° C hasta su análisis; 2) evitar su realización durante los períodos con altas temperaturas; y 3) reducir el punto de corte para aumentar su sensibilidad durante el período estival.

## 6.2.2. Análisis del ácido desoxirribonucleico fecal

El análisis del ADN fecal, procedente de la exfoliación de células tumorales intestinales permite identificar alteraciones moleculares presentes en los adenomas, lesiones serradas avanzadas y CCR. Este método no invasivo se realiza en el propio domicilio y no requiere restricciones dietéticas o medicamentosas ni preparación previa del colon. Un resultado positivo requiere la realización de una colonoscopia para confirmar o descartar estas lesiones.

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del cribado con análisis del ADN fecal sobre la incidencia o mortalidad por CCR<sup>(122)</sup>. La capacidad de la prueba fecal de ADN para discriminar el CCR y los adenomas avanzados ha sido evaluada en numerosos estudios, sin diferencias significativas en las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de ambos tipos de lesiones<sup>(194-199)</sup>. Se dispone de 4 metaanálisis sobre la validez diagnóstica de la prueba, los cuales muestran una gran heterogeneidad en relación con los estándares de referencia empleados, grupos de edad evaluados y distintos marcadores moleculares incluidos en cada test<sup>(200-203)</sup>.

Recientemente, se ha mejorado sustancialmente este método mediante la asociación de la detección de mutaciones del ADN ligadas al CCR (en genes KRAS, NDRG4, BMP3 y  $\beta$ -actina), que a su vez incorpora un test de SOHi cualitativo en el mismo *kit* (Cologuard, Exact Sciences; Madison, WI). Un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó a 9.989 personas de riesgo medio comparó la validez diagnóstica para neoplasia colorrectal del Cologuard con el test de SOHi (punto de corte de 20  $\mu$ g Hb/g de heces), realizando posteriormente colonoscopia en todos los participantes<sup>(196)</sup>. La sensibilidad de Cologuard fue superior a la del test de SOHi para detectar CCR (92,3 frente al 73,8 %,  $p = 0,002$ ), adenoma avanzado (42,4 frente al 23,8 %,  $p = 0,001$ ) y PS avanzados (42,4 frente al 5,1 %,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la tasa de falsos positivos fue superior con el análisis del ADN fecal (14 %) respecto al test de SOHi (5,1 %), lo que conlleva la realización de un número considerable de colonoscopias innecesarias. Además, la tasa de fallo técnico de Cologuard fue superior a la del test de SOHi (86,6 frente al 94,9,  $p < 0,05$ ). Otro estudio de menor calidad realizado en Alaska obtuvo resultados similares<sup>(204)</sup>.

La ausencia de información sobre su posible efecto sobre la incidencia y mortalidad por CCR, su elevado coste, la mayor complejidad técnica de las pruebas con diferentes marcadores y la peor relación costeefectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad como prueba de cribado de primera línea<sup>(205, 206)</sup>.

### 6.2.3. Riesgos y efectos adversos del cribado con pruebas fecales

Las pruebas de cribado en las heces carecen de efectos adversos directos. La evidencia existente se refiere a los efectos adversos de las colonoscopias derivadas de la positividad de los test de SOH. Una RS que analiza 9 estudios realizados con test de SOH (8 con test de SOHi y 1 con test de SOHg) en los que se habían realizado entre 1 y 11 rondas de cribado mostró una tasa acumulada de 8 perforaciones (IC 95 %: 2-32) y 1,9 hemorragias graves (IC 95 %: 5-64) cada 10.000 colonoscopias<sup>(122)</sup>. En esta RS se calcula que, asumiendo un 5 % de positividad del test de SOH y un 100 % de cumplimiento para la colonoscopia, se presentarán de 1 a 16 perforaciones y de 2 a 32 hemorragias graves por cada 100.000 personas cribadas. La menor especificidad de los métodos fecales combinados (ADN fecal más test de SOHi) expone a las personas a los riesgos de las colonoscopias adicionales. Se desconoce la relevancia clínica de un resultado positivo de ADN fecal en pacientes con colonoscopia negativa pero probablemente someta a estas personas a seguimientos intensivos<sup>(122, 123)</sup>.

## 6.3. Pruebas de cribado endoscópicas

### 6.3.1. Colonoscopia

La colonoscopia permite la visualización directa de la mucosa de la totalidad del colon y el recto. La colonoscopia de cribado debe ser completa (exploración hasta el ciego, con visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular) y de buena calidad, con una preparación adecuada en más del 90 % de casos<sup>(207)</sup>. La colonoscopia se debe realizar bajo sedación utilizando fármacos intravenosos, con una dieta baja en residuos los días previos y limpieza anterógrada del colon con administración de una solución evacuante e ingesta de 2-4 l de agua. Se debe efectuar una exploración minuciosa durante la retirada del endoscopio, que debe durar un mínimo de 6-8 minutos<sup>(207-209)</sup>.

#### 6.3.1.1. Efecto del cribado con colonoscopia sobre la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal

No se dispone de resultados de ECA sobre la eficacia de la colonoscopia para reducir la incidencia y mortalidad del CCR en la población de riesgo medio. Actualmente están en marcha 4 ECA. El ECA NordIC: C (ClinicalTrials.gov, NCT00883792)<sup>(210)</sup> analiza la colonoscopia de cribado poblacional frente a no

cribado en casi 95.000 personas de 55 a 64 años (datos primarios completos en 2026). Los otros 3 ECA, COLONPREV (ClinicalTrials.gov, NCT00906997)<sup>(153)</sup>, SCREESCO (ClinicalTrials.gov, NCT02078804) y CONFIRM (ClinicalTrials.gov, NCT01239082)<sup>(211)</sup>, comparan la colonoscopia con el test de SOHi bienal<sup>(153)</sup> o anual en 53.302, 80.000 y 50.000 participantes, respectivamente. El estudio COLONPREV, promovido desde la Asociación Española de Gastroenterología, se lleva a cabo para evaluar la eficacia del cribado de una única colonoscopia frente al test de SOHi bienal para reducir la mortalidad a los 10 años (datos completos en 2021)<sup>(153)</sup>.

Una RS<sup>(212)</sup> que incluyó 8 estudios observacionales atribuye a la colonoscopia una reducción de la mortalidad por CCR y de la incidencia del 68 % (RR: 0,32; IC 95 %: 0,23-0,43) y 69 % (RR: 0,3; IC 95 %: 0,12-0,77), respectivamente. El beneficio sobre la mortalidad se observó tanto para el CCR proximal (RR: 0,47; IC 95 %: 0,29-0,76) como para el distal (RR: 0,18; IC 95 %: 0,10-0,31), mientras que sobre la incidencia la estimación del beneficio es imprecisa y fruto de la combinación de resultados heterogéneos entre estudios, tanto para el CCR proximal (RR: 0,44; IC 95 %: 0,15-1,31) como para el distal (RR: 0,21; IC 95 %: 0,03-1,53). En la comparación indirecta entre el efecto de la colonoscopia y la sigmoidoscopia de cribado, la colonoscopia obtuvo mayores reducciones de incidencia y mortalidad por CCR entre un 40 y un 60 % respecto a la sigmoidoscopia, aunque solo alcanzó significación estadística en la mortalidad por CCR proximal (RR: 0,49; IC 95 %: 0,29-0,85)<sup>(212)</sup>.

La RS del USPSTF<sup>(127)</sup> incluyó un único estudio prospectivo para evaluar el efecto de la colonoscopia de cribado sobre la incidencia y mortalidad del CCR en una cohorte de 88.902 individuos participantes del Nurses Health Study y Health Professionals Follow-up Study que se habían realizado al menos una colonoscopia<sup>(213)</sup>. Después de 24 años de seguimiento, estas personas presentaron una reducción del 68 % en la mortalidad por CCR respecto al grupo que no se había realizado colonoscopia. Los resultados fueron similares en hombres y mujeres, con un beneficio significativo tanto en la mortalidad por CCR distal (HRajustado: 0,18; IC 95 %: 0,10-0,31) como proximal (HRajustado: 0,47; IC 95 %: 0,29-0,76). Por el contrario, el efecto beneficioso del cribado con sigmoidoscopia se observó solo en el CCR distal (HR ajustado: 0,59; IC 95 %: 0,45-0,76). El efecto sobre la incidencia se analizó a los 22 años de seguimiento, obteniéndose una disminución del 47 % en la incidencia de CCR (HR ajustado: 0,53; IC 95 %: 0,40-0,71) a través del cribado endoscópico con polipectomía y del 53 % (HR ajustado: 0,47; IC 95 %: 0,39-0,57) cuando el cribado con colonoscopia ofrece resultado negativo, en comparación con no realizar cribado.

Un metaanálisis reciente de 11 estudios observacionales que incluían a casi 1.500.000 de individuos estimó una mayor magnitud del beneficio para el cribado con colonoscopia, tanto sobre la mortalidad (RR: 0,39; IC 95 %: 0,35-0,43) como sobre la incidencia de CCR (RR: 0,39; IC 95 %: 0,26-0,60), con heterogeneidad importante en la combinación de los estudios sobre incidencia<sup>(214)</sup>.

El período de protección de la colonoscopia parece ser más prolongado que con otras pruebas de cribado. Un estudio observacional constató que una colonoscopia de cribado negativa protege durante más de 15 años, mientras que la resección de un adenoma colorrectal confiere una protección de 5 años (3 años si el adenoma es de alto riesgo)<sup>(213)</sup>. El riesgo a los 10 años se ha evaluado en un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 32.203 personas (33 % menores de 50 años). Una colonoscopia negativa se asoció a un descenso de la incidencia ajustada de CCR que decrece con el tiempo: 0,66 (IC 95 %: 0,56-0,78) al año, 0,55 (IC 95 %: 0,41-0,73) a los 5 años y 0,28 (IC 95 %: 0,09-0,65) a los 10 años<sup>(215)</sup>. Un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó a personas mayores de 50 años asintomáticas en las que una colonoscopia de cribado no detectó pólipos mostró que el riesgo de CCR y de adenomas avanzados a los 5 años es muy bajo<sup>(216)</sup>. A partir de un estudio de casos y controles se ha estimado que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR: 0,26; IC 95 %: 0,16-0,40)<sup>(217)</sup>.

### 6.3.1.2. Validez diagnóstica de la colonoscopia

La validez de la colonoscopia es difícil de analizar dado que constituye la prueba de referencia en los estudios de validez diagnóstica. No se dispone de evidencias sobre la validez de la colonoscopia para identificar CCR. Recientemente, la RS del USPSTF (4 estudios de diagnóstico con muestras representativas de la población general y colonografía por TC como estándar de comparación) mostró que la sensibilidad de la colonoscopia para identificar adenomas de 10 mm o más varía entre el 89,1 % (IC 95 %: 77,8-95,7 %) y el 94,7 % (IC 95 %: 74-99,9 %) y para los adenomas de 6 mm o más entre el 74,6 % (IC 95 %: 62,9-84,2 %) y el 92,8 % (IC 95 %: 88,1-96 %)<sup>(127)</sup>.

A partir de evidencias indirectas procedentes de estudios sobre colonoscopia diagnóstica, sabemos que la colonoscopia no visualiza todos los adenomas. Una RS (6 estudios) mostró que las tasas de adenomas no detectados por la colonoscopia varían entre el 2,1 % (IC 95 %: 0,3-7,3 %), el 15 % (IC 95 %: 8-18 %) y el 26 % (IC 95 %: 27-35 %) para  $\geq 10$ , 5-10 y 1-5 mm, respectivamente<sup>(218)</sup>. Ello ocurre, especialmente, en las lesiones localizadas en el colon derecho<sup>(219)</sup>. Asimismo, los adenomas planos pueden pasar desapercibidos, por lo que la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a la estimada<sup>(220, 221)</sup>.

La capacidad de detección de pólipos y CCR está influenciada por diversos factores relacionados con la calidad de la colonoscopia. En concreto, un tiempo de retirada del endoscopio desde el ciego superior a 8 minutos (OR multivariado: 1,51; IC 95 %: 1,17-1,96) y la preparación de limpieza del colon distribuida entre el día anterior y el de realización de la prueba (OR multivariado: 1,26; IC 95 %: 1,01-1,57) se asocian de manera independiente con la tasa de detección de adenomas proximales o distales<sup>(208)</sup>.

### 6.3.1.3. Aceptabilidad de la colonoscopia de cribado

La participación en el cribado poblacional con colonoscopia varía según los países. En los ECA europeos el cumplimiento con una ronda de cribado es subóptimo con tasas de participación que oscilan entre el 17 y el 27 %. Una RS que combina 100 estudios prospectivos mostró un cumplimiento con la primera invitación del 28 %<sup>(222)</sup>. La participación en el cribado con colonoscopia es inferior a la del cribado mediante pruebas fecales. En una RS de 10 ECA de cribado la adherencia a las pruebas fecales fue superior a la de la colonoscopia (RR: 0,57; IC 95 %: 0,42-0,78)<sup>(144)</sup>. El cribado con colonoscopia obtuvo una participación inferior al hecho con test de SOHi en los 4 ECA que comparaban ambas pruebas para el cribado de CCR<sup>(149, 151, 152, 223)</sup>.

En estudios comparativos se refleja la menor aceptabilidad de la colonoscopia. En el ECA COLONPREV, la tasa de participación en la primera ronda del cribado fue del 34,2 % con test de SOHi y del 24,6 % con colonoscopia ( $p < 0,001$ ). Las mujeres participaron más que los hombres, especialmente las mujeres de 50 a 59 años (35,81 con test de SOHi frente al 25,91 % con colonoscopia)<sup>(224)</sup>. En el ECA italiano SCORE-3, la adherencia a la colonoscopia fue inferior a la de la sigmoidoscopia y a la del test de SOHi<sup>(149)</sup>. El cumplimiento con la colonoscopia de cribado también fue inferior al de la colonografía por TC en un ECA danés<sup>(225)</sup>.

Otra cuestión adicional es el cumplimiento con las colonoscopias de seguimiento determinadas por otras pruebas de cribado. Este cumplimiento es del 83 % tras test de SOHg<sup>(130)</sup>, del 86 % después del test de SOHi (ECA COLONPREV de España)<sup>(153)</sup> y del 77 % tras sigmoidoscopia (ECA PLCO de EE.UU.)<sup>(226)</sup>.

### 6.3.1.4. Riesgos y efectos adversos relacionados con la colonoscopia de cribado

Los riesgos directos de la colonoscopia de cribado incluyen perforación intestinal, hemorragia con necesidad o no de hospitalización, síndrome pospolipectomía y muerte, así como los derivados de la preparación para la limpieza del colon. La mortalidad asociada a la colonoscopia de cribado se sitúa en 0,02 por

cada 1.000 personas exploradas (IC 95 %: 0,0-0,06‰)<sup>(227, 228)</sup>. En las colonoscopias de seguimiento, la mortalidad es de 0,03 por cada 1.000 procedimientos (IC 95 %: 0,0-0,19‰) o 0,035 cada 1.000 pacientes (IC 95 %: 0,06-0,64‰)<sup>(126, 134)</sup>.

La RS del USPSTF incluyó 55 estudios para evaluar los riesgos de la colonoscopia de cribado y otros 14 que analizaron los riesgos de la colonoscopia diagnóstica derivada del cribado con prueba fecal o sigmoidoscopia en personas asintomáticas. La combinación de 26 de estos estudios sobre colonoscopia estimó un resultado de 4 perforaciones (IC 95 %: 2,42-5,42) y 8 hemorragias graves (IC 95 %: 4,95-13,61) cada 10.000 colonoscopias, lo que fue significativamente más elevado que en el grupo control. El 36 % de las perforaciones y el 96 % de las hemorragias graves sucedieron tras realizarse una polipectomía. Dos estudios que compararon las tasas de efectos adversos graves diferentes a perforación y hemorragia con un grupo control no encontraron diferencias significativas para infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), otras complicaciones cardiovasculares y muerte. Generalmente, el riesgo de efectos adversos se incrementa con la edad<sup>(127)</sup>.

La RS de la Canadian Task Force con inclusión de 8 estudios observacionales mostró una frecuencia de perforaciones intestinales en colonoscopias de cribado de 0,53 casos (IC 95 %: 0,37-0,69) cada 1.000 pacientes explorados. Para la colonoscopia de confirmación diagnóstica, la tasa de perforaciones fue de 1,04 (IC 95 %: 0,69-1,39) cada 1.000 procedimientos y 0,61 (IC 95 %: 0,10-1,11) cada 1.000 personas exploradas. Además, la tasa de hemorragias con hospitalización fue de 1,08 (IC 95 %: 0,85-1,32) por 1.000 personas cribadas con colonoscopia y de 1,11 (IC 95 %: 0,62-1,57) cada 1.000 pacientes sometidos a colonoscopia de confirmación diagnóstica. Las tasas de hemorragias que no requirieron ingreso hospitalario fueron de 0,84 (IC 95 %: 0,0-1,98) cada 1.000 personas y de 2,68 (IC 95 %: 2,21-3,25) cada 1.000 colonoscopias de cribado. La tasa global de hemorragia tras confirmación diagnóstica fue de 3,02 casos cada 1.000 colonoscopias<sup>(126, 134)</sup>.

Las complicaciones asociadas con la sedación ocurren con mayor frecuencia en pacientes ancianos (mayores de 80 años) con problemas cardiovasculares<sup>(229)</sup>. No obstante, los resultados de una RS que incluyó 36 estudios y a 3.918 pacientes mostraron que una sedación superficial proporciona un alto nivel de satisfacción para el paciente y el médico, con un riesgo muy bajo de efectos adversos<sup>(230)</sup>. La asociación entre mayor frecuencia de eventos adversos y preparación inadecuada del colon es especialmente relevante en las personas mayores de 80 años<sup>(231)</sup>.

Los efectos adversos relacionados con la limpieza del colon son generalmente leves y de corta duración, destacando náuseas, vómitos, dolor o distensión abdo-

minal y cefalea. Los desequilibrios hidroelectrolíticos son poco frecuentes y se presentan fundamentalmente en personas con enfermedades de base predisponentes. Otros efectos adversos más graves son muy poco frecuentes se relacionan con el tipo de preparación utilizada. Las RS sobre limpieza del colon atribuyen similar eficacia, tolerabilidad y ausencia de eventos adversos clínicamente relevantes a los dos preparados más utilizados (polietilenglicol [PEG] y picosulfato sódico)<sup>(232, 233)</sup>. No obstante, 2 estudios comparativos incluidos en la RS del USPSTF<sup>(127)</sup> indican mayor riesgo de efectos adversos graves, incluyendo lesiones renales, en el grupo de PEG, sobre todo a partir de los 65 años<sup>(234)</sup>. Por el contrario, en un estudio de cohortes retrospectivas la preparación con picosulfato sódico se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por hiponatremia que cuando se emplea PEG en mayores de 66 años<sup>(235)</sup>.

El síndrome pospolipectomía consiste en la aparición de dolor abdominal con signos de irritación peritoneal a los pocos minutos después de realizar la extirpación de un pólipo aplicando electrocoagulación en ausencia de signos radiológicos de perforación. Se produce por la quemadura transmural del colon. Su incidencia es del 0,003-0,1 % del total de colonoscopias realizadas<sup>(236)</sup>.

El malestar abdominal poscolonoscopia puede estar relacionado con la insuflación de aire durante la prueba. La sustitución de la insuflación de aire estándar por la de dióxido de carbono disminuyó significativamente el dolor abdominal moderado o intenso en el ECA NORDIC: C (16,7 frente al 4,2 %,  $p < 0,001$ )<sup>(210)</sup>.

## 6.3.2. Sigmoidoscopia

### 6.3.2.1. Eficacia del cribado con sigmoidoscopia

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, sigma y parte del colon descendente). Esta exploración se realiza previa limpieza del colon con enemas, sin necesidad de sedación. Un resultado positivo obliga a efectuar un examen completo del colon mediante colonoscopia.

#### ■ Efecto sobre la mortalidad por cáncer colorrectal

En la RS del USPSTF<sup>(122)</sup>, el análisis combinado de los 4 ECA realizados sobre resultados en 458.002 personas mostró una reducción de la mortalidad por CCR del 27 % después de 11 a 12 años de seguimiento (RR: 0,73; IC 95 %: 0,66-0,82). Este beneficio se limitó al CCR de localización distal (RR: 0,63; IC 95 %: 0,49-0,84). El único ECA que realiza cribado periódico (PLCO, de EE.UU.) obtuvo una re-

ducción de la mortalidad por CCR del 26 % (RR: 0,74; IC 95 %: 0,63-0,87)<sup>(226)</sup>. En el ECA NORCCAP la reducción significativa de mortalidad se produjo exclusivamente en el grupo cribado con sigmoidoscopia sin test de SOHi (RR ajustado por edad: 0,62; IC 95 %: 0,42-0,90)<sup>(237)</sup>.

La RS de la Canadian Task Force<sup>(126, 134)</sup> analizó los mismos 4 ECA mostrando una reducción de mortalidad por CCR de magnitud similar (RR: 0,72; IC 95 %: 0,65-0,81), siendo necesario cribar con sigmoidoscopia a 850 personas (IC 95 %: 673-1.205) para prevenir 1 muerte por CCR. La reducción absoluta del riesgo fue de 1,17 muertes por CCR cada 1.000 personas cribadas con sigmoidoscopia.

La reducción de mortalidad a expensas del CCR de localización distal se ha observado también en otras RS. En un metaanálisis que combina los 4 ECA de cribado con sigmoidoscopia flexible, el efecto beneficioso sobre la mortalidad es significativo exclusivamente para el CCR distal, tanto en el análisis por intención de tratamiento (RR: 0,54; IC 95 %: 0,43-0,67 en el CCR distal y RR: 0,95; IC 95 %: 0,77-1,17 en el CCR proximal) como en el análisis por protocolo (RR: 0,39; IC 95 %: 0,21-0,73 en el CCR distal y RR: 0,78; IC 95 %: 0,45-1,35 en el CCR proximal). Los resultados son similares al combinar los estudios observacionales (7 casos controles y 2 cohortes)<sup>(212)</sup>.

La edad y el sexo pueden influir en la reducción de la mortalidad por CCR atribuida a la sigmoidoscopia. Estas diferencias pueden ser debidas a la mayor incidencia y mortalidad por cáncer entre los hombres, la mayor frecuencia de CCR proximal entre las mujeres o a que el sexo actúa como factor de confusión no controlado en los ECA. La RS de la Canadian Task Force<sup>(126, 134)</sup> concluye que la eficacia de la sigmoidoscopia de cribado es superior en los individuos de más de 60 años respecto a edades inferiores por la mayor incidencia de CCR, de manera que es necesario cribar a 343 (IC 95 %: 267-503) personas de 60 años o más para evitar 1 muerte por CCR frente a los 1.853 (IC 95 %: 1.441-2.713) individuos de menos de 60 años. El ECA PLCO de EE.UU.<sup>(226)</sup> es el único que ofrece resultados por grupos de edad. El cribado con sigmoidoscopia redujo la mortalidad por CCR en las personas de 65 a 74 años (RR: 0,65; IC 95 %: 0,52-0,82), pero no en aquellas de 55 a 64 años (RR: 0,84; IC 95 %: 0,67-1,06).

### ■ Efecto sobre la mortalidad por cualquier causa

El análisis conjunto de estos ECA en la RS del USPSTF mostró que el cribado del CCR con sigmoidoscopia flexible no disminuye la mortalidad por cualquier causa (RR: 1; IC 95 %: 0,94-1,06)<sup>(122)</sup>. Un resultado similar obtuvo la RS de la Canadian Task Force (RR: 0,99; IC 95 %: 0,97-1,01)<sup>(126, 134)</sup>.

### ■ Efecto sobre la incidencia

El análisis conjunto de los 4 ECA en la RS del USPSTF mostró una reducción de la incidencia de CCR del 21 % (RR: 0,79; IC 95 %: 0,75-0,85), con homogeneidad entre los estudios. La disminución de la incidencia fue estadísticamente significativa solo para el CCR distal (RR: 0,71; IC 95 %: 0,64-0,82)<sup>(127)</sup>. La RS de la Canadian Task Force confirmó también la reducción en la incidencia de CCR avanzado mediante cribado con sigmoidoscopia (RR: 0,75; IC 95 %: 0,66-0,86) comparado con no realizar cribado. La reducción absoluta del riesgo fue de 1,73 CCR avanzados cada 1.000 individuos cribados, siendo necesario cribar a 577 (IC 95 %: 422-989) personas para evitar detectar 1 CCR avanzado<sup>(126, 134)</sup>.

El efecto protector del cribado con sigmoidoscopia sobre la incidencia del CCR proximal es inconsistente entre metaanálisis. Una RS con metaanálisis que incluyó los 4 ECA de cribado con sigmoidoscopia mostró en el análisis por intención de cribado una estimación significativa del efecto protector de la sigmoidoscopia tanto para el CCR proximal (RR: 0,91; IC 95 %: 0,83-0,99) como para el distal (RR: 0,69; IC 95 %: 0,63-0,74), mientras que en el análisis por protocolo la significación estadística se obtuvo únicamente para el CCR distal (RR: 0,58; IC 95 %: 0,47-0,71 en el CCR distal y RR: 0,94; IC 95 %: 0,80-1,11 en el CCR proximal). Este metaanálisis ofrece también un resultado combinado de 9 estudios observacionales (2 cohortes y 7 casos-contróles), mostrando un beneficio de mayor magnitud para la incidencia del CCR distal (RR: 0,36; IC 95 %: 0,26-0,50) que para la del CCR proximal (RR: 0,76; IC 95 %: 0,65-0,90)<sup>(212)</sup>.

El cribado mediante sigmoidoscopia tiene un efecto protector que se prolonga hasta 12 años<sup>(127, 134, 178)</sup>. Aunque la sensibilidad de la sigmoidoscopia es inferior a la de la colonoscopia, si se minimiza el riesgo de falsos negativos mediante la inserción del endoscopio por encima de los 40 cm y la prueba es realizada por un endoscopista experimentado, con una adecuada preparación intestinal, se podría justificar un intervalo de 10 años entre sigmoidoscopias de cribado<sup>(122, 126, 238)</sup>. Por su parte, el USPSTF recomienda realizar este procedimiento cada 5 años<sup>(178)</sup>.

#### 6.3.2.2. Validez diagnóstica de la sigmoidoscopia

La sensibilidad de la sigmoidoscopia para CCR se estima del 58-75 % para las lesiones pequeñas y del 72-86 % para neoplasias más avanzadas. Estas variaciones probablemente se explican por las diferencias en la experiencia y habilidad de los examinadores y por el riesgo de lesiones en el colon proximal no explorado<sup>(239)</sup>.

Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma mayor de 10 mm es preceptivo efectuar un estudio completo del colon dada la mayor incidencia

de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado<sup>(240, 241)</sup>. En el ECA COLONPREV que compara el cribado con test de SOHi bienal frente a colonoscopia, la identificación de un adenoma distal fue el más potente predictor independiente de neoplasia proximal avanzada (OR: 3,77; IC 95 %: 2,52-5,65)<sup>(242)</sup>. Se estima que después de una sigmoidoscopia se realizan un 5-33 % de colonoscopias, según el criterio empleado para definir un pólipo de riesgo<sup>(226, 243-245)</sup>.

En la práctica clínica existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detectan lesiones distales menores de 10 mm. Un metaanálisis estimó que el riesgo de presentar una neoplasia proximal es de 2,68 (IC 95 %: 1,93-3,73) para cualquier adenoma distal y de 2,36 (IC 95 %: 1,30-4,29) para adenomas menores de 10 mm<sup>(246)</sup>. Además, en una RS (4 estudios, 20.562 sujetos cribados) se estimó que el 7,9 % (IC 95 %: 6,3-9,4 %) de los pólipos de 6 a 9 mm son adenomas avanzados<sup>(247)</sup>.

Un metaanálisis reciente mostró mayor riesgo de neoplasia proximal para los pacientes con pólipos hiperplásicos distales (OR: 1,81; IC 95 %: 1,20-2,73), pero al incluir solo los estudios de calidad este incremento de riesgo desaparece. En este metaanálisis, los pólipos hiperplásicos distales, comparados con los adenomas distales, presentan un riesgo de neoplasia proximal de 0,69 (IC 95 %: 0,60-0,80)<sup>(248)</sup>. Los PS distales se asocian con neoplasia avanzada sincrónica. En un metaanálisis que agrupa 9 estudios y 34.084 participantes, la presencia de PS de localización distal duplicó el riesgo de neoplasia avanzada sincrónica (OR: 2,05; IC 95 %: 1,38-3,04). Este riesgo se cuatuplica si el tamaño del pólipo es superior a 10 mm (OR: 4,10; IC 95 %: 2,69-6,26)<sup>(249)</sup>. Adicionalmente, un metaanálisis reciente concluye que cualquier neoplasia colorrectal distal es predictora de neoplasia proximal, pero la asociación se hace más fuerte cuanto más avanzada es la lesión distal<sup>(250)</sup>.

### 6.3.2.3. Participación en el cribado con sigmoidoscopia

La sigmoidoscopia es una técnica factible y relativamente bien aceptada por la población<sup>(243)</sup>. En los ECA de cribado de CCR mediante sigmoidoscopia, la participación fue del 32-36 % en Italia<sup>(149, 150, 245, 251)</sup>, 71 en Reino Unido<sup>(244)</sup> y 83 en EE.UU.<sup>(226, 252)</sup>. Estas tasas de participación son superiores a las obtenidas por el cribado con colonoscopia. Una RS compuesta por 100 estudios prospectivos sobre participación en el cribado estimó un cumplimiento global con la primera invitación al cribado con sigmoidoscopia del 35 %<sup>(222)</sup>. Otra RS de ECA de cribado mostró una menor participación en el grupo cribado con sigmoidoscopia respecto al cribado con test de SOH, sin alcanzar significación estadística (RR: 0,78; IC 95 %: 0,59-1,04)<sup>(144)</sup>. El ECA de EE.UU. PLCO es el único que ofre-

ce repetición de la sigmoidoscopia a intervalos de 3-5 años. Aunque la participación en la primera ronda fue elevada (83 %), la adherencia en la segunda ronda descendió a un 54 %<sup>(226)</sup>.

#### **6.3.2.4. Riesgos y efectos adversos de la sigmoidoscopia de cribado**

La sigmoidoscopia es una técnica relativamente segura. Los eventos adversos graves, como la perforación intestinal, la hemorragia o la muerte, son menos frecuentes que con la colonoscopia. La RS de la Canadian Task Force incluyó un único estudio que analizó la mortalidad asociada al cribado con sigmoidoscopia, mostrando una tasa de 0,15 muertes por 1.000 pacientes cribados (IC 95 %: 0,07-0,32)<sup>(126, 134)</sup>. En el ECA UK Flexible Sigmoidoscopy se detectaron 0,25 muertes cada 10.000 exploraciones<sup>(253)</sup>. El metaanálisis de la RS del USPSTF<sup>(127)</sup> mostró un riesgo combinado de 1 perforación intestinal (IC 95 %: 0,4-1,4) y 2 hemorragias graves (IC 95 %: 0,7-4,4) cada 10.000 exploraciones. Las tasas de perforación intestinal estimadas en el metaanálisis de la RS de la Canadian Task Force<sup>(126)</sup> fueron de menor magnitud, con 0,3 perforaciones (IC 95 %: 0-0,7) cada 10.000 sigmoidoscopias y 0,1 perforaciones cada 10.000 pacientes cribados (IC 95 %: 0-0,3). Lo mismo ocurrió con la tasa de hemorragias graves con ingreso hospitalario (0,9; IC 95 %: 0,4-1,5) y sin ingreso (5; IC 95 %: 2,5-7,4) cada 10.000 personas exploradas.

No se han descrito eventos adversos graves relacionados con la limpieza intestinal (enemas y laxantes orales) para la sigmoidoscopia. Un ECA mostró que el 14 % de los individuos refieren dolor (acusado en un 1 %) tras la realización de una sigmoidoscopia<sup>(253)</sup>. Comparada con la colonoscopia, la falta de sedación se asoció con un mayor malestar y una posible menor adherencia a futuras sigmoidoscopias<sup>(254)</sup>. Las personas con sigmoidoscopia de cribado positiva se someten a los riesgos adicionales de la colonoscopia de confirmación diagnóstica. La tasa de complicaciones de la colonoscopia después de una sigmoidoscopia positiva es de 14 perforaciones (IC 95 %: 9-26) y 34 hemorragias graves (IC 95 %: 5-63) cada 10.000 exploraciones<sup>(127)</sup>.

### **6.4. Otras pruebas de cribado no invasivas**

Durante la última década se han incorporado métodos alternativos a las pruebas de cribado tradicionales (test de SOH y pruebas endoscópicas directas), otras pruebas no invasivas, que pueden contribuir a mejorar la adherencia actual al cribado de CCR.

### 6.4.1. Colonografía por tomografía computarizada

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 dos o tres dimensiones. La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia, pero sin necesidad de sedación<sup>(122)</sup>. Actualmente, se está evaluando la eficacia de realizar la colonografía por TC sin limpieza del colon y con marcaje fecal mediante contraste oral<sup>(255, 256)</sup>. La captación de las imágenes puede realizarse en 5-10 minutos, aunque después se requieren 20-30 minutos más para su reconstrucción e interpretación. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia, idealmente el mismo día o el posterior para evitar una nueva preparación intestinal<sup>(122)</sup>. No se dispone de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonografía por TC en términos de incidencia o mortalidad por CCR. La eficacia para la detección de adenomas y CCR se ha evaluado en diversos estudios comparativos. En ellos, la colonografía por TC muestra una tasa de detección de pólipos  $\geq 10$  mm y de neoplasias avanzadas similar a la de la colonoscopia<sup>(257)</sup>.

La RS realizada por el USPSTF sobre 9 estudios de validez diagnóstica de la colonografía por TC en individuos asintomáticos a partir de los 50 años en los que se realizó una colonoscopia como prueba de referencia observó una importante heterogeneidad entre estudios. La combinación de los estudios que empleaban preparación para limpieza del colon (5 estudios, 4.808 personas) mostró una sensibilidad y especificidad para la identificación de adenomas  $\geq 10$  mm del 89,2 % (IC 95 %: 82-96,4 %) y 94,4 % (IC 95 %: 88,9-100 %), respectivamente. Para adenomas  $\geq 6$  mm fue del 88,5 % (IC 95 %: 77,7-95,2 %) y 88,3 % (IC 95 %: 82,3-94,1 %), respectivamente. Dos estudios<sup>(255, 256)</sup> que incluyeron a 1.169 personas de riesgo medio analizaron la validez de la colonografía por TC sin preparación colónica previa pero con marcaje de las heces mediante contraste oral. La sensibilidad para la detección de neoplasia avanzada fue más baja (65,3 %; IC: 95 % 44,3-82,8 %) <sup>(255)</sup>, lo mismo que para los adenomas  $\geq 6$  mm (57,7 %; IC 95 %: 45,4-69,4 %) <sup>(256)</sup>. Los autores de la RS concluyen que las variaciones en los parámetros de validez de la colonografía por TC que se observan entre estudios pueden ser atribuidas no solo al tamaño sino también a la forma de la lesión (pediculada o sésil frente a plana), a la experiencia del radiólogo, a la tecnología empleada y a la preparación del colon<sup>(127)</sup>. Esta RS incluye el estudio multicéntrico ACRIN, que es el más amplio realizado en población de riesgo medio (2.531 casos), con limpieza del colon, marcaje de heces, interpretación por radiólogos experimentados y colonoscopia como prueba estándar de comparación. La sensibilidad y especificidad de la colonografía por TC para CCR y ade-

noma avanzado fue del 90 (IC 95 %: 84-96 %) y 86 % (IC 95 %: 81-90 %), respectivamente, mientras que para adenomas  $\geq 6$  mm la sensibilidad y especificidad fue del 78 (IC 95 %: 71-85 %) y 88 % (IC 95 %: 84-92 %), respectivamente<sup>(258)</sup>.

La colonografía por TC es una prueba no invasiva y con escasas complicaciones importantes. La perforación del colon ocurre en 2 de cada 10.000 procedimientos<sup>(259)</sup> y disminuye si se utiliza dióxido de carbono en lugar de aire. Los pacientes refieren molestias abdominales al insuflar el colon o secundarias a la limpieza intestinal<sup>(260)</sup>. Los riesgos potenciales de la exposición periódica a dosis bajas de radiación son inciertos, pero se observa una tendencia temporal hacia la disminución de la dosis de exposición durante la colonografía por TC por mejoras tecnológicas y cambios de protocolos<sup>(127)</sup>. Un valor adicional de la colonografía por TC es la detección de patología extracolónica significativa en el 5-37 % de los individuos evaluados, pero se desconoce sus consecuencias en términos de potenciales beneficios, riesgos y costes<sup>(261)</sup>. Una RS estimó que se producen hallazgos extracolónicos falsos positivos en 46 de cada 1.000 colonografías por TC realizadas a hombres y en 68 de cada 1.000 colonografías por TC realizadas a mujeres<sup>(262)</sup>.

Se ha sugerido que tras una colonografía por TC de cribado negativa la siguiente exploración se realice a los 5-10 años<sup>(263)</sup>. Un estudio observacional que analizó la prevalencia de lesiones neoplásicas en 1.429 personas tras repetir la colonografía por TC a partir de los 5 años (media de intervalo de seguimiento de 5,7 años, con rango: de 4,5-10,7 años) tras una exploración negativa, mostró una tasa de neoplasia avanzada inferior (2,8 %) a la de la colonografía por TC de cribado inicial (3,2 %). El 78 % de las neoplasias avanzadas se localizaron proximalmente al ángulo esplénico. Se detectaron 2 (0,1 %) CCR de intervalo en la colonografía por TC de seguimiento. Los autores sugieren que la periodicidad de la colonografía por TC de cribado se realice cada 5-10 años<sup>(259)</sup>.

#### 6.4.2. Cápsula endoscópica de colon

La CEC es un método mínimamente invasivo que permite explorar la totalidad de la mucosa colónica de forma segura, sin necesidad de sedación, radiación o insuflación de aire, aunque precisa limpieza previa del colon. Consiste en un dispositivo que mide 31,5 x 11,6 mm (Pillcam Colon Capsule® 2; CEC-2. Given Imaging Ltd. Yoqneam, Israel) con dos cámaras en su interior, unos sensores que se adhieren al abdomen, una grabadora acoplada a un cinturón externo que actúa como receptor y una batería de 10 horas de duración. Tras la ingesta, la CEC-2 emite imágenes con una frecuencia variable entre 4 imágenes/s cuando

está en reposo y 35 imágenes/s cuando está en movimiento. Al finalizar la grabación, la información se descarga en una estación de trabajo para su lectura<sup>(264, 265)</sup>. Su coste aproximado es de 700 €. Si la CEC-2 detecta pólipos o CCR, es preciso realizar una colonoscopia para confirmar el diagnóstico y posible tratamiento (polipectomía). Este procedimiento ha sido propuesto por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal como una alternativa a la colonoscopia para el cribado de CCR en la población de riesgo medio. Sin embargo, no existe evidencia contrastada para su indicación como una prueba de cribado de primera línea. No existen estudios que evalúen el efecto del cribado con CEC sobre la mortalidad e incidencia del CCR.

En una RS Spada et al.<sup>(266)</sup> compararon la validez diagnóstica de la CEC de primera (CEC-1) y segunda generación (CEC-2) para detectar pólipos colorrectales en 14 estudios observacionales que incluyeron un total de 2.420 pacientes (1.128 con CEC-1 y 1.292 con CEC-2). De ellos, en 1.937 (83 %) la indicación fue el cribado de CCR. La sensibilidad de CEC-2 y CEC-1 para detectar pólipos mayores de 6 mm fue del 86 % (IC 95 %: 82-89 %) frente al 58 % (IC 95 %: 44-70 %), respectivamente, con una especificidad del 88,1 (IC 95 %: 74,2-95 %) y 85,7 % (IC 95 %: 80,2-90 %), respectivamente. La sensibilidad de CEC-2 y CEC-1 para detectar pólipos mayores de 10 mm fue del 87 % (IC 95 %: 81-91) y 54 % (IC 95 %: 29-77 %), respectivamente, con una especificidad del 95,3 (IC 95 %: 91,5-97,5 %) y 97,4 % (IC 95 %: 96-98,3 %), respectivamente. La CEC-2 detectó los 11 CCR diagnosticados en la colonoscopia<sup>(266)</sup>. Un estudio prospectivo observacional multicéntrico en el que se realizó CEC-2 seguida de colonoscopia en 695 individuos asintomáticos entre 50 y 75 años de edad, mostró que la CEC-2 tiene una sensibilidad y especificidad del 88 (IC: 95 %: 82-93 %) y 82 % (IC 95 %: 80-83 %), respectivamente, para detectar adenomas  $\geq$  6 mm. Para adenomas  $\geq$  10 mm la CEC-2 obtuvo una sensibilidad del 92 % (IC 95 %: 82-97 %) y una especificidad del 95 % (IC 95 %: 92-95 %). Este estudio constató que el 26 % de los resultados falsos negativos de la CEC-2 correspondían a adenomas sésiles serrados, por lo que este procedimiento no es válido para detectar PS avanzados<sup>(267)</sup>.

La CEC-2 es un procedimiento seguro con escasos efectos adversos. El metaanálisis reciente de Ontario Health Technology Assessment Series<sup>(268)</sup> constató que el 3,9 % (IC 95 %: 2,4-6,5 %) de los pacientes presentaron molestias leves relacionadas con la preparación colónica. La CEC requiere suplementos con fosfato de sodio (NaP, Fosfosoda®) o con ácido diatrizoico (Gastrografin®) para ayudar a propulsar la CEC. El NaP puede producir efectos como alteraciones hidroelectrolíticas, nefropatía aguda o insuficiencia renal, preferentemente en pacientes

seniles o con comorbilidad (p. ej., colitis isquémica, hipovolemia, insuficiencia renal o en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), circunstancias que están al margen del cribado de CCR. La retención de la CEC ocurrió en el 0,8 % (IC 95 %: 0,2-2,4 %). En el metaanálisis de Spada et al.<sup>(269)</sup> se registraron 6 efectos adversos relacionados con la CEC en 1.822 pacientes (prevalencia acumulada del 0,33 %) y 20 complicaciones relacionadas con la colonoscopia en 2.047 pacientes (prevalencia acumulada del 0,98 %). La mayoría de los efectos adversos fueron leves (p. ej., náuseas, vómitos o dolor abdominal). Solo 6 pacientes presentaron complicaciones graves relacionadas con la colonoscopia (3 perforaciones, 2 hemorragias pospolipectomía y 1 insuficiencia cardíaca). En los estudio de Rex et al.<sup>(267)</sup> y de Adrian de Ganzo et al.<sup>(270)</sup> no hubo efectos adversos graves.

Dado que la CEC-2 permite explorar la totalidad de la mucosa colónica en más del 75-85 % de casos y es eficaz para detectar pólipos mayores de 10 mm de tamaño y CCR, podría ofrecerse como una estrategia de rescate para individuos que rechazan la colonoscopia o en centros que no disponen de colonografía por TC. Sin embargo, tiene los inconvenientes de precisar preparación intensiva y de que no se puede realizar simultáneamente el tratamiento de las lesiones detectadas, por lo que los pacientes con neoplasia colorrectal deben ser recitados para colonoscopia convencional.

### 6.4.3. Biomarcadores en la sangre periférica

El CCR resulta de la sucesiva acumulación de diversas alteraciones genéticas y epigenéticas. Esta circunstancia favorece la identificación de biomarcadores asociados que permitan detectar el desarrollo del tumor o, idealmente, anticipar su aparición. Los biomarcadores son moléculas o sustancias presentes en la mucosa del colon o en sangre, saliva u otros fluidos biológicos de las personas que presentan un cáncer o una lesión precursora del mismo que, de ser identificados, podrían establecer el diagnóstico y el tratamiento de forma mucho más eficaz. Aunque el análisis de los biomarcadores sanguíneos no se contempla todavía entre las estrategias recomendadas para el CCR, los avances recientes en proteómica y genómica sugieren que estas tecnologías pueden ser, en un futuro cercano, alternativas o enfoques complementarios a las estrategias actualmente aceptadas.

Actualmente se están investigando diferentes tipos de moléculas (metilación del ADN, miRNA, proteína) en pacientes con lesiones precursoras o CCR avanzado, pero la evidencia existente en la población de cribado es todavía muy escasa. El único estudio existente (PRESEPT), realizado en población de riesgo me-

dio, evaluó la validez diagnóstica del ADN metilado de la septina 9 (mSEPT9) en la sangre periférica<sup>(271)</sup>. En una muestra de 7.941 individuos voluntarios y asintomáticos con edad media de 60 años, se analizó la validez diagnóstica de mSEPT9 circulante para detectar neoplasia colorrectal avanzada. La sensibilidad y especificidad para detectar CCR fue del 48,2 (IC 95 %: 32,4-63,6 %) y 91,5 % (IC 95 %: 89,7-93,1 %), respectivamente. Por su parte, la sensibilidad para detectar adenoma avanzado fue tan solo del 11,2 %. Los autores concluyen que aunque mSEPT9 detecta CCR en población de riesgo medio, su validez diagnóstica es baja para incluirlo como una prueba de cribado, siendo necesarios más estudios evaluando el posible efecto combinado con otras moléculas que están aún por determinar.

## 6.5. Costeefectividad del cribado de cáncer colorrectal

El cribado de CCR es costeefectivo respecto a no hacer cribado, resultando en una reducción de la mortalidad e incidencia y en un incremento sustancial de los años de vida ganados ajustados a calidad de vida (AVAC), con un ahorro económico importante si se compara con el coste del tratamiento del CCR avanzado. Una RS que incluyó 55 estudios analizó la costeefectividad de los diferentes métodos de cribado, sugiriendo que el cribado con test de SOHg, test de SOHi, sigmoidoscopia y colonoscopia es costeefectivo frente al no cribado, pero no pudo determinar cuál de estas estrategias es la más efectiva o tiene una mejor razón de costeefectividad incremental según la disposición a pagar por AVAC ganado<sup>(272)</sup>. Esta RS sugirió que los nuevos métodos de cribado (ADN fecal, colonografía por TC y CEC) no son costeefectivos comparados con los cribados actuales<sup>(272)</sup>. Estos resultados son concordantes con los de otras RS<sup>(273, 274)</sup>. Los estudios de costeefectividad con información de costes obtenidos directamente de ECA muestran que el cribado con test de SOHg bienal tiene un coste incremental por AVAC ganado de 1.584 libras (IC 95 %: 717-8,612)<sup>(275)</sup>. Un ECA holandés que comparó la costeefectividad de test de SOHg, test de SOHi y no realizar cribado en población asintomática de 50 a 75 años constató que, después de una ronda de cribado, test de SOHi era la estrategia más costeefectiva<sup>(276)</sup>.

Los modelos de decisión atribuyen una cifra de ganancia de AVAC similar a la del cribado con colonoscopia cada 10 años, test de SOHg sensible o test de SOHi anual y a sigmoidoscopia cada 5 años asociada al test de SOHg sensible cada 3 años<sup>(277)</sup>. Aplicando el modelo predictivo MISCAN-colon a la población general

de EE.UU. de 50 a 75 años, se observó que a los 35 años de seguimiento la estrategia de cribado más costeefectiva es la colonoscopia, seguida del test de SOH. Sin embargo, el análisis del ADN fecal no resultó efectivo ni costeefectivo frente a la colonoscopia. Si bien se trata de una simulación, este estudio incide en la necesidad de mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de cribado, teniendo en cuenta la disponibilidad y las preferencias de las mismas por la población<sup>(278)</sup>. Los modelos de simulación para el análisis de costeefectividad han sido utilizados para organizar y planificar los programas de cribado en función de los recursos existentes en cada región. Así, el programa de cribado poblacional holandés modificó el punto de corte del test de SOHi en función de los recursos de colonoscopias disponibles<sup>(171, 172)</sup>.

Un estudio canadiense publicado en el año 2010 con modelo de decisión de Markov constató que la colonoscopia cada 10 años era la estrategia que reducía más la incidencia y mortalidad por CCR, pero también la más costosa. El descenso en la mortalidad tras cribado con colonoscopia cada 10 años, test de SOHi anual y test de SOHg fue del 83, 74 y 55 %, respectivamente, mientras que la incidencia se reducía un 81, 65 y 44 %, respectivamente. La estrategia más costeefectiva de las evaluadas en este estudio es el cribado mediante test de SOHi anual, con un coste incremental por AVAC ganado de 611 \$ respecto a los 6.133 \$ de la colonoscopia cada 10 años y los 9,159 \$ del test de SOHg anual<sup>(279)</sup>. Los modelos de decisión aplicados en países europeos<sup>(280, 281)</sup> se decantan también por el test de SOHi bienal como modalidad más costeefectiva a 10 años, con un coste incremental por AVAC ganado de 1.696 € para la población de 55 a 74 años<sup>(281)</sup>.

Los estudios de costeefectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio. En España, un modelo de decisión con proceso de Markov y asunciones conservadoras concluye que el cribado de CCR es costeefectivo y que la estrategia de cribado más costeefectiva es el test de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 € por AVAC ganado. Sin embargo, otras estrategias de cribado presentan costes incrementales similares: test de SOHg anual, 2.211 €; test de SOHg bienal, 2.322 €; test de SOHi bienal, 2.233 €; sigmoidoscopia cada 5 años, 2.305 €; y colonoscopia cada 10 años, 2.369 € por AVAC ganado<sup>(282)</sup>.

Las nuevas estrategias de cribado que han ido surgiendo en los últimos años (colonografía por TC, estudio del ADN fecal y CEC), pudiendo ser costeefectivas frente al no cribado, no han demostrado superioridad respecto a las estrategias clásicas cuando se asume una participación y una adherencia a rondas sucesivas similares en todas ellas<sup>(206, 283-285)</sup>. Un estudio que comparó el coste y la eficacia de

la CEC y la colonoscopia convencional para el cribado de CCR mostró que la CEC es más costeefectiva siempre y cuando la participación supere en un 20 % a la de la colonoscopia<sup>(286)</sup>.

## 6.6. ¿Qué estrategias incrementan la participación en un programa poblacional de cribado de cáncer colorrectal?

La participación en los programas de cribado poblacional de CCR es determinante para alcanzar los objetivos de reducción de incidencia y mortalidad a largo plazo y para conseguir que realmente sean costeefectivos. Entre los factores que explican las diferencias en la adherencia al cribado de CCR destacan: el tipo de prueba realizada, la estrategia de invitación, la población diana a la que va dirigida, factores sociodemográficos y la implicación de los médicos de AP. La Guía Europea sobre Calidad en el Cribado y Diagnóstico del CCR recomienda una participación mínima en los programas de cribado del 45 % y deseable del 65 %<sup>(287)</sup>. Sin embargo en una reciente evaluación llevada a cabo por la Comisión Europea la mayoría de los países no cumplen esta premisa, siendo las más bajas las de Bélgica-Valonia, Croacia y Polonia (4,5, 15,3 y 16,7 %, respectivamente) y las más altas las de Holanda, Finlandia y Suecia (71,3, 66,6 y 60,2 %, respectivamente). España ocupa una situación intermedia (52,2 %, según datos del año 2013)<sup>(288)</sup>.

Entre los factores que pueden aumentar la participación en los programas de cribado poblacionales se encuentran los que favorecen la eliminación de las barreras estructurales (p. ej., incluir el test en la carta de invitación o facilitar la entrega del test en centros de salud o farmacias), los que incorporan a distintos profesionales al programa (firma de la carta de invitación o recordatorio de participación por parte del médico de AP) y otros factores individuales, como el sexo femenino y un nivel socioeconómico favorable, así como la implementación de estrategias de sensibilización con campañas de información<sup>(289)</sup>.

La estrategia utilizada para la invitación de la población diana ha sido evaluada en numerosos estudios. El envío del *kit* del test de SOH directamente en la carta de invitación es eficaz para aumentar la participación<sup>(290)</sup> e, incluso analizando costes, resulta costeefectivo<sup>(291)</sup>. El envío por correo del *kit* junto con la segunda carta de invitación a las personas que no responden a la primera invitación duplicó la tasa de participación en un ECA (OR: 2,1; IC 95 %: 1,6-2,6)<sup>(292)</sup>. En una RS

que comparó el envío del *kit* por carta a domicilio con su recogida en recursos de apoyo, como las oficinas de farmacia, se observó una mayor participación con el envío directo del *kit*<sup>(289)</sup>. Una RS que incluyó 69 estudios con información cuantitativa sobre las estrategias que incrementan la participación en programas poblacionales de cribado de CCR, cáncer de mama y cérvix mostró que el envío postal (RR: 1,33; IC 95 %: 1,17-1,51), los recordatorios telefónicos (RR: 1,15; IC 95 %: 1,07-1,24) y la cita programada (RR: 1,79; IC 95 %: 1,65-1,93) mejoran significativamente la participación en el cribado de CCR<sup>(289)</sup>. Finalmente, estudios realizados en Italia y España, han corroborado que la entrega o devolución del *kit* del test de SOH en las oficinas de farmacia incrementa la participación en el cribado poblacional de CCR<sup>(293, 294)</sup>.

En los programas de cribado de CCR, el médico de familia tiene un papel importante como facilitador, consejero y educador. En estos roles influyen la comunicación entre AP y AE y si la consulta está ubicada en una área rural o urbana<sup>(295)</sup>. En una RS que incluyó 3 estudios publicados hasta el año 2011, la firma de la carta de invitación por el médico de familia mejoró la participación respecto al envío de carta estándar por la oficina del programa (RR: 1,15; IC 95 %: 1,07-1,24)<sup>(289)</sup>. En un ECA publicado posteriormente, la misma intervención asociada a cita presencial para ofrecer el cribado con test de SOH no mejoró la participación respecto al envío de la carta de invitación firmada por el médico de familia (OR: 1,04; IC 95 %: 0,83-1,31)<sup>(296)</sup>.

Por último, se han explorado diferentes estrategias de contacto con la población diana. Un ECA que evaluó el efecto de dos métodos diferentes de invitación para el cribado mostró que el contacto directo con un profesional entrenado no sanitario consigue mayor participación que el envío a domicilio de la carta de invitación<sup>(297)</sup>. Un ECA italiano que analizó el efecto del envío de una carta informativa previa a la carta de invitación sobre la participación en el cribado con test de SOHi o sigmoidoscopia obtiene una mejora de la participación de un 10 (RR: 1,06; IC 95 %: 1,02-1,10) y 20 % (RR: 1,17; IC 95 %: 1,10-1,25), respectivamente, concluyendo que la carta previa es una estrategia costefectiva que mejora la participación en el cribado con sigmoidoscopia, pero su efecto es limitado en el cribado con test de SOHi<sup>(298)</sup>.

El fomento de la participación a través de recordatorios de invitación, postales o telefónicos e intervenciones de educación para la salud que mejoran el conocimiento y la percepción del riesgo de la enfermedad han sido también investigados en numerosos estudios. Una RS analizó distintas intervenciones para mejorar la participación en el cribado de CCR en un total de 73 estudios: en 8 de los

12 estudios que investigaron la eficacia de diferentes recordatorios observaron un incremento de la participación entre un 5,7 y un 35,7 %<sup>(299)</sup>. Los recordatorios, postales o telefónicos (mensaje automatizado), también resultaron efectivos en otra RS (69 estudios de eficacia de intervenciones para mejorar la participación en el cribado de CCR, mama y cérvix), aunque el aumento de la participación fue moderado<sup>(289)</sup>.

Al ofrecer un cribado de cáncer es importante tener en cuenta las preferencias de la población, así como proporcionar información sobre las diferentes opciones disponibles y los riesgos potenciales. Una RS estudió los factores que influyen en la adherencia al cribado de CCR y concluyó que el conocimiento de la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la percepción individual del riesgo, así como de los beneficios, condicionan la actitud favorable y el deseo de participar en un programa de cribado. Quince de 30 estudios que analizaron el efecto de proporcionar información escrita o en formato vídeo observaron un efecto favorable sobre la participación. En el 80 % de 21 ECA en los que se analizó el efecto de programas educativos individuales o en grupo, se observó un incremento en la participación<sup>(300)</sup>. En otra RS, las intervenciones educativas dirigidas a la población diana mostraron incrementos de participación del 20-30 %, pero la inclusión de folletos informativos en la carta de invitación no tuvo un impacto beneficioso sobre la participación<sup>(289)</sup>. De manera similar, en un estudio español realizado en 953 personas de riesgo medio, el desconocimiento de los síntomas y signos de la enfermedad es una variable independiente asociada a no participar en el cribado de CCR<sup>(300)</sup>.

La estrategia de cribado puede condicionar la adherencia en las rondas sucesivas. Un ECA mostró que la participación en la segunda ronda de cribado fue significativamente superior en el cribado con test de SOHg (94,1 %) o test de SOHi (94 %) respecto al cribado mediante sigmoidoscopia (83,8 %) ( $p < 0,001$ )<sup>(301)</sup>. Otros factores, como un bajo nivel educativo y de ingresos o pertenecer a minorías étnicas se han relacionado con una baja participación en el cribado de CCR<sup>(302)</sup>. Para otros factores, tales como el tipo de población (rural o urbana) y la edad, no se han encontrado diferencias en la participación en el cribado o hay discrepancias entre estudios<sup>(222)</sup>.

Otros estudios apuntan que la mejor estrategia para incrementar la respuesta al cribado de cáncer es el cambio en la organización, tanto a nivel de provisión de personal como de los procedimientos clínicos necesarios<sup>(303)</sup>. En este sentido, diversas experiencias demuestran que los programas de cribado poblacionales de calidad proporcionan mejores resultados y protegen a la población de los

posibles efectos adversos de un cribado de baja calidad<sup>(124)</sup>. La Guía Europea de mejora de la calidad en el control integral del cáncer sugiere que se dedique al menos un 10-20 % del presupuesto destinado al cribado al mantenimiento de la calidad del programa, con especial hincapié en la inversión en la planificación, monitorización y evaluación de los riesgos, beneficios y análisis de costeefectividad<sup>(304)</sup>.

## **6.7. Cribado poblacional de cáncer colorrectal. Situación actual y perspectivas**

Las recomendaciones para el cribado poblacional de la presente GPC están basadas en la evidencia científica acumulada en los últimos años, en la experiencia de la implantación de los programas de cribado en España, en la experiencia obtenida en el estudio multicéntrico español COLONPREV y en el consenso alcanzado entre los autores para la aplicabilidad de la misma en España.

El éxito de un programa de cribado poblacional de CCR depende de la calidad en las distintas fases del proceso y de la monitorización adecuada de los resultados. Un factor clave en el desarrollo del mismo es la disponibilidad de recursos con especial atención a la accesibilidad a la colonoscopia, prueba en la que confluyen todas las estrategias de cribado. En consecuencia, variaciones en la disponibilidad de los recursos pueden determinar diferentes estrategias de implantación de los programas, adaptándolas a la cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud<sup>(305)</sup>. Así, actualmente se puede utilizar la monitorización del programa de cribado (antes y durante el desarrollo del mismo) mediante programas validados de microsimulación, que permiten ajustar, con datos poblacionales de incidencia, mortalidad y participación, el punto de corte para el test de SOHi, la periodicidad de las rondas de cribado o la edad de inicio del cribado teniendo en cuenta los recursos existentes y el riesgo de neoplasia avanzada según la edad y el sexo.

Aunque en España se ha implantado el test de SOHi bienal como única estrategia de cribado, existe evidencia suficiente para recomendar la sigmoidoscopia como prueba de cribado siempre y cuando los recursos endoscópicos sean adecuados y suficientes. En relación con el cribado con colonoscopia, actualmente no debe recomendarse como estrategia de primera línea para el cribado poblacional de CCR en España. Ello está fundamentado en: 1) la escasez de recursos humanos y materiales para su realización en la mayoría de unidades de endoscopia; 2) la

experiencia obtenida en el estudio COLONPREV; y 3) la evidencia referente al beneficio de la colonoscopia en términos de reducción de mortalidad e incidencia por CCR, que se sustenta todavía en datos indirectos.

Los esfuerzos para reducir la mortalidad por CCR deben concentrarse en el desarrollo de programas de cribado poblacional que logren una participación superior al 65 %<sup>(124, 146)</sup>. Para alcanzar este objetivo, el Consejo de la Unión Europea<sup>(306)</sup>, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud<sup>(119)</sup> y la Cartera Básica de Servicios aprobada en el año 2014<sup>(305)</sup> establecen que el cribado poblacional se debe ofrecer a todas las personas asintomáticas entre 50 y 69 años de edad.

En los países europeos donde se han evaluado los resultados de la implementación de un programa de cribado poblacional de CCR, se ha demostrado la factibilidad de la utilización del test de SOHi, con tasas de positividad clínicamente aceptables y una participación en torno al 60 % en ronda inicial y sucesivas<sup>(307-309)</sup>. En España, las tasas de cobertura, participación y adherencia en los programas de cribado poblacional son todavía subóptimas (cobertura global de la población diana del 31 %) en la mayoría de comunidades autónomas<sup>(310)</sup>, lo que está generando una demanda creciente del cribado oportunista de CCR. La cobertura universal de los programas poblacionales en el tiempo más corto posible evitaría la realización de cribado oportunista, que, de llevarse a cabo, se debería basar en el uso del test de SOHi con periodicidad bienal y en la misma franja etaria.

La aplicación de un cribado a nivel poblacional organizado siempre proporciona mejores resultados que una estrategia de cribado oportunista (*case finding*). No obstante, un programa de cribado poblacional es una actuación de salud pública y, por tanto, debe estar priorizado como objetivo sanitario en los planes de salud de las diferentes comunidades autónomas<sup>(119)</sup>. Un programa de cribado poblacional será más beneficioso si se aplica de forma sistemática, abarca a toda la población diana y es de buena calidad. Para su implantación es imprescindible una organización con un sistema adecuado de convocatoria que permita asegurar un apropiado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Además, debe considerar los valores de las personas, debiendo comprender claramente estas los beneficios y riesgos para su aceptación. Los programas deben tener responsabilidades y liderazgo para su planificación, ejecución y evaluación con una coordinación efectiva. Para gestionar un programa de cribado es necesario disponer de sistemas basados en tecnologías de la información que permitan seleccionar a la población diana, realizar invitaciones personalizadas, recoger los datos referentes a las pruebas de cribado y los diagnósticos de confirmación

y realizar el seguimiento de los casos con neoplasia colorrectal. La calidad del programa incluye el análisis del proceso y de sus resultados, así como la mejora continua de los mismos<sup>(124, 311, 312)</sup>.

## **6.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cribado de cáncer colorrectal en la población de riesgo medio**

### **6.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las pruebas de cribado**

- En la población de riesgo medio, se recomienda el cribado con una sola determinación del test de SOHi cada 2 años entre los 50 y los 75 años de edad.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

✓ Se aconseja utilizar estrategias para minimizar los falsos negativos asociados a temperaturas superiores a 30° C del test de SOHi.

- En la población de riesgo medio, no se recomienda el cribado mediante la detección de ADN en las heces.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- En la población de riesgo medio, no se recomienda el cribado poblacional con colonoscopia.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil en contra.

✓ La colonoscopia de cribado (directa o para evaluación de una prueba positiva) se debe realizar bajo sedación, en condiciones de limpieza adecuada, con intubación cecal y con un tiempo de retirada no inferior a los 6-8 minutos.

✓ Ante una colonoscopia previa completa y de buena calidad sin hallazgos significativos, se sugiere la vuelta al programa de cribado a los 10 años.

- En la población de riesgo medio, se recomienda la sigmoidoscopia flexible como prueba de cribado de CCR, si está disponible.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Se aconseja un intervalo entre sigmoidoscopias de cribado de 10 años.
- ✓ Tras la detección por sigmoidoscopia de un pólipo adenomatoso o de un PS distal de tamaño superior a 10 mm o con displasia grave, se requiere la realización de una colonoscopia completa.
- ✓ No se recomienda la realización de una colonoscopia completa tras la detección por sigmoidoscopia de pólipos hiperplásicos distales.
- En la población de riesgo medio, no se recomienda ofrecer la colonografía por TC como estrategia de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- ✓ Se aconseja la colonografía por TC para la evaluación de un test de SOH positivo en individuos en los que está contraindicada la colonoscopia o con una colonoscopia incompleta por causa diferente a una mala limpieza colónica.
- En la población de riesgo medio no se recomienda ofrecer la CEC como estrategia de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- ✓ Se sugiere ofrecer la CEC para la evaluación de un test de SOH positivo en individuos en los que está contraindicada la colonoscopia o con colonoscopia incompleta por causa diferente a una mala limpieza colónica.
- No se recomienda el uso de biomarcadores en la sangre periférica como prueba de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

### 6.8.2. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los programas de cribado

- El cribado de CCR se debe organizar desde una perspectiva poblacional cumpliendo los estándares de calidad.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En los programas de cribado poblacional de CCR se recomienda implicar a los profesionales de AP para promover la participación y adherencia de la población.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- ✓ En nuestro medio, y en consonancia con las directrices establecidas, se recomienda realizar cribado poblacional de CCR con el test de SOHi cuantitativo bienal a la población sin factores de riesgo entre los 50 y los 75 años de edad.
- ✓ Se aconseja obtener una cobertura universal de la población de riesgo medio con los programas poblacionales en el tiempo más corto posible.
- ✓ Se aconseja utilizar métodos estandarizados de modelización de los programas poblacionales de cribado de CCR para acelerar su implantación ajustando los recursos a los resultados.
- ✓ Se sugiere aumentar el punto de corte de la Hb fecal, alargar los períodos entre rondas (3 años) o incrementar la edad de comienzo del cribado en las mujeres en el caso de existir recursos limitados con lista de espera prolongada para colonoscopias.
- ✓ Se aconseja concienciar a la población, a los profesionales de la salud y a las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR.
- ✓ En el contexto de los programas de cribado poblacional, se recomienda implementar estrategias que aumenten la participación y adherencia de la población (p. ej., envío del test de SOH a domicilio y/o entrega del test en el centro de salud o en oficinas de farmacia).
- ✓ Se aconseja identificar a los grupos de mayor riesgo para ofertarles estrategias de cribado ajustadas a su riesgo de desarrollo de CCR.
- ✓ El cribado de las personas de mayor riesgo debe cumplir estándares similares de calidad a los establecidos en los programas poblacionales de cribado de CCR.



## CRIBADO EN LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

### PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué estrategia diagnóstica es más eficaz para detectar un componente hereditario en un paciente con más de 10 pólipos colorrectales?
- ¿Qué estrategia es más eficaz para reducir la morbimortalidad en pacientes con poliposis adenomatosas?
- ¿Qué estrategia es más eficaz para reducir la morbimortalidad en pacientes con poliposis hamartomatosas?
- ¿Qué estrategia es más eficaz para reducir la incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en pacientes con síndrome de poliposis serrada (SPS)?

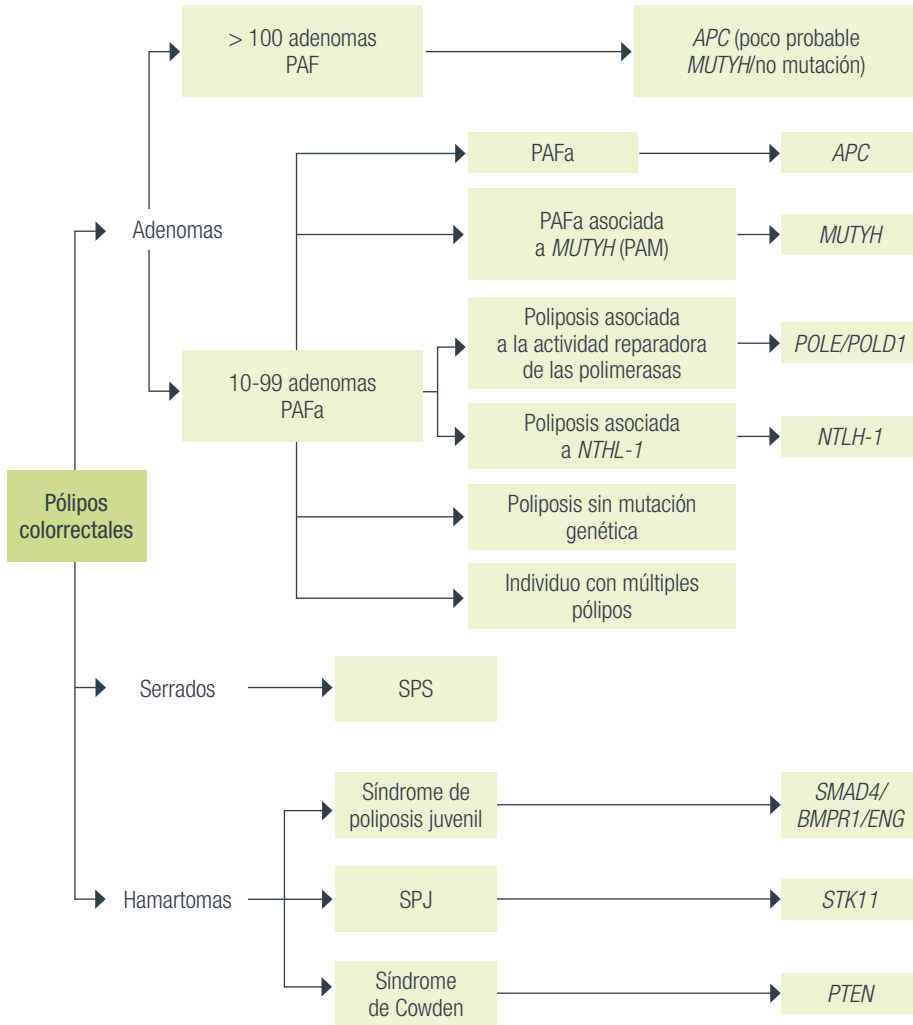
### 7.1. Introducción y clasificación de las poliposis colorrectales

Las poliposis colorrectales constituyen un grupo de síndromes caracterizados por la aparición de múltiples pólipos en el intestino grueso. En función de la histología del pólipo que las constituye, se clasifican en 3 grandes grupos: 1) pólipos adenomatosos o adenomas (poliposis adenomatosas), 2) pólipos serrados (PS) (SPS) y 3) hamartomas o pólipos juveniles (síndrome de Peutz-Jeghers [SPJ], síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Cowden).

Existen poliposis colorrectales debidas a la presencia de una mutación en línea germinal (por tanto presente en todas las células del organismo) en genes supresores de tumores, tales como *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) o *MUTYH* en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), *STK11* en el SPJ o *PTEN* en el síndrome de Cowden (figura 1 y tabla 1). Sin embargo, a menudo no es posible encontrar la mutación germinal responsable de un fenotipo compatible con poliposis en un individuo afecto.

En ocasiones, la poliposis colorrectal coexiste con la aparición de pólipos a otros niveles del tracto digestivo y muchos de estos síndromes se asocian a manifesta-

**Figura 1** CLASIFICACIÓN DE LAS POLIPOSIS COLORRECTALES



PAF: poliposis adenomatosa familiar; PAFa: poliposis adenomatosa familiar atenuada; SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers; SPS: síndrome de poliposis serrada.  
Elaboración propia de los autores.

ciones extraintestinales, incluyendo la aparición de neoplasias en otros órganos. La vigilancia y el tratamiento de los individuos afectos y de los familiares en riesgo tienen como objetivo disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR y por las otras posibles neoplasias extracolónicas.

**Tabla 1** CLASIFICACIÓN DE POLIPOSIS COLORRECTALES DE CAUSA GENÉTICA. PATRÓN DE HERENCIA Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Síndrome	Gen	Localización cromosómica	Herencia	Principales características clínicas
PAF asociada a APC	APC	5q21-q22	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAF clásica: &gt; 100 adenomas colorrectales</li> <li>• PAFa: 10-99 adenomas colorrectales</li> <li>• Pólipos de glándulas fúndicas y adenomas duodenales</li> <li>• Alto riesgo de CCR (clásica &gt; atenuada)</li> <li>• Riesgo de cáncer de duodeno y tiroides</li> <li>• Riesgo de tumores desmoides y otras manifestaciones extraintestinales</li> </ul>
PAM	MUTYH	1p34.1	AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenotipo atenuado; rara vez fenotipo clásico</li> <li>• Hasta el 30 % de portadores de mutación bialélica en <i>MUTYH</i> desarrollan CCR sin poliposis</li> <li>• Riesgo de adenomas y cáncer duodenal</li> <li>• Rara vez manifestaciones extraintestinales</li> </ul>
Poliposis asociadas a POLE/POLD1	POLE POLD1	12q24.33 19q13.3	AD/AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligopoliposis, CCR precoz con estabilidad de microsatélites</li> <li>• <i>POLD1</i>: cáncer de endometrio</li> </ul>
Poliposis asociada a NTHL-1	NTHL-1	16p13.3	AR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligopoliposis, CCR precoz</li> <li>• Cáncer de endometrio en mujeres portadoras</li> </ul>
SPJ	STK11	19p13.3	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pólipos tipo hamartoma en el tracto gastrointestinal</li> <li>• Hiperpigmentación cutánea</li> <li>• Riesgo elevado de otros tumores (mama, CCR, páncreas, estómago, ovario)</li> </ul>
Síndrome de poliposis juvenil	SMAD4 BMPR1A ENG	18q21.1 10q22.3 9q34.11	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 5 pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal</li> <li>• Riesgo de CCR y cáncer gástrico</li> <li>• Defectos congénitos, asociación con telangiectasia hemorrágica</li> </ul>
Síndrome de Cowden	PTEN	10q23.3	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal con fenotipo variable (hamartomas, ganglioneuroma, adenoma, serrados, inflamatorios)</li> <li>• Macrocefalia</li> <li>• Riesgo de cáncer de mama, endometrio, tiroides y CCR</li> </ul>
SPS	RNF/ MUTYH?	-	Desconocida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PS múltiples y/o de gran tamaño</li> <li>• Riesgo incrementado de adenomas y CCR</li> <li>• Sin riesgo de manifestaciones extraintestinales</li> </ul>

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar; PAFa: poliposis adenomatosa familiar atenuada; PAM: poliposis adenomatosa asociada al gen *MUTYH*; PS: pólipo serrado; SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers; SPS: síndrome de poliposis serrada.

Elaboración propia de los autores.

## 7.2. Poliposis adenomatosas

### 7.2.1. Definición y variantes

Se define *poliposis adenomatosa* como aquella condición en la que un individuo desarrolla múltiples pólipos adenomatosos en una o varias colonoscopias (figura 1). El límite inferior habitualmente propuesto varía entre 10 y 20 adenomas, aunque actualmente esta cifra es controvertida. A su vez, en función del número de lesiones las poliposis adenomatosas se dividen en 2 variantes: 1) poliposis adenomatosa clásica, que es aquella en la que el número supera las 99 lesiones, y 2) poliposis adenomatosa atenuada, cuando existen menos de 100 lesiones.

La probabilidad de detectar una mutación genética responsable del fenotipo es mucho mayor en las formas clásicas, siendo la mayoría debida a mutaciones en el gen *APC*. La variante clásica se asocia también con mayor frecuencia a manifestaciones extracolónicas y neoplasias en otros órganos. Las recomendaciones para cribado y vigilancia de estos pacientes son mucho más consistentes en cuanto a la calidad de la evidencia en la que se sustentan y se explican en un apartado independiente en este capítulo (ver apartado 7.2.3).

En el grupo de poliposis adenomatosa atenuada, tanto el fenotipo de las lesiones (número, distribución, edad de presentación, historia familiar) como la causa genética son más heterogéneos. Además, hasta en un tercio de los casos no es posible identificar al gen responsable lo que sugiere, que una proporción de estos casos podría ser de origen esporádico<sup>(313)</sup>. Las recomendaciones de cribado y vigilancia en el escenario de las poliposis adenomatosas atenuadas son más inconsistentes entre las diferentes guías y sociedades científicas.

Dentro del conjunto de poliposis adenomatosa atenuada podemos clasificar los siguientes subgrupos:

1. Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFa): mutación germinal en *APC*.
2. Poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH* (PAM): mutación en *MUTYH*.
3. Poliposis asociada a la actividad reparadora de las polimerasas: mutación en *POLE/POLD1*.
4. Poliposis adenomatosa asociada a mutación en *NTHL1*.
5. Poliposis colorrectal sin mutación genética identificada.
6. Oligopoliposis sin criterio de análisis genético.

## 7.2.2. Análisis genético

La multiplicidad de lesiones, la edad de aparición más precoz y la asociación con otros casos familiares son características que respaldan la indicación de descartar un origen genético hereditario. No existe consenso sobre los criterios clínicos que deben indicar la realización de un estudio genético ante un paciente con una poliposis adenomatosa. Los criterios propuestos para realizar un análisis genético son:

- El hallazgo de  $\geq 20$  adenomas colorrectales en un individuo, independientemente de la edad.
- El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas colorrectales antes de los 40 años.
- El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o
- El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.

El análisis genético debe comenzar investigando al individuo afecto de poliposis<sup>(314, 315)</sup>, siempre precedido de un adecuado asesoramiento genético. Si se detecta una mutación patogénica responsable, se puede ofrecer el análisis presintomático a los miembros de la familia en riesgo<sup>(314, 316, 317)</sup>. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones.

Las técnicas tradicionales (secuenciación Sanger) dirigían el estudio al análisis individual del gen más probablemente responsable del fenotipo observado. Así, en las poliposis clásicas, el primer paso lo constituía el estudio germinal del gen *APC* y, cuando no se detectaba una mutación patogénica, se continuaba analizando el gen *MUTYH*. En las formas atenuadas, sobre todo cuando se sospechaba un patrón de herencia recesivo, se sugería comenzar analizando *MUTYH* y, si resultaba negativo, *APC*. Este algoritmo diagnóstico secuencial, aunque se ha mantenido vigente durante décadas, tenía sentido en el contexto de las mencionadas técnicas de secuenciación tradicionales. Con la incorporación de los paneles multigén, basados en secuenciación de nueva generación, que permiten el análisis simultáneo de varios genes, las recomendaciones actuales y el futuro inmediato deberían orientarse hacia un análisis único en un mismo tiempo de todos los genes conocidos implicados en la poliposis colorrectal (*APC*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1* y *NTHL1* para poliposis adenomatosas)<sup>(318, 319)</sup>.

### 7.2.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendaciones sobre el análisis genético en las poliposis adenomatosas (figura 1)

- ✓ Recomendamos remitir a consultas de alto riesgo a aquellos individuos con más de 10 adenomas para evaluar el riesgo hereditario y vigilancia.
- ✓ Los criterios para realizar análisis genéticos en pacientes con poliposis adenomatosa son:
  - El hallazgo de  $\geq 20$  adenomas colorrectales en un individuo, independientemente de la edad.
  - El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas colorrectales antes de los 40 años.
  - El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o
  - El hallazgo de  $\geq 10$  adenomas cuando existe un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.
- Se recomienda efectuar el análisis simultáneo de varios genes mediante paneles multigén en aquellos individuos con más de 20 adenomas o con más de 10 adenomas si se detectan antes de los 40 años, si existe un antecedente personal o familiar de CCR antes de los 60 años y/o si hay un antecedente familiar de poliposis adenomatosa atenuada.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Recomendamos ofrecer el análisis mutacional a los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal patogénica.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 7.2.3. Poliposis adenomatosa familiar asociada al gen APC

#### 7.2.3.1. Definición y clasificación

La PAF es una enfermedad hereditaria que se transmite mediante un patrón de herencia de tipo autosómico dominante (AD) y se caracteriza por la aparición precoz de múltiples adenomas en colon y recto<sup>(320, 321)</sup>. Representa aproximadamente un 1 % de todos los casos de CCR y constituye la forma de poliposis con causa genética conocida más frecuente, con una incidencia de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes<sup>(322)</sup>.

En función del número de pólipos y la edad de aparición de los mismos, se divide en dos variantes fenotípicas:

- La PAF clásica debuta en la adolescencia con el desarrollo de cientos a miles de adenomas sincrónicos y se asocia con un riesgo de CCR de prácticamente el 100 % a los 40 años de edad si no se efectúa un tratamiento quirúrgico<sup>(321, 323)</sup>.
- La PAFa es una variante caracterizada por un menor número de lesiones (20-99 adenomas). La incidencia de CCR en la PAFa, aunque considerablemente alta (riesgo acumulado: 70 %), es inferior a la de la forma clásica y suele desarrollarse a edades más tardías (edad media: 52 años)<sup>(324, 325)</sup>.

La mayoría de casos de PAF son causados por una mutación germinal en el gen *APC*), supresor tumoral localizado en el cromosoma 5q22.2. La inactivación somática de *APC* es uno de los primeros eventos que desencadenan la secuencia adenoma-carcinoma en la vía tradicional de la carcinogénesis colorrectal, responsable del CCR esporádico. Por ello, los pacientes con PAF, al nacer con uno de sus dos alelos mutado, desarrollan adenomas de forma precoz una vez que se ha producido la inactivación somática del segundo alelo.

Se ha descrito una correlación genotipo-fenotipo, lo que implica que la localización de la mutación en el gen determina el espectro clínico de la enfermedad. Así, las mutaciones localizadas entre los codones 1250 y 1464 se asocian a formas más agresivas y, por el contrario, las mutaciones en los extremos 5' y 3' y en el exón 9 del gen se asocian a un fenotipo atenuado<sup>(325-328)</sup>. De la misma manera, también existe una correlación entre el número de adenomas y la probabilidad de detectar una mutación en *APC* como responsable del mismo. Así, en el 80 % de los individuos con > 1.000 adenomas se identifica una mutación germinal en *APC*. Sin embargo, estas mutaciones solo explican un 10 % de las poliposis con 20-99 adenomas y el 4 % cuando existen menos de 20 adenomas<sup>(329)</sup>. En un 30-40 % de los casos se identifica una mutación patogénica en *APC* en individuos sin historia familiar previa, que suponen mutaciones *de novo*<sup>(330)</sup>. Alrededor del 20 % de las mutaciones de *novo* son debidas a mosaicismos, en las que la mutación está solo presente en un grupo de células del individuo afecto<sup>(331)</sup>.

### 7.2.3.2. Manifestaciones clínicas

#### ■ Manifestaciones colorrectales

En la PAF clásica, la enfermedad debuta en la infancia con la aparición de numerosas lesiones de pequeño tamaño (normalmente < 5 mm), con predilección

en colon distal y recto. Durante la adolescencia se incrementan las lesiones y su tamaño y se distribuyen por todo el colon tapizando difusamente la superficie mucosa. Aproximadamente la mitad de los pacientes con PAF tienen adenomas a los 15 años de edad y el 95 % a los 35 años<sup>(332, 333)</sup>. En la PAFa la aparición de adenomas se retrasa entre 10 y 20 años (edad media de presentación: 44 años), son menos numerosos y se localizan predominantemente en el colon derecho. Es más infrecuente la afectación del recto y, si ocurre, suele ser leve.

### ■ Manifestaciones gastrointestinales

La manifestación extracolónica más frecuente es la aparición de pólipos en el tracto digestivo superior, lo que engloba el estómago y el intestino delgado, sobre todo la región periampular. En más de la mitad de los pacientes con PAF existen pólipos gástricos y, de estos, el 90 % corresponden a pólipos de glándulas fúndicas. Estos pólipos son de naturaleza benigna y se localizan predominantemente en el fundus y cuerpo gástrico. Su tamaño suele variar entre unos pocos milímetros y 1 cm y suelen ser sésiles y tener una coloración similar a la mucosa que los rodea y diámetros variables. En la PAF, los pólipos de glándulas fúndicas son mucho más numerosos que en el resto de contextos clínicos, siendo frecuente observar fenómenos de coalescencia entre lesiones<sup>(334)</sup>. Además los pacientes con PAF pueden desarrollar adenomas en el estómago, los cuales representan el 10 % de todos los pólipos, y suelen localizarse en el antro<sup>(335, 336)</sup>. Sin embargo, el carcinoma gástrico en pacientes con PAF es raro (incidencia < 1 %), con una prevalencia similar a la de la población general<sup>(336)</sup>.

Después del colon, el duodeno supone la segunda localización más frecuente sobre la que asientan los adenomas asociados a la PAF. Así, la afectación duodenal acaba siendo prácticamente universal, con un riesgo acumulado de casi el 100 % a los 70 años<sup>(337)</sup>. Los adenomas duodenales se localizan predominantemente en la segunda y tercera porción duodenal, incluyendo la región de la papila. Se ha descrito un riesgo de cáncer duodenal a lo largo de la vida del 3-5 %<sup>(338)</sup>.

### ■ Manifestaciones extraintestinales

Existen diferentes manifestaciones clínicas, tanto benignas como malignas, asociadas a la PAF clásica<sup>(339)</sup>. La hipertrofia congénita del epitelio de la retina (70-80 %), los quistes epidermoides (50 %), los osteomas (50-90 %) y los tumores desmoides (10-15 %) constituyen las manifestaciones más frecuentes de naturaleza benigna<sup>(340, 341)</sup>. Dentro de las neoplasias extracolónicas se engloban: los adenocarcinomas mucinosos de páncreas (1,7 %), el hepatoblastoma (1 %), el cáncer papilar de tiroides (2-3 %) y los tumores cerebrales (< 1 %)<sup>(342-346)</sup>.

La combinación de poliposis colorrectal con manifestaciones extraintestinales (tumores de partes blandas) se conoce como *síndrome de Gardner*<sup>(347)</sup>. El síndrome de Turcot es la variante de la PAF asociada a tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas<sup>(348)</sup>. Este es debido a mutaciones en el gen *APC*, aunque también se han descrito casos asociados a mutaciones en genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2* y *PMS2*) y *MUTYH*<sup>(349)</sup>.

El tumor desmoide, también conocido como *fibromatosis agresiva*, se define según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una proliferación fibroblástica monoclonal que surge de los tejidos blandos profundos caracterizada por un crecimiento infiltrativo con tendencia a la recidiva local pero sin capacidad para metastatizar. En la PAF el riesgo de desarrollar tumores desmoides es 800 veces superior al de la población general<sup>(350)</sup>. La mayoría de ellos aparecen en el abdomen, especialmente en la región intraabdominal de la pared abdominal, y menos del 10 % aparecen en otras localizaciones. A pesar de su histología benigna, representan la tercera causa de muerte en los pacientes con PAF<sup>(351)</sup>.

El cáncer papilar de tiroides es el tercer tumor maligno más frecuente en estos individuos, con una incidencia acumulada del 2 % y un riesgo 160 veces superior al de la población general. Las mujeres jóvenes (< 35 años de edad) son el subgrupo de mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de neoplasia<sup>(341, 343)</sup>.

El riesgo acumulado de adenocarcinoma pancreático en los pacientes con PAF es del 1,7 %. Los tumores cerebrales, el meduloblastoma en particular, son también más frecuentes y aparecen a edades más precoces en los pacientes con PAF. Los niños con mutaciones en *APC* tienen un riesgo de hepatoblastoma del 0,3 %, mucho mayor al de la población general. Si ocurren, suelen aparecer en los primeros 7 años de vida<sup>(342)</sup>.

En la PAFa también existe riesgo de afectación gastroduodenal; sin embargo, la asociación con manifestaciones extracolónicas es mucho menos frecuente que en la variante clásica.

### 7.2.3.3. Diagnóstico genético

La presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* permite el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de la misma<sup>(314, 315)</sup>. La distribución de las mutaciones es muy heterogénea, aunque la mayoría de ellas introducen prematuramente un codón de terminación, lo que comporta la síntesis de una proteína truncada. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100 %<sup>(352)</sup>.

### 7.2.3.4. Cribado

Las estrategias preventivas en la PAF van dirigidas a disminuir la incidencia de CCR<sup>(353)</sup> e incluyen el análisis genético, el cribado de CCR, la cirugía profiláctica, la vigilancia de la población afecta y la quimioprevención.

#### ■ Cribado de cáncer colorrectal

A partir de los registros de PAF que se establecieron en las décadas de 1980 y 1990 se ha demostrado que las personas con síntomas presentan una incidencia mucho más elevada de CCR (incidencia: 50-70 %) que las personas que han sido identificadas mediante el cribado (incidencia: 3-10 %). Asimismo, algunos estudios muestran que las medidas de vigilancia y la colectomía profiláctica reducen el número de pacientes que fallecen por CCR y aumentan la proporción de aquellos cuya causa de muerte radica en las manifestaciones extracolónicas.

En la PAF asociada a *APC* (tanto la forma clásica como la forma atenuada), el cribado debe realizarse en todos aquellos individuos con diagnóstico clínico o genético de PAF y en los FPG en aquellas familias en las que el estudio genético no sea informativo o no se haya podido realizar. Las recomendaciones para el cribado y vigilancia de individuos y familiares con PAFa sin mutación genética identificada se detallan en el apartado correspondiente (ver el apartado 7.2.7).

El objetivo del manejo de la enfermedad colorrectal en pacientes con PAF es prevenir la aparición de CCR, lo que incluye tanto la polipectomía endoscópica como la cirugía. En familias con PAF clásica, las colonoscopias deben iniciarse durante la pubertad, con una periodicidad bienal desde los 10-12 años hasta los 40 años, y posteriormente a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años, siempre que no se detecten pólipos. Debido a que en las formas clásicas los adenomas aparecen difusamente en todo el colon, la realización de una sigmoidoscopia es suficiente para establecer si un individuo expresa la enfermedad<sup>(314, 317)</sup>. Una vez detectada la presencia de adenomas, debe realizarse una colonoscopia completa anual hasta la realización del tratamiento definitivo<sup>(341)</sup>.

En la PAFa asociada a *APC*, las exploraciones suelen iniciarse alrededor de los 18-20 años con una periodicidad de 1-2 años<sup>(354)</sup>, siempre teniendo en cuenta la edad de presentación en los familiares afectos. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos predominantemente en el colon derecho.

En la forma clásica, las técnicas de contraste como la cromoendoscopia (CrE) tienen un papel limitado, dada la multiplicidad de lesiones detectables mediante colonoscopia convencional. Sin embargo, en pacientes con formas atenuadas, esta

técnica puede resultar de utilidad para identificar lesiones adicionales que pueden reclasificarla en una forma clásica o para optimizar la planificación quirúrgica<sup>(355)</sup>.

### ■ Cribado de la enfermedad gastroduodenal

Dada la baja prevalencia de cáncer gástrico en países occidentales (0,5-2 %), solo está justificada la toma de biopsias o polipectomía de pólipos gástricos en el caso de que existan características endoscópicas sospechosas, sobre todo en aquellas lesiones localizadas en el antro. En cuanto a la enfermedad duodenal, aunque se ha sugerido un potencial beneficio del cribado endoscópico, no se dispone de ningún estudio que haya evaluado su eficacia.

Los adenomas duodenales siguen una secuencia adenoma-carcinoma similar a la que ocurre en el colon, pero probablemente mucho más lenta. En 1989, Spigelman et al. propusieron una clasificación para evaluar la gravedad de la enfermedad duodenal y su asociación con el riesgo de desarrollo de cáncer duodenal<sup>(356)</sup> basándose en número, tamaño e histología de los pólipos (por lo que es preciso la toma de biopsias del pólipo más avanzado durante la endoscopia). Aunque antigua, esta es la única clasificación existente y vigente en la actualidad para establecer las recomendaciones de vigilancia y tratamiento de los adenomas duodenales (tabla 2). El estadio de Spigelman es el único factor de riesgo que ha demostrado una correlación con el riesgo de cáncer duodenal<sup>(337)</sup>. Así, los pacientes sin adenomas o con pocas lesiones no avanzadas y de pequeño tamaño tienen un riesgo bajo de cáncer (0-2,3 %) y en el estadio más avanzado (Spigelman IV) el riesgo de cáncer en 10 años supera el 30 % (RR: 31; IC 95 %: 4,6-215)<sup>(357)</sup>.

A pesar de la falta de evidencia en relación con la eficacia del cribado endoscópico, se recomienda realiza una endoscopia gastroduodenal cada 5 años a partir de los 25-30 años de edad<sup>(337, 358)</sup>. Si se detectan adenomas se deberán ajustar los intervalos de vigilancia en función de la clasificación de Spigelman<sup>(358, 359)</sup>.

Dado que la papila es la región en donde más frecuentemente asientan los adenomas duodenales y el cáncer duodenal (cuando aparece, suele hacerlo en esta región en la mayoría de los casos), se recomienda la exploración del intestino delgado con endoscopio de visión lateral<sup>(357)</sup>, especialmente en aquellos casos en los que se detectan adenomas en la exploración con el endoscopio de visión frontal<sup>(337)</sup>.

Pueden aparecer adenomas también en yeyuno e íleon, pero el cáncer en estas localizaciones es extremadamente raro. Así, aunque la cápsula endoscópica haya demostrado su utilidad en la identificación de adenomas extraduodenales, no se recomienda su cribado dada la escasa importancia clínica de estas lesiones<sup>(360-362)</sup>.

**Tabla 2** CLASIFICACIÓN DE SPIGELMAN DE LOS ADENOMAS DUODENALES EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR<sup>(356)</sup>

Criterio	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Número de pólipos	1-4	5-20	> 20
Tamaño de los pólipos (mm)	1-4	5-10	> 10
Histología	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Bajo grado		Alto grado

Estadios: 0: 0 puntos; I: 1-4 puntos; II: 5-6 puntos; III: 7-8 puntos; IV: 9-12 puntos.

### ■ Cribado de neoplasias extragastrointestinales

La baja incidencia de neoplasias extraintestinales en pacientes con PAF sustenta que el rendimiento del cribado es bajo y por tanto las recomendaciones actuales se basan en una baja calidad de la evidencia. Algunos grupos sugieren la conveniencia de la exploración de la tiroides mediante palpación cervical o ecografía tiroidea con periodicidad anual o bienal<sup>(344)</sup>. Este se encuentra especialmente justificado en las mujeres de 15 a 35 años. Por otra parte, teniendo en cuenta que la cirugía precoz del hepatoblastoma es potencialmente curativa, se ha sugerido la utilidad de la determinación bianual de los niveles séricos de alfafetoproteína y la realización de una ultrasonografía abdominal en los hijos de pacientes afectados de PAF desde el nacimiento y hasta los 7 años de edad<sup>(340)</sup>. Las recomendaciones para el cribado se resumen en la tabla 3.

**Tabla 3** RESUMEN DE LAS MEDIDAS DE CRIBADO DE NEOPLASIAS ASOCIADAS A POLIPOSIS COLORRECTALES Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Síndrome	Cáncer	Técnica de cribado	Inicio y periodicidad	Calidad de la evidencia/ grado de recomendación
PAF clásica PAFa (APC)	Colorrectal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sigmoidoscopia (PAF clásica)</li> <li>Colonoscopia completa (PAFa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio: 10-12 años. Cada 1-2 años</li> <li>Si hay adenomas: anual hasta la colectomía</li> <li>Inicio: 18-20 años. Bianual</li> <li>Si hay adenomas → anual con polipectomía si es posible el manejo endoscópico</li> </ul>	<p>Moderada/fuerte a favor</p> <p>Moderada/fuerte a favor</p>
	Duodeno	EDA con visión frontal y lateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio al debut de adenomas en el colon o a los 25-30 años. Cada 5 años</li> <li>Si hay adenomas: periodicidad en función del estadio de Spigelman</li> </ul>	Muy baja/fuerte a favor

**Tabla 3 RESUMEN DE LAS MEDIDAS DE CRIBADO DE NEOPLASIAS ASOCIADAS A POLIPOSIS COLORRECTALES Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (continuación)**

Síndrome	Cáncer	Técnica de cribado	Inicio y periodicidad	Calidad de la evidencia/ grado de recomendación
PAF clásica PAFa (APC)	Tiroides	Palpación cervical y/o ecografía	Inicio: 25-30 años. Anual	Muy baja/débil a favor
	Desmoides	TC o RM	Individualizado (antecedente familiar de desmoides o personal de cirugía abdominal)	Muy baja/débil a favor
	Hepatoblastoma	Ecografía de abdomen/AFP	Cada 6 meses hasta los 7 años	Muy baja/débil a favor
PAM	Colorrectal	Colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio: 18-20 años. Bianual</li> <li>Si hay adenomas → colonoscopia anual y polipectomía si es enfermedad tratable endoscópicamente</li> </ul>	Moderada/fuerte a favor
	Duodeno	EDA con visión frontal y lateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al debut de adenomas en el colon o a los 25-30 años y cada 5 años</li> <li>Si hay adenomas: periodicidad en función del estadio de Spigelman</li> </ul>	Muy baja/fuerte a favor
Poliposis asociadas a <i>POLE/</i> <i>POLD1</i>	Colorrectal	Colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio: 18-20 años. Bianual</li> <li>Si hay adenomas → anual</li> </ul>	Muy baja/débil a favor
	Endometrio	Exploración y ecografía transvaginal	<i>POLD1</i> . Inicio: 30-35 años. Anual	
Poliposis asociada a <i>NTHL-1</i>	Colorrectal	Colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio: 18-20 años. Bianual</li> <li>Si hay adenomas → anual</li> </ul>	Muy baja/débil a favor
	Endometrio	Exploración y ecografía transvaginal	Inicio: 30-35 años. Anual	
SPS	Colorrectal	Colonoscopia	1-3 años	Baja/débil a favor
SPJ	Colorrectal Estómago	Colonoscopia EDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio: 8 años. Si es normal: 18 años. Cada 2-3 años</li> <li>Inicio: 8 años. Si es normal: 18 años. Cada 2-3 años</li> </ul>	Baja/débil a favor
	Intestino delgado	Cápsula/TC/RM	Inicio: 25 años. Anual	
	Mama	RM/eco/ mamografía	A partir de los 25 años. Anual	
	Endometrio, cérvix, ovario	Exploración y ecografía transvaginal, citología, Ca125	Inicio: 25-30 años. Cada 3 años	

**Tabla 3** RESUMEN DE LAS MEDIDAS DE CRIBADO DE NEOPLASIAS ASOCIADAS A POLIPOSIS COLORRECTALES Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN (continuación)

Síndrome	Cáncer	Técnica de cribado	Inicio y periodicidad	Calidad de la evidencia/ grado de recomendación
SPJ	Testículos	Examen físico, ecografía	Inicio: desde el nacimiento examen físico y ecografía si hay anomalías	Baja/débil a favor
	Páncreas	Ecoendoscopia	Inicio: 30 años. Anual	
Síndrome de poliposis juvenil	Colorrectal	Colonoscopia	Inicio: 15 años. Cada 2-3 años	Muy baja/débil a favor
	Estómago	EDA	Inicio: 15 años. Cada 2-3 años	
Síndrome de Cowden	Colorrectal	Colonoscopia	Inicio: 35 años Cada 3-5 años	Muy baja/débil a favor
	Mama	RM/mamografía	Inicio: 30-35 años. Anual	
	Tiroides	Ecografía	Inicio: 18 años Anual	

EDA: endoscopia digestiva alta; PAF: poliposis adenomatosa familiar; PAFa: poliposis adenomatosa familiar atenuada; PAM: poliposis adenomatosa asociada al gen *MUTYH*; RM: resonancia magnética; SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers; SPS: síndrome de poliposis serrada; TC: tomografía computarizada.

Elaboración propia de los autores.

### 7.2.3.5. Tratamiento

#### ■ Tratamiento de la enfermedad colorrectal

En los pacientes afectos de PAF clásica, el elevado número de pólipos impide realizar una adecuada vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio precoz. En estos pacientes es necesario realizar una cirugía profiláctica, habitualmente antes de los 25 años de edad<sup>(314, 317, 354)</sup>. Las dos técnicas más comúnmente empleadas para el tratamiento quirúrgico de la PAF son la proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal y la colectomía total con anastomosis ileorrectal<sup>(363)</sup>. Ambas técnicas pueden realizarse mediante cirugía abierta o laparoscópica. Los resultados de un metaanálisis (12 estudios; 1.002 pacientes) concluyeron que cada técnica tiene sus ventajas y limitaciones a nivel individual y que se necesitan estudios bien diseñados que identifiquen cuál de los dos procedimientos beneficia a más pacientes<sup>(364)</sup>. La proctocolectomía total se asocia con una mayor morbilidad operatoria y peores resultados funcionales, mientras que la colectomía total no anula el riesgo de cáncer de recto<sup>(363)</sup>. Así, en pacientes con PAF en los que se ha preservado el rec-

to, el riesgo acumulado de cáncer en esta localización a 10, 20 y 40 años es del 4, 12 y 32 %, respectivamente<sup>(365, 366)</sup>.

Según una revisión de estudios observacionales, la correlación entre la localización de las mutaciones en el gen *APC* y los diversos fenotipos de PAF podría ayudar en la elección del tratamiento y el momento de realizarlo<sup>(327)</sup>. En general, la proctocolectomía total es el procedimiento de elección, sobre todo si el número de pólipos rectales es elevado o existe historia familiar de formas graves de PAF. No obstante, en pacientes jóvenes con pocos pólipos en el recto e historia familiar de formas leves de PAF, podría optarse por la colectomía total con preservación rectal<sup>(317)</sup>.

En los pacientes afectados de PAFa, el menor número de pólipos permite, en ocasiones, una adecuada vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio precoz. Si se dan estas circunstancias, el tratamiento puede ser solamente endoscópico. Cuando no es posible efectuar esta vigilancia con seguridad, debe plantearse la resección quirúrgica mediante colectomía total con anastomosis ileorrectal, siempre y cuando no exista afectación rectal relevante.

#### ■ Tratamiento de la enfermedad gastroduodenal

Cuando aparece enfermedad duodenal, el manejo dependerá de la gravedad de la misma. En caso de estadios de Spigelman I-II, es suficiente la observación mediante endoscopias de vigilancia cada 5 y 3 años, respectivamente, con toma de biopsias de las lesiones de mayor tamaño de cara a poder establecer el estadio de Spigelman. En pacientes con estadio III, se recomienda vigilancia anual y polipectomía de las lesiones de más de 1 cm de diámetro o con displasia de alto grado (DAG) o una cirugía conservadora (duodenotomía y polipectomía) si no es posible el tratamiento endoscópico. En pacientes con Spigelman IV se recomienda estrechar el intervalo de vigilancia cada 6 meses y planificar un tratamiento quirúrgico conservador, siempre que sea posible y en pacientes jóvenes, o duodenopancreatectomía con preservación pilórica (cirugía de Whipple) en caso de que la cirugía conservadora no sea posible o se sospeche la presencia de un cáncer invasivo<sup>(341)</sup>.

Existe controversia acerca del manejo de los adenomas cuando afectan a la zona de la papila. Algunos autores defienden una toma de biopsias aleatorias en todos los pacientes que desarrollen adenomas duodenales, independientemente de que exista o no lesión visible sobre la papila. Los defensores de esta estrategia se basan en que el 12 % de las papilas con aspecto endoscópico normal tienen

tejido adenomatoso en la muestra histológica; por otro lado, el 90 % de los casos de cáncer duodenal ocurren en la papila<sup>(357)</sup>. Sin embargo, los estudios que han evaluado la eficacia de la toma de biopsias o incluso la resección endoscópica de ampulomas no han podido demostrar un impacto clínico en relación con una disminución de la incidencia o la mortalidad asociada al cáncer duodenal. Por otro lado, la resección de adenomas sobre la papila se asocia a un 50 % de recidiva y a una tasa no despreciable de complicaciones (17 %) en forma de pancreatitis, hemorragia o incluso perforación<sup>(337, 367)</sup>. Estudios recientes sugieren el uso de la ecoendoscopia como técnica accesoria para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas en el caso de ampulomas asociados a PAF<sup>(368)</sup>; sin embargo, la utilidad de esta estrategia no ha sido adecuadamente evaluada.

#### ■ Tratamiento de los tumores desmoides

Las opciones de tratamiento son diversas e incluyen el tratamiento farmacológico con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antiestrogénicos, la quimioterapia, la escisión quirúrgica y la radioterapia<sup>(341)</sup>. La evidencia sobre estas alternativas de tratamiento es escasa y las recomendaciones, controvertidas.

### 7.2.3.6. Vigilancia colorrectal posresección

Los pacientes con PAF a los que se les realiza una colectomía presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas, tanto a nivel del remanente rectal en los tratados mediante colectomía total como en el reservorio ileal en los tratados mediante proctocolectomía total<sup>(317)</sup>. La frecuencia de estos adenomas es elevada (50-74 %) y pueden evolucionar hacia DAG y carcinoma<sup>(367, 369-371)</sup>. Por este motivo, y a pesar de que no existen estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia endoscópica en pacientes con PAF intervenidos quirúrgicamente, se aconseja la vigilancia endoscópica posquirúrgica anual o bianual.

### 7.2.3.7. Quimioprevención

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la quimioprevención con AINE en la formación de adenomas en pacientes con PAF<sup>(372)</sup>. La quimioprevención primaria no ha podido demostrar un retraso en el desarrollo de adenomas, pero la prevención secundaria sí ha podido observar una reducción tanto en los adenomas colorrectales como en los duodenales<sup>(373)</sup>.

Actualmente, se puede considerar el uso de sulindac y celecoxib en casos de recidiva de adenomas después de una cirugía como tratamiento adyuvante o en pacientes que no pueden operarse<sup>(374)</sup>. Teniendo en cuenta los efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales descritos con el uso a largo

plazo de los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) 2, se recomienda considerar la indicación de estos fármacos con cautela.

### 7.2.3.8. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la poliposis adenomatosa familiar (tabla 3)

- En los individuos portadores de mutación patogénica de PAF clásica o familiares directos de pacientes con PAF sin mutación patogénica conocida, se recomienda iniciar el cribado de CCR a los 10-12 años con sigmoidoscopia anual y, tras la detección del fenotipo, con colonoscopia anual.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En los individuos portadores de mutación en *APC* asociada a una PAFa se recomienda iniciar la vigilancia con colonoscopia a los 18-20 años con una periodicidad anual o bienal.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En los individuos con PAFa asociada a *APC* se sugiere realizar resección endoscópica de los pólipos colorrectales como estrategia para reducir el riesgo de desarrollo de CCR y/o necesidad de colectomía.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En la PAF clásica, el hallazgo o sospecha de CCR es una indicación absoluta de colectomía. Son indicaciones relativas un incremento significativo en el número de adenomas o la incapacidad para garantizar un seguimiento adecuado por la presencia de múltiples pólipos diminutos.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda discutir con el paciente la técnica quirúrgica (proctocolectomía total o colectomía total con anastomosis ileorrectal) en función de la edad del diagnóstico, el fenotipo y la historia familiar de la PAF y las preferencias del paciente.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad de 6-12 meses para pacientes con remanente rectal y de 2 años para aquellos con reservorio ileal.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere la administración de AINE en la PAF como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, a partir de los 25-30 años con una frecuencia según la clasificación de Spigelman. Se sugiere la resección endoscópica de los adenomas duodenales en estadios I-III. En cambio, se sugiere realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica en los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere la vigilancia del tumor papilar de tiroides mediante ultrasonografía anual en mujeres de 15 a 35 años y del hepatoblastoma mediante alfafetoproteína y ultrasonografía abdominal hasta los 7 años.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 7.2.4. Poliposis asociada al gen *MUTYH*

### 7.2.4.1. Definición

En el año 2002 se describió por primera vez una forma de poliposis adenomatosa con patrón de herencia recesivo, fenotípicamente idéntica a la de la PAFa, debida a mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* (conocida como *poliposis asociada al gen MUTYH* o *PAM*). Así, en estos estudios, las mutaciones en este gen explican hasta el 30 % de formas de poliposis adenomatosa atenuadas, en las que el análisis genético de *APC* resultaba negativo<sup>(375)</sup>. Aunque la mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presentan un fenotipo de poliposis atenuada<sup>(376)</sup>, también son responsables del 7,5-12,5 % de las formas de poliposis clásica *APC* negativas<sup>(377)</sup>. Además, hasta un 30 % de los casos desarrollan CCR en ausencia de un fenotipo de poliposis colorrectal<sup>(378)</sup>.

La PAM es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva (AR) debida a la presencia de mutaciones germinales en ambos alelos del gen *MUTYH* (tabla 1)<sup>(329, 378)</sup>. De todo el espectro de mutaciones en *MUTYH* descritas como patogénicas, 2 explican el 80 % de las mutaciones en la población de origen caucásico (*Y179C* y *G396D*)<sup>(379)</sup>. Se han descrito otras mutaciones prevalentes en otras etnias<sup>(380)</sup>.

#### 7.2.4.2. Manifestaciones clínicas

El desarrollo de pólipos en los individuos portadores de mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* suele iniciarse a partir de la segunda o tercera década de la vida. Se ha descrito un riesgo de CCR del 19 % a los 50 años y del 43 % a los 60 años, con una edad media de presentación de 48 años<sup>(381)</sup>. También se ha descrito la aparición de adenomas duodenales en pacientes con PAM<sup>(382)</sup>, aunque su frecuencia parece ser menor que la que ocurre en la poliposis adenomatosa asociada a mutaciones en *APC*.

#### 7.2.4.3. Recomendaciones para el cribado y vigilancia (tabla 3)

En los individuos afectos (mutaciones bialélicas en *MUTYH*), es conveniente realizar una colonoscopia completa, dado que el número de pólipos es variable y pueden aparecer exclusivamente en el colon derecho. No existen estudios que evalúen el intervalo óptimo entre exploraciones aunque, en ausencia de pólipos, parece razonable ofrecer una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 18-20 años<sup>(341)</sup>.

Los individuos portadores de una mutación en un solo alelo del gen *MUTYH* no parecen presentar un riesgo incrementado de CCR, por lo que no se recomienda un cribado endoscópico específico<sup>(378)</sup>.

El riesgo de que la descendencia de un individuo afecto de PAM esté afecta depende del estado de portador del otro progenitor. La prevalencia de mutaciones monoalélicas en la población general es del 1-2 %<sup>(383)</sup>. Por tanto, se aconseja realizar un estudio genético del gen *MUTYH* en las parejas de individuos con PAM de cara a establecer recomendaciones en la siguiente generación.

#### 7.2.4.4. Tratamiento

El tratamiento de la PAM depende, fundamentalmente, del número de pólipos. En formas atenuadas es posible efectuar tratamiento endoscópico. En las formas más avanzadas que requieran tratamiento quirúrgico, la opción recomendada es la colectomía total con anastomosis ileorrectal. Sin embargo, si la afectación rectal es importante, está indicado realizar una proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal<sup>(341)</sup>.

#### 7.2.4.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la poliposis adenomatosa familiar

- Se sugiere realizar análisis de mutaciones en el gen *MUTYH* en las parejas de los portadores bialélicos para establecer las recomendaciones en la descendencia.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los portadores monoalélicos de mutación en *MUTYH*, se sugiere realizar la recomendación de cribado de CCR en función de la agregación familiar (ver capítulo 9).

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los individuos portadores de mutación bialélica en *MUTYH* se recomienda iniciar la vigilancia con colonoscopia a los 18-20 años con una periodicidad anual o bienal.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En los individuos con mutación bialélica del gen *MUTYH* se sugiere realizar resección endoscópica de los pólipos colorrectales como estrategia para reducir el riesgo de desarrollo de CCR y/o necesidad de colectomía.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- El hallazgo o la sospecha de CCR es una indicación absoluta de colectomía. Son indicaciones relativas un incremento significativo en el número de adenomas o la incapacidad para garantizar un seguimiento adecuado por la presencia de múltiples pólipos diminutos.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda discutir con el paciente la técnica quirúrgica en función de la edad del diagnóstico, el fenotipo y la historia familiar y las preferencias del paciente.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad de 6-12 meses para pacientes con remanente rectal y de 2 años para aquellos con reservorio ileal.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, a partir de los 25-30 años con una frecuencia según la clasificación de Spigelman. Se sugiere la resección endoscópica de los adenomas duodenales en estadios I-III. En cambio, se sugiere realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica en los pacientes con adenomas duodenales en estadio IV.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 7.2.5. Síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas

En los últimos años, los estudios de secuenciación del genoma completo han permitido descubrir dos nuevos genes asociados a un incremento de riesgo de CCR y poliposis adenomatosa<sup>(384,385)</sup>. El síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas (SAARP) se caracteriza por la presencia de mutaciones en línea germinal en los dominios exonucleasa de las polimerasas  $\epsilon$  (*POLE*) y  $\delta$  (*POLD1*). Las mutaciones en *POLE* y *POLD1* se heredan de forma AD, con alta penetrancia. Por otra parte, las mujeres portadoras de mutaciones en *POLD1* también tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

Las mutaciones en estos genes han sido relacionadas con diferentes fenotipos, que abarcan desde un fenotipo clásico con afectación gastroduodenal hasta formas atenuadas o tumores sugestivos de síndrome de Lynch<sup>(386)</sup>. Hasta que se disponga de una mayor evidencia sobre el fenotipo de este síndrome, debe considerarse su estudio en pacientes con formas de poliposis atenuada que no tengan mutación en los genes *APC/MUTYH*<sup>(318,387)</sup>. Se ha sugerido realizar un cribado y manejo similar al de la PAM en individuos con mutaciones (tabla 3).

### 7.2.6. Poliposis adenomatosa asociada a la mutación germinal en el gen *NTHL-1*

Estudios recientes de secuenciación del exoma completo en individuos con múltiples adenomas han observado que las mutaciones en línea germinal y homocigosis del gen *NTHL-1* se asocian a poliposis adenomatosa atenuada. Esta nueva forma de poliposis muestra un patrón de herencia AR y parece asociarse a un incremento de riesgo de neoplasia de endometrio en las mujeres portadoras bialélicas<sup>(388)</sup>. De momento, no existen recomendaciones para el cribado y manejo de estos pacientes, aunque parece razonable aplicar las mismas medidas que en la PAFa asociada a *APC* (tabla 3).

#### 7.2.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en el síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas y la poliposis asociada al gen *NTHL-1*

- En los individuos con mutación monoalélica de los genes *POLE* y *POLD1* o bialélica del gen *NTHL-1*, se sugiere realizar la misma estrategia preventiva del CCR que en la PAFa asociada a *APC*.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 7.2.7. Poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética identificada

### 7.2.7.1. Definición

Se define dentro de este grupo a los individuos con un fenotipo de poliposis atenuada en los que no se ha podido detectar ninguna mutación germinal responsable en los genes de predisposición descritos anteriormente. Este grupo de poliposis adenomatosa es el más frecuente y supone a menudo un reto en el manejo clínico.

### 7.2.7.2. Manifestaciones clínicas

Los pacientes con PAFa sin mutación identificada incluyen un abanico muy amplio de situaciones clínicas que van desde casos aparentemente esporádicos (p. ej., pacientes > 60 años con 25 adenomas sin historia familiar) hasta casos en los que la sospecha de la presencia de una mutación germinal no identificada es elevada por edad de aparición precoz o antecedentes familiares de CCR por poliposis.

### 7.2.7.3. Cribado

No existe evidencia sobre el manejo clínico. Dado que con frecuencia no existen antecedentes familiares, las recomendaciones para la vigilancia endoscópica son más similares a las de la población de riesgo medio que las de las poliposis adenomatosas atenuadas con mutación germinal identificada.

#### ■ Manifestaciones colorrectales

Después de la resección completa de todas las lesiones colorrectales (endoscópica y/o quirúrgica), se recomienda realizar una primera colonoscopia de vigilancia al cabo de 1 año y posteriormente continuar la vigilancia en función de los hallazgos endoscópicos consecutivos siguiendo la regla 1-3-5 años (algoritmo 3), basada en las recomendaciones vigentes para la vigilancia de pólipos colorrectales. En individuos con 2 o más colonoscopias de vigilancia normales se puede continuar el seguimiento endoscópico cada 5 años.

#### ■ Manifestaciones extracolónicas

A pesar de que no existe evidencia al respecto, se recomienda realizar una gastroscopia en el momento del diagnóstico de la enfermedad colorrectal con el objetivo de excluir afectación gastroduodenal y repetirla cada 5 años si no se objetivan alteraciones. Si se observan pólipos duodenales, la periodicidad de las exploraciones de vigilancia se basará en el estadio de Spigelman (tabla 2). El cribado de neoplasias extracolónicas en este grupo de pacientes no está justificado.

### ■ Recomendaciones para el cribado de familiares

A diferencia de las poliposis con mutación identificada, donde el análisis presintomático de familiares puede dirigir el cribado, en los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética identificada las recomendaciones van dirigidas a todos los familiares en riesgo (familiar de primer grado [FPG]: padres, hermanos e hijos). En estos se recomienda iniciar el cribado mediante colonoscopia completa a los 40 años de edad o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven.

Se podría considerar adelantar el inicio del cribado a los 20-25 años en aquellos casos en los que exista un alto índice de sospecha de que el origen de la poliposis sea hereditario: caso índice con > 40 pólipos o antecedente de CCR, y/o historia familiar florida y/o manifestaciones extracolónicas. La periodicidad se establecerá en función de los hallazgos de cada exploración siguiendo las guías de vigilancia de pólipos colorrectales vigentes (ver capítulo 10).

## 7.2.8. Individuos con oligopoliposis

Se clasifican dentro de este grupo aquellos individuos que desarrollan al menos 10 adenomas en una o sucesivas colonoscopias sin llegar a cumplir los criterios mencionados previamente para descartar una mutación genética (> 20 lesiones, edad de diagnóstico > 40 años, sin historia familiar de poliposis o CCR antes de los 60 años). En estos individuos las recomendaciones de vigilancia endoscópica son las mismas que en aquellos en los que se ha descartado una causa genética (algoritmo 3). No está justificado en estos casos el cribado de lesiones duodenales ni neoplasias extracolónicas.

### 7.2.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en pacientes con poliposis adenomatosa atenuada sin mutación genética identificada y en individuos con múltiples pólipos

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética o con oligopoliposis, se sugiere realizar la vigilancia endoscópica según la calidad de la colonoscopia y el número y las características histológicas de los pólipos resecados en la última colonoscopia (ver capítulo 9).

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética, se sugiere la vigilancia de las lesiones gástricas y los adenomas duodenales mediante endoscopia digestiva alta, incluyendo duodenoscopia, en el momento del diagnóstico con una frecuencia posterior según la clasificación de Spigelman.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética o con oligopoliposis, no se recomienda cribado de las manifestaciones extraintestinales.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética, se sugiere iniciar el cribado mediante colonoscopia completa a los 40 años de edad o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven. En las familias con fenotipo más agresivo (p. ej., > 40 pólipos o antecedente de CCR, y/o historia familiar florida y/o manifestaciones extracolónicas), se sugiere iniciar la vigilancia a los 20-25 años.

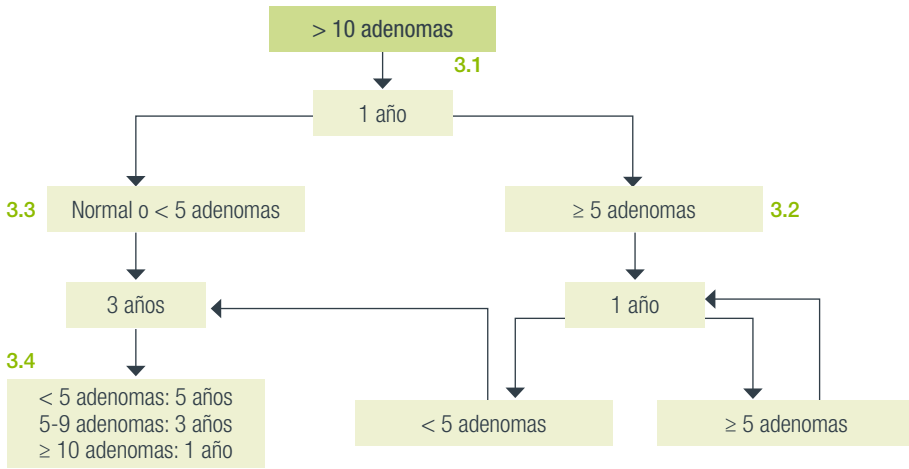
Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

### **7.2.8.2 Recomendaciones de vigilancia en pacientes con poliposis adenomatosa atenuada sin causa genética identificada/ oligopoliposis (algoritmo 3)**

- 3.1.** Tras la visualización completa de la superficie colónica y la resección de todas las lesiones colorrectales, se recomienda realizar la primera vigilancia endoscópica al año.
- 3.2.** Si en la primera colonoscopia de vigilancia se detectan o resecan al menos 5 adenomas, se recomienda repetir la colonoscopia anualmente.
- 3.3.** Si se detectan o se resecan en la primera colonoscopia de vigilancia menos de 5 adenomas, se recomienda realizar la siguiente colonoscopia de vigilancia a los 3 años.
- 3.4.** Tras realizar una colonoscopia a los 3 años, los siguientes intervalos de vigilancia se realizarán en función del número de adenomas: < 5, a los 5 años; 5-9, a los 3 años y al menos 10, al año.

## ALGORITMO 3

## RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA EN PACIENTES CON POLIPOSIS ADENOMATOSA ATENUADA SIN CAUSA GENÉTICA IDENTIFICADA/OLIGOPOLIPOSIS



Elaboración propia de los autores.

## 7.3. Poliposis hamartomatosas

Las poliposis hamartomatosas representan un grupo poco frecuente de síndromes hereditarios con predisposición a CCR y a otros tumores. Dada su baja prevalencia, los criterios diagnósticos y recomendaciones de cribado o vigilancia se basan en una baja evidencia científica, normalmente dada por consensos de expertos.

### 7.3.1. Síndrome de Peutz-Jeghers

El SPJ es una enfermedad hereditaria AD ocasionada, en la mayoría de los casos, por mutaciones en el gen *STK11* (también llamado *LKB1*)<sup>(389)</sup>. Su incidencia estimada es de 1 caso cada 200.000 nacimientos<sup>(321)</sup>. Se caracteriza por presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, hiperpigmentación cutaneomucosa alrededor de labios, mucosa bucal y dedos y riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan: colon, páncreas, estómago, mama, ovario y testículos<sup>(390, 391)</sup>. El riesgo global de cáncer en individuos con SPJ es del 93 % a los 65 años de edad. Los tumores más frecuentes son: mama (54 %), colon (39 %), páncreas (36 %), estómago (29 %) y ovario (21 %). Existe también un incremento de riesgo de cáncer de cérvix (9 %), endometrio (9 %) y pulmón (15-27 %)<sup>(392)</sup>.

Las medidas de prevención actualmente recomendadas en individuos afectados de SPJ incluyen las exploraciones de cribado de colon, estómago, intestino delgado, páncreas, ovario, útero, cérvix y testículos. No existe una recomendación clara acerca del cribado de cáncer de pulmón<sup>(391)</sup>. El cribado debe comenzar en la infancia. Entre el nacimiento y los 8 años de edad se recomienda realizar una búsqueda activa de rasgos fenotípicos de la enfermedad (sobre todo hiperpigmentación cutánea) y la exploración testicular. A la edad de 8 años se recomienda el análisis genético presintomático con el objetivo de reducir la morbilidad asociada a una laparotomía urgente frente a una cirugía electiva secundaria a una obstrucción intestinal (riesgo del 30 % a los 10 años), que constituye la forma más frecuente de presentación. Se recomienda realizar gastroscopia, colonoscopia y cápsula endoscópica basales a los 8 años y repetir las cada 3 años si existen pólipos y a los 18 años si no existen.

Las recomendaciones para el cribado de los tumores ginecológicos incluyen la autoexploración anual desde los 18 años, así como examen pélvico y citología de cérvix. A partir de los 25 años se recomienda incluir mamografía o resonancia magnética mamaria anual. Para el cribado de adenocarcinoma pancreático se recomienda realizar una ecoendoscopia o resonancia magnética desde los 30 años o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven con periodicidad anual (tabla 3).

### 7.3.2. Síndrome de poliposis juvenil

La poliposis juvenil es una enfermedad hereditaria AD con penetrancia variable, con una incidencia de 1 por cada 100.000-160.000 nacimientos<sup>(393, 394)</sup>. La enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos juveniles a lo largo de todo el tracto gastrointestinal: colon y recto (98 %), estómago (14 %) e intestino delgado (7 %). El tamaño de estos pólipos varía entre unos pocos milímetros y más de 3 cm de diámetro. Estas lesiones suelen debutar en la primera década de la vida y los primeros síntomas suelen ocurrir dentro de las 2 primeras décadas (edad media al diagnóstico: 18,5 años). El síntoma de debut más frecuente es la rectorragia con anemia, seguido de diarrea e intususcepción.

Los individuos con síndrome de poliposis juvenil tienen un riesgo incrementado de CCR (incidencia del 17-22 % a los 35 años y del 68 % a los 60 años), de cáncer gástrico (riesgo del 30 % en portadores de mutación en *SMAD4*) y de cáncer duodenal.

Este síndrome ocurre como resultado de mutaciones en los genes *SMAD4* o *BMPRIA* (y en menor grado, *ENG* y *PTEN*)<sup>(395, 396)</sup>. Más del 60 % de los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos anteriormente definidos tienen mutación identificada en *BMPRIA* o *SMAD4*. En un 25 % de los casos se detectan mutaciones *de novo*, sin historia familia previa.

Los individuos afectos deben iniciar el cribado mediante gastroscopia y colonoscopia a edades jóvenes con el objetivo de resear aquellas lesiones de mayor tamaño. La resección quirúrgica está indicada en caso de presencia de múltiples lesiones sintomáticas (tabla 3)<sup>(354)</sup>.

### 7.3.3. Síndrome de Cowden

El síndrome de Cowden es el más frecuente dentro del espectro de entidades asociadas a mutaciones en la línea germinal del gen *PTEN* y está relacionado con el desarrollo de múltiples pólipos de tipo hamartoma, lesiones cutáneas y riesgo incrementado de varios tumores, siendo los más frecuentes: los de mama (25-85 %), tiroides (3-38 %), endometrio (5-28 %), riñón (15-34 %), melanoma (2 %) y el colorrectal (13 %)<sup>(397, 398)</sup>.

Existe una gran heterogeneidad en el espectro de pólipos que pueden desarrollar los individuos afectos de este síndrome, tanto por el número de lesiones como por su histología, pudiendo coexistir hamartomas, pólipos juveniles, ganglioneuromas, adenomas y pólipos inflamatorios.

Las lesiones mucocutáneas suelen ocurrir en la mayoría de los pacientes (lipomas subcutáneos, queratosis acra o palmoplantar y papilomas orales). Es también común la presencia de malformaciones craneales, como macrocefalia o dolicocefalia. Las recomendaciones actuales van dirigidas a la prevención de las neoplasias malignas más frecuentes, que incluyen colon, estómago, intestino delgado, mama, tiroides, endometrio, riñón y melanoma. Las recomendaciones para el cribado y la vigilancia de los diferentes órganos se especifican en la tabla 3.

### 7.3.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en las poliposis hamartomatosas

- En los individuos con pigmentación mucocutánea, > 2 pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers y/o historia familiar, se recomienda determinar la presencia de mutaciones en el gen *STK11*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Las medidas de cribado en el SPJ deben incluir la exploración de los testículos y del tracto gastrointestinal (mediante endoscopia gastroduodenal, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía y la ultrasonografía endoscópica pancreática (o resonancia magnética).

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los pacientes con diagnóstico clínico de poliposis juvenil (5 o más pólipos juveniles en el colon, múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal y/o cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar de síndrome de poliposis juvenil), se recomienda analizar la presencia de mutaciones en los genes implicados, principalmente *SMAD4* y *BMPRIA*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Las medidas de cribado en el síndrome de poliposis juvenil deben incluir colonoscopia y gastroscopia desde los 15 años, cada 2-3 años si no se detectan pólipos y con periodicidad anual en caso contrario. Se sugiere la vigilancia de lesiones vasculares en individuos con mutación en *SMAD4* por riesgo de síndrome de hemorragia-telangiectasia hereditaria.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Los individuos con múltiples hamartomas gastrointestinales o ganglioneuromas deben ser evaluados para descartar un síndrome de Cowden, incluyendo el análisis de mutaciones en el gen *PTEN*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere el cribado de colon, estómago, intestino delgado, tiroides, mama, endometrio, riñón y melanoma en los individuos con síndrome de Cowden.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

## 7.4. Síndrome de poliposis serrada

### 7.4.1. Definición

Los PS del colon constituyen un grupo heterogéneo de lesiones con potencial de transformación a CCR a través de la vía serrada de la carcinogénesis. Este grupo de pólipos engloba 3 subtipos: 1) pólipos hiperplásicos, 2) adenomas o PS sésiles

y 3) adenomas o PS tradicionales. El descubrimiento de estas lesiones ha supuesto un cambio de paradigma en el concepto de la secuencia adenoma-carcinoma, de modo que hasta un 30 % de los tumores se desarrollan por esta vía<sup>(399, 400)</sup>.

El SPS es una condición actualmente definida por criterios clínico-endoscópicos caracterizada por la tendencia al desarrollo de PS múltiples o de gran tamaño, lo que se asocia a un alto riesgo CCR<sup>(401-404)</sup>.

De acuerdo con la OMS (2010), los criterios vigentes para el diagnóstico del SPS son: 1) presencia de 5 o más PS proximales al sigma, al menos 2 de ellos  $\geq 1$  cm; 2) cualquier número de PS en un FPG de un paciente diagnosticado de SPS; y 3) presencia de más de 20 PS distribuidos a lo largo de todo el colon<sup>(405)</sup>. Aunque estos criterios fueron establecidos de un modo arbitrario, han sido de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico y el tratamiento.

A pesar de que el SPS fue descrito hace unas pocas décadas y era considerado una entidad rara, la evidencia más reciente lo sitúa como el síndrome polipósico más frecuente en la actualidad. Así, se diagnostica SPS en 1/151 (0,66 %) y 1/294 (0,33 %) de las personas que se realizan una colonoscopia de cribado tras la detección de un test de sangre oculta en las heces positivo en programas de cribado de CCR poblacional<sup>(406, 407)</sup>.

## 7.4.2. Características clínicas

El SPS se considera una forma de alto riesgo de CCR, aunque la estimación del riesgo oscila desde una incidencia acumulada en 5 años del 70 %, publicado en alguna de las primeras series de pacientes<sup>(408-411)</sup>, y menos del 2 % en los trabajos más actuales, con inclusión de un mayor número de individuos<sup>(412, 413)</sup>.

Se han descrito ciertas características que modifican el riesgo relacionadas con el fenotipo de las lesiones (número de pólipos, tamaño y ciertas características histológicas) y que podrían usarse para estratificar los intervalos de vigilancia endoscópicas recomendados. Sin embargo, hasta que existan estudios prospectivos que confirmen estos hallazgos, las recomendaciones actuales son las mismas para todos los pacientes con SPS.

Actualmente se desconoce la etiología del SPS y se han descrito tanto características que sugieren una predisposición genética como factores ambientales (principalmente el tabaco)<sup>(414)</sup>. La hipótesis actualmente más aceptada es que el SPS sea una enfermedad con una etiología compleja en la que interviene una interacción entre la genética y el ambiente<sup>(408, 415-418)</sup>.

### 7.4.3. Cribado y tratamiento

El manejo de pacientes con SPS incluye la vigilancia endoscópica y la cirugía en determinados casos. Actualmente se recomienda hacer una colonoscopia con periodicidad anual en todos los pacientes con SPS, incluyendo la polipectomía completa de todas las lesiones > 3 mm.

Debido a la dificultad para es diagnóstico endoscópico de los PS, algunos autores recomiendan el empleo de técnicas de contraste como la CrE o el *Narrow Band Imaging* (NBI). Hasta la fecha de su publicación la evidencia disponible en relación con las ventajas del NBI eran escasas e inconsistentes<sup>(419-421)</sup>. Dos estudios recientes llevados a cabo por el grupo EPICOLON aportan datos a favor del uso de la CrE en el diagnóstico de SPS<sup>(422-423)</sup>. Sin embargo, hacen falta estudios que determinen realmente la utilidad de estas técnicas<sup>(419)</sup>.

La mayoría de casos de SPS pueden ser controlados mediante vigilancia endoscópica. En el caso de multiplicidad de las lesiones, la irreseccabilidad de pólipos de gran tamaño o la aparición de CCR, se recomienda el manejo quirúrgico.

No existen estudios que comparen el resultado de diferentes técnicas quirúrgicas en el tratamiento del SPS. La colectomía total con anastomosis ileorrectal es la técnica de elección en pacientes con poliposis florida y recidivante, mientras que la colectomía segmentaria podría estar indicada en casos con enfermedad menos florida. Tras la colectomía, se recomienda continuar la vigilancia del segmento colorrectal remanente con periodicidad anual. Ante la falta de evidencia, es fundamental la valoración multidisciplinar teniendo en cuenta tanto la enfermedad colónica como las características (edad, comorbilidad) del paciente, así como su opinión tras haber sido correctamente informado.

No se ha demostrado que el SPS se asocie a afectación neoplásica gastroduodenal o neoplasias extracolónicas, por lo que el cribado fuera de estas localizaciones no está justificado<sup>(354)</sup>.

### 7.4.4. Cribado en familiares de pacientes con síndrome de poliposis serrada

Al haberse observado un incremento de riesgo de CCR y un discreto aumento del riesgo de SPS en FPG de pacientes con SPS, se recomienda el cribado mediante colonoscopia en los FPG a partir de los 40 años o 10 años antes del diagnóstico de SPS o de CCR en el familiar afecto más joven y colonoscopias de vigilancia cada 5 años, modificando dichos intervalos en caso de la detección de pólipos<sup>(424)</sup>.

### 7.4.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en el síndrome de poliposis serrada

- En los individuos con diagnóstico de SPS (5 o más PS proximales al sigma, al menos 2 de ellos de un tamaño  $\geq 1$  cm; cualquier número de PS en un FPG de un paciente diagnosticado de SPS; o presencia de más de 20 PS distribuidos a lo largo de todo el colon), se recomienda la realización de una colonoscopia (a valorar técnicas de contraste) cada 1-3 años y resección endoscópica de las lesiones visualizadas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se recomienda la realización de una colectomía (total o segmentaria) ante la detección de CCR o la imposibilidad para controlar endoscópicamente las lesiones serradas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Tras la cirugía, se recomienda la vigilancia endoscópica posquirúrgica con una periodicidad anual.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los FPG de individuos con SPS, se sugiere iniciar el cribado mediante colonoscopia completa a los 40 años de edad o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.



# CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

# 8

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué estrategia diagnóstica es más eficaz para la identificación del síndrome de Lynch? ¿Y más costeefectiva?
- ¿Qué estrategias reducen el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con síndrome de Lynch?
- ¿Qué estrategias reducen el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con síndrome de Lynch-*like*?
- ¿Qué estrategias reducen el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) familiar tipo X?

El CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) se refiere primordialmente al síndrome de Lynch, aunque actualmente existen en la práctica clínica otras dos entidades de interés: el síndrome de Lynch-*like* y el CCR familiar tipo X. Así, este capítulo se dedicará principalmente al síndrome de Lynch, reservando los últimos dos apartados para explicar brevemente las otras entidades.

## 8.1. Concepto y variantes del síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es una entidad con herencia autosómica dominante que predispone al desarrollo de diferentes tipos de tumor. Actualmente, el síndrome de Lynch es la forma más frecuente de CCR hereditario, representando el 1-3 % de todos los CCR<sup>(425)</sup>. Está causado por la presencia de una mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*), un sistema clave para mantener la integridad del ADN durante la replicación celular. Recientemente se han asociado las deleciones en el extremo 3' del gen *EPCAM* con el síndrome de Lynch al producir un

silenciamiento epigenético del promotor del gen *MSH2*<sup>(426)</sup>. Los portadores de mutaciones en los genes reparadores del ADN presentan un riesgo del 60-80 % de desarrollar CCR a lo largo de su vida.

El síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo precoz de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, carcinogénesis acelerada y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas. Además de CCR, existe un aumento de riesgo principalmente de cáncer de endometrio, que en las mujeres es el segundo cáncer más frecuente, con un riesgo estimado a lo largo de la vida del 40-60 %; también presentan mayor riesgo de cáncer de estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado<sup>(427, 428)</sup>. Con menor frecuencia pueden presentar tumores cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de *síndrome de Turcot* y *síndrome de Muir-Torre*, respectivamente, y constituyen variantes del síndrome de Lynch<sup>(348)</sup>. Desde un punto de vista anatomopatológico, el CCR se caracteriza por localizarse preferentemente en el colon proximal, poseer una histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like<sup>(429)</sup>.

## 8.2. Diagnóstico de síndrome de Lynch

Supone un reto en la práctica clínica porque, a diferencia de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), no presenta unas características fenotípicas específicas<sup>(430)</sup>. La sospecha clínica del síndrome se establece basándose en la historia personal y familiar (la cual muchas veces no es informativa por el desconocimiento de antecedentes por parte del paciente o por el tamaño reducido de las familias). El diagnóstico de certeza del síndrome de Lynch requiere la identificación de la mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM*). Sin embargo, hoy en día no se realiza análisis genético a todos los pacientes que han presentado un CCR.

En general, el diagnóstico del síndrome de Lynch está basado en un análisis molecular a nivel tumoral y posteriormente la confirmación diagnóstica con un análisis genético en la línea germinal, siendo esta una estrategia efectiva para facilitar la identificación de pacientes con síndrome de Lynch<sup>(431)</sup>. De hecho, el síndrome de Lynch tiene dos marcadores fenotípicos<sup>(314)</sup> que pueden ser detectados mediante estudios moleculares en el seno del tumor<sup>(432)</sup>. La alteración

del sistema de reparación del ADN tiene como consecuencia la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma (fenómeno denominado *inestabilidad de microsatélites*<sup>(314)</sup> [IMS]) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado, detectable por inmunohistoquímica. Dichas circunstancias apoyan la conveniencia de realizar alguno de estos estudios moleculares como procedimiento de selección previo de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el síndrome de Lynch, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético<sup>(314, 433)</sup>. La elección de uno u otro debe basarse en la disponibilidad del centro ya que ambos han demostrado una eficacia equivalente<sup>(432, 434)</sup>. La inmunohistoquímica posee, no obstante, la ventaja de dirigir el análisis genético al gen que codifica para la proteína no expresada. En la tabla 1 se especifica la interpretación de los diferentes patrones de pérdida de expresión proteica a nivel tumoral.

**Tabla 1** PATRONES DE EXPRESIÓN PROTEICA POR INMUNOHISTOQUÍMICA DEL SISTEMA DE REPARACIÓN DEL ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO

Patrón inmunohistoquímico en el CCR	Sospecha de mutación germinal
Pérdida de expresión de <i>MLH1/PMS2</i>	<i>MLH1</i>
Pérdida de expresión de <i>MSH2/MSH6</i>	<i>MSH2</i>
Pérdida de expresión de <i>MSH6</i>	<i>MSH6</i>
Pérdida de expresión de <i>PMS2</i>	<i>PMS2</i>
Expresión normal de las 4 proteínas	No sospecha de mutación

CCR: cáncer colorrectal.

Elaboración propia de los autores.

Específicamente en el caso de pérdida de expresión proteica de *MLH1* y *PMS2* hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos (75-80 %) esta pérdida de expresión de la proteína y la IMS son secundarias a la hipermetilación del promotor de *MLH1* sin que exista una mutación germinal y, por tanto, no se trata de un síndrome de Lynch. Para diferenciar estas dos situaciones, la determinación de mutaciones somáticas en el gen *BRAF* (*V600E*) ha demostrado ser de utilidad, ya que la presencia de mutación somática en este gen se asocia a los tumores con hipermetilación de *MLH1* y no está presente en los tumores en el contexto de un síndrome de Lynch<sup>(435-437)</sup>. De igual modo, se ha propuesto el análisis directo del estado de metilación del promotor de *MLH1* para diferenciar los dos tipos de tumores con IMS<sup>(438)</sup>, siendo la determinación de *BRAF* una técnica más sensible para descartar el síndrome de Lynch<sup>(439)</sup>.

En aquellos pacientes con IMS o alteración de inmunohistoquímica para alguna de las proteínas reparadoras del ADN (habiendo descartado hipermetilación de *MLH1*), debe investigarse la presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN<sup>(433)</sup> (algoritmo 4).

En la práctica clínica, si no existe una alta sospecha, la mayoría de casos pasan desapercibidos, lo que conlleva la ausencia de aplicación de medidas preventivas en los portadores de mutación y una mayor mortalidad asociada. En este sentido, se han sugerido varios criterios clínicos para la identificación de los pacientes con CCR que deben someterse a un estudio genético germinal. Fundamentalmente se han propuesto dos enfoques: un examen molecular universal mediante el análisis de IMS y/o inmunohistoquímica en todo paciente con CCR o una estrategia más selectiva basándose en criterios clínicos para seleccionar a aquellos pacientes que deben someterse a pruebas moleculares<sup>(440-442)</sup>. En la tabla 2 se muestran los diferentes criterios diagnósticos.

Hasta hace pocos años, los criterios revisados de Bethesda eran los más utilizados para seleccionar a los pacientes para realizar el cribado molecular del síndrome de Lynch, pero su complejidad era un obstáculo en la práctica clínica, por lo que posteriormente se propusieron los criterios de Jerusalén (análisis tumoral en todo paciente diagnosticado < 70 años). Sin embargo, recientemente se han publicado diversos estudios<sup>(434, 443-445)</sup> evaluando la rentabilidad diagnóstica de la estrategia universal, observando que es superior a los criterios de Bethesda (12-28 % más de casos identificados con la estrategia universal) y a los criterios de Jerusalén (15 % más de casos diagnosticados con la estrategia universal), así como su costeeffectividad como cribado diagnóstico de síndrome de Lynch<sup>(446, 447)</sup>. Recientemente en la guía inglesa National Institute for health and Care Excellence (NICE) sobre las estrategias diagnósticas del síndrome de Lynch se realizó una comparativa de costeeffectividad de diferentes estudios publicados, concluyendo que en las estrategias dirigidas no hay una clara diferencia; sin embargo, se confirmó la mayor costeeffectividad de la estrategia universal, siendo los parámetros de eficacia de la colonoscopia, el número de familiares y la prevalencia del síndrome las variables que tuvieron mayor efecto sobre la rentabilidad de las estrategias evaluadas<sup>(448)</sup>.

De forma paralela al desarrollo de criterios clínicos, en los últimos años se han establecido diferentes modelos matemáticos, cuyo objetivo es facilitar la identificación de pacientes con síndrome de Lynch mediante la predicción del riesgo de ser portador de una mutación en alguno de los genes reparadores del ADN basándose en la historia personal y familiar de cáncer. Los principales modelos

actualmente son MMRpro, MMRpredict y PREMM<sub>1,2,6</sub><sup>(449-451)</sup>. Dichos modelos tienen una especial utilidad cuando las pruebas tumorales no están disponibles. Por ejemplo, en familias con sospecha de síndrome de Lynch pero sin tejido tumoral, el análisis genético germinal directo en individuos con un riesgo calculado > 5 % en el modelo PREMM<sub>1,2,6</sub><sup>(452, 453)</sup> es una estrategia costeefectiva.

**Tabla 2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE LYNCH**

**Criterios de Ámsterdam I<sup>(454)</sup>**

Mínimo 3 individuos con CCR:

1. Uno de los afectos es FPG de los otros 2.
2. Mínimo 2 generaciones consecutivas afectas.
3. Mínimo 1 caso diagnosticado antes de los 50 años.
4. Exclusión del diagnóstico de PAF.
5. Confirmación histológica de las neoplasias.

**Criterios de Ámsterdam II<sup>(455)</sup>**

Mínimo 3 individuos con CCR o tumor asociado a Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, glioblastoma, adenomas sebáceos, queratoacantomas e intestino delgado):

1. Uno de los afectos es FPG de los otros 2.
2. Mínimo 2 generaciones consecutivas afectas.
3. Mínimo 1 caso diagnosticado antes de los 50 años.
4. Exclusión del diagnóstico de PAF.
5. Confirmación histológica de las neoplasias.

**Criterios revisados de Bethesda<sup>(456)</sup>**

1. Paciente con CCR diagnosticado ≤ 50 años.
2. CCR sincrónico o metacrónico u otro tumor asociado a Lynch\*, independientemente de la edad del diagnóstico.
3. Paciente con CCR con histología de tumor con IMS diagnosticado antes de los 60 años.
4. Paciente con CCR con 1 o más FPG con un tumor asociado a Lynch\* diagnosticado ≤ 50 años.
5. Paciente con CCR con 2 o más FPG o FSG con un tumor asociado a Lynch\*, independientemente de la edad.

\* Tumores asociados a Lynch: CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral (glioblastoma), adenomas sebáceos, queratoacantomas e intestino delgado.

**Recomendaciones de Jerusalén<sup>(457)</sup>**

Análisis molecular tumoral (IMS y/o inmunohistoquímica) en todo CCR diagnosticado ≤ 70 años de edad.

**Estrategia universal<sup>(434, 445)</sup>**

Análisis molecular tumoral (IMS y/o inmunohistoquímica) en todo CCR independientemente de la edad.

CCR: cáncer colorrectal; FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado; IMS: inestabilidad de microsatélites; PAF: poliposis adenomatosa familiar.

### 8.3. Análisis genético en el síndrome de Lynch

La presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN confirma el diagnóstico de síndrome de Lynch y, consecuentemente, permite su aplicación en el cribado del mismo<sup>(314)</sup>. El estudio genético se realiza con una extracción de sangre periférica y el análisis incluye la secuenciación de todo el gen para detectar mutaciones puntuales, así como inserciones o deleciones de pequeño tamaño, y el análisis mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) para la detección de grandes deleciones<sup>(458)</sup>. Hasta la actualidad se conocen más de 300 mutaciones germinales, estando la mayoría localizadas en los genes *MLH1* y *MSH2*<sup>(320, 459-462)</sup>. A diferencia de lo que ocurre en la PAF, no existe una clara correlación genotipo-fenotipo, pero parece existir una correlación en el riesgo de CCR, de modo que el riesgo es más elevado en los portadores de mutaciones en *MLH1* o *MSH2* en comparación con *MSH6* o *PMS2*<sup>(459, 463-465)</sup>. La penetrancia de las mutaciones en los genes *MSH2* y *MLH1* en relación con el desarrollo de CCR es superior al 80 % y varios estudios sugieren que las familias con mutaciones en el gen *MSH2* son más proclives al desarrollo de neoplasias extracolónicas (especialmente en el tracto urinario)<sup>(464, 466, 467)</sup>.

El análisis germinal de los genes reparadores del ADN permite el diagnóstico presintomático de los familiares en riesgo. Este análisis posibilita la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones. Por ello, el análisis genético debe ofrecerse a los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes (algoritmo 4). La identificación de los individuos portadores de mutaciones mediante análisis genético permite optimizar la relación costeefectividad del cribado de síndrome de Lynch, especialmente si se tienen en cuenta los familiares más cercanos (hijos y hermanos) de los pacientes afectados<sup>(468)</sup>.

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados<sup>(469)</sup>. La existencia de registros favorece la optimización del manejo de estos pacientes, aunque no se ha estudiado si ello conlleva una disminución de la prevalencia de CCR o una mejoría de su pronóstico. Todo ello apoya la importancia de disponer de unidades especializadas en el CCR hereditario en las que un equipo multidisciplinar lleve a cabo adecuada identificación, consejo genético, soporte psicológico, seguimiento y tratamiento del síndrome de Lynch. El análisis genético debe efectuarse en el contexto del consejo genético y siempre previa obtención del consentimiento informado por escrito<sup>(470)</sup>.

### 8.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el análisis genético en el síndrome de Lynch

- Recomendamos remitir a unidades de consejo genético o consultas de alto riesgo a aquellos individuos con sospecha o diagnóstico de síndrome de Lynch.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Recomendamos testar los tumores de todos los pacientes con CCR mediante inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras o IMS para identificar a aquellos candidatos al análisis de mutaciones germinales del síndrome de Lynch.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Recomendamos determinar la presencia de mutaciones en *BRAF* o hipermetilación del promotor de *MLH1* en los tumores con ausencia de expresión de *MLH1*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda efectuar el análisis germinal de mutaciones de los genes reparadores del ADN, cuando se demuestre IMS o pérdida de expresión proteica (en ausencia de hipermetilación de *MLH1*).

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere efectuar el análisis germinal de mutaciones de los genes reparadores del ADN en los individuos con historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch sin acceso a estudio molecular si la probabilidad de detectar una mutación en los genes reparadores en los modelos predictivos es superior al 5 %.

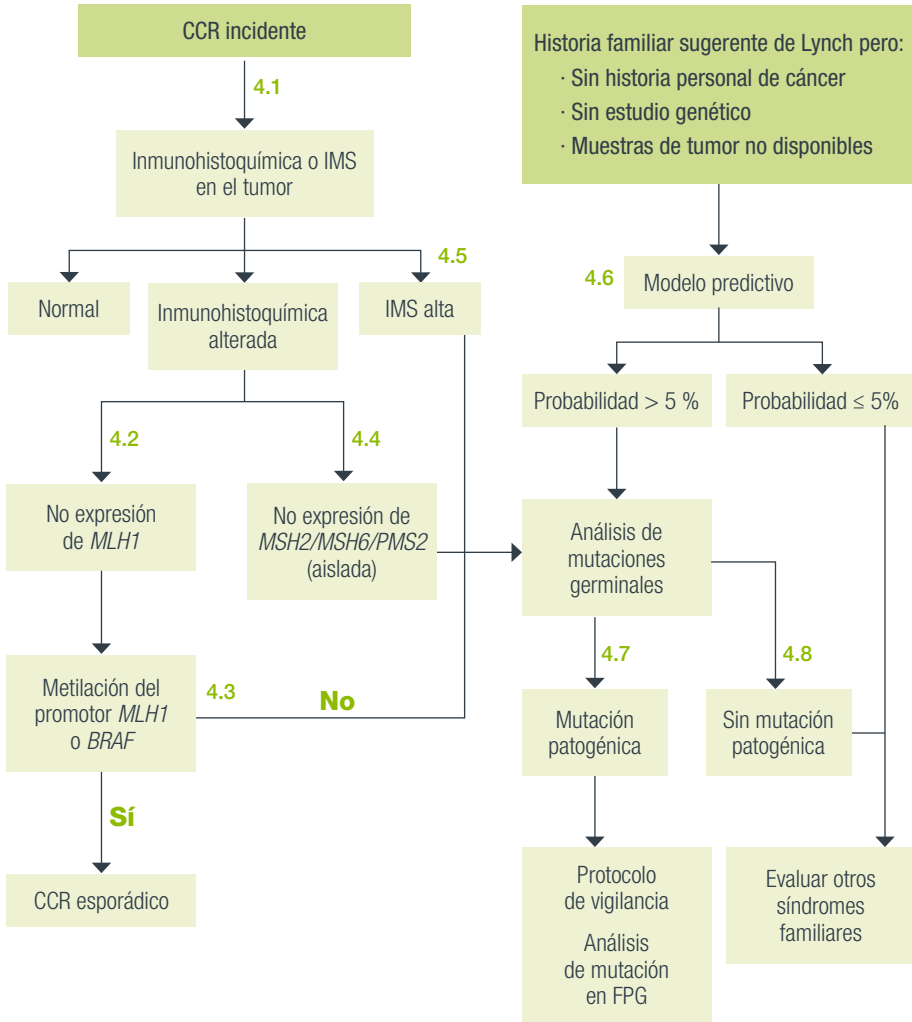
Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Recomendamos ofrecer el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN a los FPG (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 8.3.2. Estrategia diagnóstica del síndrome de Lynch (algoritmo 4)

ALGORITMO 4 ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DEL SÍNDROME DE LYNCH



CCR: cáncer colorrectal; FPG: familiar de primer grado; IMS: inestabilidad de microsatélites.  
Elaboración propia de los autores.

**4.1.** Se realizará análisis molecular en todos los CCR incidentes mediante el análisis de la expresión de las proteínas reparadoras en la inmunohistoquímica o la presencia de IMS.

- 4.2. En los pacientes con CCR con ausencia de expresión de *MLH1*, se analizará si la mutación V600 de BRAF está presente o existe metilación del promotor *MLH1*.
- 4.3. Se realizará análisis de mutaciones germinales en los pacientes con ausencia de expresión de *MLH1*, sin mutación en BRAF y sin metilación del promotor.
- 4.4. Se debe determinar la presencia de mutaciones germinales en los pacientes con ausencia de expresión de *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* (aislada).
- 4.5. Se debe determinar la presencia de mutaciones germinales en los pacientes con IMS.
- 4.6. En los pacientes con historia familiar sugerente de síndrome de Lynch pero sin historia personal de CCR, sin estudio genético y sin muestra tumoral disponible, se recomendará el uso de modelos predictivos. Si el riesgo de detección de mutación germinal es superior al 5 %, se recomienda realizar el análisis de mutaciones germinales en los genes reparadores.
- 4.7. Si se detecta una mutación patogénica en los genes reparadores, se establecerán estrategias de cribado de neoplasias asociadas al síndrome de Lynch y se recomendará realizar el análisis en los FPG.
- 4.8. En los pacientes sin mutaciones patogénicas en los genes reparadores se valorará, en función de la historia familiar y personal, el análisis de otras predisposiciones al CCR.

#### 8.4. Cribado de cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch

El cribado de CCR en el síndrome de Lynch es eficaz y va dirigido a la identificación y resección de pólipos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales de su desarrollo<sup>(324)</sup>. Un ensayo clínico no aleatorizado en individuos pertenecientes a familias con síndrome de Lynch con seguimiento a 15 años muestra que el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asocia con una disminución del 62 % en la incidencia de CCR ( $p = 0,02$ ) y del 66 % en la mortalidad global ( $p = 0,003$ ) en relación con la no realización de cribado<sup>(471)</sup>.

Recientemente, un estudio prospectivo observacional del registro nacional danés de CCHNP<sup>(472)</sup> con seguimiento de 24 años con realización de colonoscopia cada 2 años en los pacientes con síndrome de Lynch mostró una incidencia de

CCR del 2 % durante dicho seguimiento bienal. Asimismo, también otros estudios han descrito la aparición de CCR a los 2 o 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa<sup>(471, 473, 474)</sup>. Esta circunstancia, junto con el hecho de que la progresión desde adenoma hasta carcinoma es más rápida en el síndrome de Lynch que en los tumores esporádicos<sup>(475)</sup>, justificaría un intervalo más corto (1 o 2 años) entre exploraciones<sup>(476-478)</sup>. Asimismo, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad de diagnóstico de CCR en el familiar afecto más joven, escogiendo la opción que primero ocurra<sup>(453, 470, 479)</sup>.

Con el fin de optimizar el desempeño de la vigilancia de la colonoscopia en pacientes con síndrome de Lynch, se han evaluado nuevas técnicas endoscópicas en los últimos años<sup>(480, 481)</sup>. Sin embargo, los resultados de estas investigaciones no son concluyentes y, por lo tanto, su papel aún no está establecido. La cromoendoscopia (CrE) es una de las técnicas más prometedoras. Un estudio multicéntrico randomizado<sup>(482)</sup> comparó la colonoscopia estándar con la misma colonoscopia seguida de CrE en 78 pacientes con síndrome de Lynch y se observó un incremento en la tasa de detección de adenomas con la estrategia combinada (41 frente al 23 %,  $p < 0,001$ ); sin embargo todavía se necesitan más ensayos aleatorios controlados que confirmen la conveniencia de utilizar estas nuevas herramientas. Existen evidencias de que el cribado endoscópico de los individuos en riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch es efectivo y menos costoso que el no efectuar cribado<sup>(483)</sup>.

### 8.5. Cribado de neoplasias extracolónicas en el síndrome de Lynch

En cuanto a la incidencia de las neoplasias extracolónicas asociadas al síndrome de Lynch, como se mencionó anteriormente, el cáncer de endometrio es el más frecuente (riesgo de 15-60 %), seguido de: gástrico (6-13 %), ovario (3-22 %), tracto urinario (0,2-25 %), intestino delgado (1-12 %), cerebro (1,2-3,7 %), tracto biliar (0,02-4 %) y páncreas (1-3,7 %)<sup>(427, 470, 484)</sup>. Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares en riesgo presentan un riesgo incrementado de presentar una neoplasia extracolónica, lo que podría justificar el cribado<sup>(485)</sup>. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el CCR, no está demostrada la eficacia de estas estrategias<sup>(486-489)</sup>. A pesar de ello, se asume que el potencial beneficio aumenta en aquellas familias en las que existe una mayor agregación de una determinada neoplasia extracolónica<sup>(490)</sup>. La neoplasia

extracolónica más frecuente es la de endometrio<sup>(463, 491, 492)</sup>, para la cual se recomienda un cribado con ultrasonografía transvaginal y/o aspirado/biopsia endometrial con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad<sup>(354, 486-489)</sup>. En cuanto al resto de neoplasias asociadas al síndrome de Lynch, no existen estudios que hayan evaluado la precisión diagnóstica o el efecto sobre la incidencia y/o mortalidad de dichos tumores y el beneficio debería ser limitado dada la baja prevalencia de los mismos<sup>(354)</sup>.

### 8.5.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cribado en el síndrome de Lynch

- Se recomienda realizar cribado periódico con colonoscopia en los individuos con síndrome de Lynch.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere iniciar el cribado endoscópico a los 20-25 años con una frecuencia anual o bienal.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere realizar cribado de neoplasias ginecológicas a las mujeres con síndrome de Lynch mediante ultrasonografía transvaginal y/o aspirado/biopsia endometrial con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere la determinación y erradicación de *Helicobacter pylori* en individuos con síndrome de Lynch. Se sugiere realizar vigilancia endoscópica cada 1-3 años del cáncer gástrico en familias con alta agregación de cáncer gástrico a partir de los 30-35 años.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere realizar estrategias de vigilancia más intensivas que las recomendadas a la población general en otros tumores (mama, próstata, urológicos, páncreas) solo si existe una agregación familiar.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 8.6. Tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

Basándose en estudios prospectivos recientes en donde los pacientes con síndrome de Lynch presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos (hasta un 40 %) <sup>(324, 493, 494)</sup>, la conocida progresión más rápida desde adenoma hasta carcinoma <sup>(462)</sup>, la calidad de vida similar entre colectomía extensa y limitada y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente <sup>(495)</sup>, cada vez más se recomienda la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía total) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales <sup>(496, 497)</sup>. La edad, la presencia de comorbilidad, la opinión del paciente, así como la localización del tumor, son factores a tener en cuenta en la decisión terapéutica. En cuanto a la colectomía profiláctica no existen datos a favor, por lo que actualmente no se recomienda.

Respecto a la neoplasia endometrial, el tratamiento habitual en mujeres afectas de síndrome de Lynch que desarrollan un carcinoma de endometrio consiste en la histerectomía y ooforectomía bilateral <sup>(485)</sup>. En mujeres con síndrome de Lynch se puede considerar la realización de cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico (histerectomía y ooforectomía bilateral) en las que se hayan cumplido los deseos reproductivos <sup>(498)</sup>. Asimismo, la cirugía profiláctica en este contexto ha demostrado ser costefectiva <sup>(499)</sup>.

### 8.6.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el tratamiento quirúrgico en el síndrome de Lynch

- En pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch que desarrollan un CCR se recomienda realizar una resección extensa (preferiblemente colectomía con anastomosis ileorrectal) como prevención de neoplasias metacrónicas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En mujeres portadoras de mutaciones en los genes responsables del síndrome de Lynch se debe ofrecer la realización de cirugía reductora del riesgo de cáncer ginecológico mediante histerectomía y ooforectomía bilateral a los 40-45 años una vez completada la historia reproductiva.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 8.7. Vigilancia posresección colorrectal en el síndrome de Lynch

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia colorrectal a los 10 años en los pacientes sometidos a colectomía segmentaria y colectomía total es del 16 y 3 %, respectivamente<sup>(500)</sup>. Por otra parte, el riesgo de desarrollar un carcinoma de recto en los pacientes en los que se ha preservado este segmento es del 12 % tras un período de seguimiento de 12 años<sup>(501)</sup>. Este elevado riesgo de lesiones metacrónicas justifica la vigilancia endoscópica tras la cirugía<sup>(463,501)</sup>.

### 8.7.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la vigilancia posresección colorrectal en el síndrome de Lynch

- Se recomienda realizar seguimiento endoscópico tras la resección del CCR con una periodicidad de 1-3 años en función de la edad del paciente, la existencia de patología asociada y el tipo de resección efectuada.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

## 8.8. Quimioprevención en el síndrome de Lynch

Varios estudios han demostrado la eficacia del ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la disminución del riesgo de CCR en pacientes con síndrome de Lynch. El ensayo CAPP2<sup>(502)</sup>, que incluyó a más de 800 pacientes con síndrome de Lynch que fueron asignados al azar a recibir 600 mg de AAS diariamente o placebo, demostró que aquellos que recibieron AAS durante más de 2 años tenían una menor incidencia de CCR a los 5 años (con un análisis por protocolo, AAS frente a placebo, la HR fue de 0,41; IC 95 %: 0,19-0,86). Un análisis por intención de tratar incluyendo todos los tipos de neoplasias reveló también un efecto protector del AAS frente al placebo (HR: 0,65; IC 95 %: 0,42-1). Durante el período de intervención no se observaron diferencias en términos de efectos adversos. Este estudio sugiere un escenario prometedora para la quimioprofilaxis en el síndrome de Lynch, pero todavía es necesario establecer la dosis más adecuada y la duración del tratamiento (actualmente en evaluación en el ensayo CAPP3).

### 8.8.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la quimioprevención en el síndrome de Lynch

- Se puede considerar la quimioprevención con AAS de forma individual tras la discusión con el paciente de riesgos, beneficios e incertidumbres.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

### 8.9. Síndrome de Lynch-like

Esta situación clínica se asemeja al síndrome de Lynch, ya que los pacientes presentan tumores con IMS y/o pérdida de expresión proteica sin metilación de *MLH1* y con *BRAF* no mutado pero en los que no se ha encontrado mutación germinal en los genes reparadores del ADN, por lo cual no es posible confirmar el componente hereditario y tampoco se puede realizar el estudio presintomático en los familiares<sup>(503)</sup>.

Con el cribado molecular universal del síndrome de Lynch mediante estudio del tumor, esta nueva entidad es cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica. La etiología de esta entidad no está clara, por lo que hay diferentes explicaciones potenciales:

- Mutaciones germinales en el sistema de reparación del ADN no identificadas. Por ejemplo, mutaciones *EPCAM*, mutaciones en regiones promotoras o intrónicas, variantes consideradas de significado incierto, epimutaciones, etc.
- Mutaciones germinales en otros genes no relacionados hasta el momento o solapamiento con otros síndromes hereditarios. Se ha reportado que alrededor del 1-3 % de los casos de síndrome de Lynch-like son secundarios a mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*; así mismo también se han asociado mutaciones germinales en *POLE*, *POLD1*, *SETD2* o *FAN1* como causantes de dicho síndrome.
- Mutaciones somáticas esporádicas. Estudios recientes sugieren que esta última opción puede justificar hasta el 50-60 % de los casos<sup>(504)</sup>.

Así, la estrategia diagnóstica en este síndrome no está bien establecida y a día de hoy no hay un consenso ni suficiente evidencia científica para establecer una recomendación fuerte. Basándose en la evidencia actual, el diagnóstico irá encaminado a excluir mutaciones germinales en otros genes (por medio del

uso de paneles multigén), así como al estudio somático de los genes reparadores y otros genes.

El riesgo de CCR en estas familias parece ser menor que en los pacientes con síndrome de Lynch pero mayor que en los pacientes con CCR esporádico. De acuerdo con un estudio del grupo EPICOLON<sup>(505)</sup>, la tasa de incidencia estandarizada para CCR es menor en el síndrome Lynch-like que en el síndrome de Lynch (2,12 y 6,04, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Sin embargo el riesgo de neoplasias extracolónicas no es tan evidente. Actualmente, y dada la heterogeneidad del síndrome de Lynch-like, la recomendación de seguimiento se individualiza basándose en la historia personal y familiar.

### 8.9.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el síndrome de Lynch-like

- Se sugiere realizar el análisis de mutaciones somáticas de los genes reparadores y de paneles multigén para excluir mutaciones germinales en otros genes en los pacientes con síndrome de Lynch-like.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se recomienda individualizar las estrategias de vigilancia en las familias con síndrome de Lynch-like basándose en la historia personal y en la agregación familiar.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

### 8.10. Cáncer colorrectal familiar tipo X

Un subgrupo de pacientes que cumplen los criterios de Ámsterdam (tabla 2) no presenta evidencia de alteración del sistema de reparación del ADN (es decir, el tumor no muestra IMS ni pérdida de expresión de las proteínas reparadoras y no se detecta mutación germinal en los genes reparadores del ADN)<sup>(506)</sup>. Este subgrupo de pacientes se considera actualmente una entidad diferenciada del síndrome de Lynch, habiéndose propuesto la denominación de *CCR familiar* tipo X<sup>(506)</sup>. Se desconoce su etiología, aunque estudios recientes sugieren una etiología heterogénea y en algunos casos se han asociado determinadas mutaciones germinales, tales como *BMPRIA* (asociado a la poliposis juvenil), *RPS20*, *SEMA4A*, *WIFI* y *HNRNPA0*<sup>(507-510)</sup>.

En los individuos pertenecientes a familias afectas de CCR familiar tipo X, el riesgo de desarrollar CCR es menor al observado en el síndrome de Lynch y no existe un riesgo incrementado de neoplasias extracolónicas<sup>(506, 511)</sup>. Basándose en el reciente estudio del registro danés de CCHNP con seguimiento de 24 años que incluye a 189 familias con CCR familiar tipo X bajo vigilancia endoscópica cada 2 años, la incidencia de CCR en el seguimiento fue del 0,4 %<sup>(472)</sup>. Por ello, se ha sugerido que la periodicidad del seguimiento endoscópico de estos individuos no debería ser tan estricta como en el síndrome de Lynch, pudiendo alargar el intervalo entre colonoscopias (cada 5 años), mientras que no sería necesario realizar cribado de neoplasias extracolónicas<sup>(506)</sup>.

### 8.10.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el cáncer colorrectal familiar tipo X

- En los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X se sugiere ofrecer cribado endoscópico cada 3-5 años a partir de los 35 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- No se recomienda realizar cribado de neoplasias extracolónicas en los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

## CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

### PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cuál es el riesgo de cáncer colorrectal (CCR) de un individuo en función de su historia familiar de CCR?
- ¿Cuál es el riesgo de neoplasia colorrectal avanzada (NCA) de un individuo en función de su historia familiar de CCR?
- ¿Qué prueba de cribado es la más eficaz para detectar neoplasia avanzada en la población de riesgo familiar (familiar de primer grado [FPG] sin alteración genética)?
- ¿El cribado con colonoscopia en la población de riesgo familiar reduce la incidencia/mortalidad de CCR respecto al cribado poblacional basado en el test de sangre oculta en las heces (SOH)?
- ¿Cuál debe ser el seguimiento pospolipectomía en la población de riesgo familiar?

### 9.1. Introducción

Los FPG de pacientes con CCR tienen un mayor riesgo de padecer esta neoplasia que la población sin antecedentes familiares de la enfermedad. Este riesgo es variable en función de parentesco, edad del caso índice al diagnóstico, número de personas afectas en la familia y sexo<sup>(512-514)</sup>. En consecuencia, la mayoría de guías de práctica clínica (GPC) recomiendan realizar 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<sup>(515-518)</sup>, por lo que estos individuos son excluidos de los programas poblacionales de cribado basados en el test de SOH. Sin embargo, esta recomendación tiene un carácter empírico y se fundamenta en estudios retrospectivos, con numerosas limitaciones metodológicas, que analizan más la eficacia para detectar CCR o adenoma avanzado que el posible beneficio de la estrategia para reducir la incidencia de la enfermedad o la mortalidad por CCR<sup>(519-523)</sup>. Por

lo tanto, el cribado en FPG de pacientes con CCR tiene actualmente un carácter oportunista y depende de la identificación de los mismos por los facultativos de atención primaria (AP) o atención especializada (AE) o de la propia iniciativa de los FPG de pacientes con CCR. Sin embargo, esta estrategia resulta poco eficiente y se asocia con un bajo cumplimiento. Dos estudios españoles revelaron que entre el 38 y 42 % de la población de riesgo familiar se realiza colonoscopia de cribado, por lo que una mayoría de FPG de pacientes con CCR no reciben cribado alguno en la actualidad<sup>(524, 525)</sup>.

Por otra parte, no existen datos demostrando que la historia natural y el pronóstico del CCR familiar no sindrómico y del CCR esporádico sean diferentes. Por el contrario, estudios prospectivos sugieren que el pronóstico y la prevalencia de NCA (CCR o adenoma avanzado) en la mayoría de FPG de pacientes con CCR (aquellos con 1 caso índice afecto) son similares a los de la población de riesgo medio<sup>(183, 526)</sup>. Basándose en ello, la incorporación de los FPG con un caso índice afecto a los programas poblacionales con test de SOH podría mejorar la adherencia al cribado en esta población, evitando los riesgos derivados por la realización de colonoscopias innecesarias y permitiendo una mejor optimización de los recursos existentes.

En el presente capítulo se revisa la evidencia científica relacionada con el riesgo de NCA y el pronóstico del CCR familiar no sindrómico y se proponen nuevas recomendaciones para el cribado de CCR en dicha población.

## **9.2. Riesgo de cáncer colorrectal en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal**

Los pacientes con CCR a menudo presentan antecedentes familiares de CCR, habitualmente sin llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias (poliposis colorrectales y síndrome de Lynch)<sup>(527)</sup>. El CCR familiar no sindrómico comparte factores de riesgo genético no identificados y ambientales entre los miembros de una misma familia. Varios estudios han evaluado el riesgo de este grupo respecto a la población general o un grupo control (anexo 3).

Existen 3 metaanálisis que estiman el riesgo de CCR de un individuo en relación con la historia familiar de cáncer a partir de estudios de casos y controles y cohortes retrospectivas<sup>(512-514)</sup>. El número de familiares afectados, el grado de parentesco, la edad de diagnóstico del CCR en los familiares afectados y la localización son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios. En la

tabla 1 se presenta una síntesis de los resultados de los 3 metaanálisis<sup>(512-514)</sup>. Los resultados globales son similares.

**Tabla  
1**

**RIESGO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANZA DE CÁNCER COLORRECTAL EN FUNCIÓN DE LA HISTORIA FAMILIAR. ADAPTADO DE LOS METAANÁLISIS DE BUTTERWORTH<sup>(513)</sup>, BAGLIETTO<sup>(514)</sup> Y JOHNS<sup>(512)</sup>**

Variables	Butterworth	Baglietto	Johns
1 FPG afecto de CCR	1,85 (1,54-2,22)	2,03 (1,66-2,49)	
1 o más FPG afectados de CCR	2,24 (2,06-2,43)	2,26 (1,86-2,73)	2,25 (2-2,53)
1 o más progenitores afectados de CCR	2,07 (1,83-2,34)	2,15 (1,74-2,65)	
1 o más hermanos afectados de CCR	2,79 (2,36-3,29)	2,52 (2,01-3,15)	
2 o más FPG afectados de CCR	3,97 (2,60-6,06)	3,95 (2,49-6,26)	4,25 (3,01-6,02)
3 o más FPG afectados de CCR	8,52 (5,85-12,41)	-	
1 o más FSG afectados de CCR	1,73 (1,02-2,94)	-	
Individuo de 40 años y 1 o más familiares afectados de CCR	-	3,73 (2,71-5,14)	
Individuo de 50 años y 1 o más familiares afectados de CCR	-	2,81 (2,16-3,66)	
Individuo de 60 años y 1 o más familiares afectados de CCR	-	2,11 (1,64-2,71)	
Individuo de 70 años y 1 o más familiares afectados de CCR	-	1,59 (1,20-2,10)	

CCR: cáncer colorrectal; FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado.

Estos metaanálisis presentan una serie de limitaciones. En primer lugar, el diseño de la mayoría de estudios es retrospectivo, lo que condiciona que estén sujetos a sesgos de memoria (indicación de colonoscopia no aclarada, inclusión de síndromes hereditarios e información no detallada de la historia familiar en estudios epidemiológicos, encuestas a FPG). En segundo lugar, presentan sesgos de selección por inclusión de grupo control no representativo de la población general (p. ej., pacientes hospitalizados). En tercer lugar, están sujetos a sesgos de publicación, con tendencia a comunicar aquellos estudios positivos, especialmente en los manuscritos más antiguos. Finalmente, en ocasiones los estudios incluidos no han sido diseñados para evaluar el riesgo familiar específicamente (p. ej., registros de cáncer) y no se estratifica por riesgo en los estudios prospectivos incluidos debido al escaso tamaño muestral.

En una revisión sistemática (RS) reciente se evaluó el impacto de la historia familiar de CCR en el riesgo de este tumor<sup>(528)</sup>. Se incluyeron estudios de base poblacional con un tamaño muestral mínimo de 30.000 sujetos hasta febrero

del año 2013. Se excluyeron las enfermedades asociadas al desarrollo de CCR y los síndromes hereditarios. Nueve estudios evaluaron el riesgo de CCR. Los estudios más recientes no incluidos en los metaanálisis comentados figuran en el anexo 3<sup>(529-533)</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos estudios presentan limitaciones relacionadas con un diseño retrospectivo, sesgos de memoria o inadecuada estratificación del riesgo.

Más recientemente, 4 estudios de base poblacional han intentado solventar estas deficiencias. Samadder et al.<sup>(534)</sup> evaluaron en el estado de Utah el riesgo que suponía la historia familiar en la incidencia de CCR. Se trata de un estudio de casos y controles de base poblacional con inclusión de residentes de edades comprendidas entre 50 y 80 años. Los autores identificaron los casos índice a partir de sujetos que se realizaron una colonoscopia incluidos en el registro de cáncer de Utah. Cinco controles por caso índice fueron seleccionados de forma aleatoria entre la población de este estado (grupo control 1) o entre aquellos que se realizaban una colonoscopia (grupo control 2) y no presentaban historia familiar. Un total de 126.936 sujetos se realizaron una colonoscopia entre 1995 y 2009, identificándose 3.804 pacientes con CCR. En la tabla 2 están representadas las *hazard ratio* (HR) según parentesco y edad del caso índice. Se trata de un estudio retrospectivo sujeto a sesgos de memoria que no se estratificó adecuadamente según la historia familiar, no contempló el riesgo de forma aislada de los FPG con un solo antecedente familiar, no excluyó a pacientes con síndromes hereditarios y no constató la calidad de la colonoscopia.

**Tabla 2** RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN PARENTESCO Y EDAD DEL CASO ÍNDICE<sup>(534)</sup>

Historia familiar	HR (IC 95 %)
1 o más FPG afectados de CCR	1,79 (1,59-2,03)
1 o más FPG afectados de CCR, al menos 1 menor de 60 años	2,11 (1,70-2,63)
1 o más FPG afectados de CCR mayores de 60 años	1,77 (1,58-1,99)
1 o más FSG afectados de CCR	1,32 (1,19-1,47)
Primos hermanos	1,15 (1,07-1,25)

CCR: cáncer colorrectal; FPG: familiar de primer grado; FSG: familiar de segundo grado.

En otro estudio realizado por los mismos autores y utilizando una metodología similar, se evaluó si el riesgo de CCR variaba en función de la edad del familiar en riesgo<sup>(535)</sup>. Para ello se incluyeron 18.208 casos índice y 10 controles por caso índice. Los autores hallaron un mayor riesgo en los FPG < 50 años respecto a

aqueños con edad  $\geq 50$  años (HR: 2,28; IC 95 %: 1,86-2,80 frente a HR: 1,81; IC 95 %: 1,71-1,92), resultando especialmente elevado si el caso índice en los FPG  $< 50$  años era  $< 40$  años (HR: 7; IC 95 %: 2,86-17,09). El HR de familiares de segundo grado (FSG) de uno o más casos índice fue de 1,35 (IC 95 %: 1,29-1,41) y de familiares de tercer grado (FTG) fue de 1,13 (IC 95 %: 1,10-1,17). En este estudio no se excluyeron pacientes con síndromes hereditarios, por lo que este aspecto puede influir en los hallazgos.

En un tercer estudio, Schoen et al.<sup>(526)</sup> evaluaron también el riesgo de CCR en FPG. Se trata del estudio prospectivo más extenso publicado hasta ahora, anidado en el ensayo clínico de cribado de cáncer de próstata, pulmón, colon/recto y ovario (PLCO). En el PLCO, donde se evaluó el efecto de la sigmoidoscopia flexible en la incidencia y mortalidad de CCR en sujetos entre 55 y 74 años. La historia familiar fue recogida de forma prospectiva y se realizó seguimiento durante 13 años. Los sujetos eran aleatorizados a cribado de CCR mediante sigmoidoscopia o seguimiento habitual (no cribado). Un total de 154.900 sujetos fueron incluidos en el PLCO. De ellos, 14.961 presentaban historia familiar de CCR en al menos 1 FPG. El HR para CCR de aquellos con 1 o 2 FPG fue de 1,23 (IC 95 %: 1,07-1,42) y 2,04 (IC 95 %: 1,44-2,86), respectivamente. Los autores no hallaron diferencias en la incidencia de CCR entre aquellos FPG con un caso índice  $< 60$  años, resultando en ambos grupos un aumento de riesgo ligeramente superior al de la población general (caso índice  $< 60$  años: 1,46; IC 95 %: 1,17-1,89 y caso índice  $\geq 60$  años: 1,33; IC 95 %: 1,09-1,63, respectivamente). Los resultados sobre mortalidad por CCR fueron similares a los de incidencia de CCR. La tabla 3 refleja los resultados en función de número de FPG y edad del caso índice al diagnóstico. Los autores concluyeron que el incremento del riesgo tanto en incidencia como en mortalidad en FPG  $> 55$  años es moderado ( $< 30$  % respecto a la población general).

**Tabla 3** RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN INDIVIDUOS MAYORES DE 55 AÑOS DURANTE UN SEGUIMIENTO DE 13 AÑOS SEGÚN PARENTESCO Y EDAD DEL CASO ÍNDICE<sup>(526)</sup>

Historia familiar	CCR (N.º)	HR (IC 95 %)
Ninguna	1.817	1 (ref.)
2 o más FPG	35	2,04 (1,44-2,86)
1 familiar de FPG menor de 60 años	59	1,27 (0,97-1,63)
1 familiar de FPG entre 60 y 70 años	89	1,33 (1,06-1,62)
1 familiar de FPG mayor de 70 años	85	1,14 (0,93-1,45)

CCR: cáncer colorrectal; FPG: familiar de primer grado.

Considerando que solo un riesgo de CCR superior a 2 veces al de la población general justifica realizar estrategias intensivas de cribado<sup>(530, 535)</sup>, estos resultados apuntan a que es poco probable que una vigilancia intensiva en individuos con un solo FPG afecto de CCR tenga un impacto significativo en la prevención de este tumor. Por otro lado, un estudio holandés de base poblacional anidado en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparaba dos estrategias de cribado con test de SOH en el que se incluyó una encuesta dirigida a captar FPG de pacientes con CCR mostró que el 6 % de los test de SOH positivos se producían en FPG de pacientes con CCR<sup>(536)</sup>. Los autores sugerían que esta estrategia podría ayudar a captar FPG para el cribado de CCR.

Un estudio prospectivo de casos (n = 4.313) y controles (n = 3.153) realizado entre 2003 y 2014<sup>(537)</sup> mostró que los FPG con al menos un caso índice presentaron una mayor incidencia de CCR en rango moderado (OR: 1,41; IC 95 %: 1,22-1,63), si bien ascendía tras ajustar por el número de colonoscopias realizadas (OR: 1,73; IC 95 %: 1,48-2,03). En este estudio, la probabilidad de desarrollar un CCR tendía a descender a medida que aumentaba la edad del sujeto en riesgo hasta los 80 años y se incrementaba hasta 3 veces cuando el caso índice era diagnosticado antes de los 50 años (OR: 3,32; IC 95 %: 1,95-5,65). Este estudio está sujeto a posibles sesgos de selección debido a la participación de solo un 51 % de los controles seleccionados y sesgo de memoria dado que confiaba en la información aportada por los sujetos encuestados.

Finalmente, un estudio multicéntrico asiático evaluó el riesgo de CCR en 2.006 FPG que acudían voluntariamente para realizarse cribado de CCR frente a un grupo control de 9.791 pacientes de riesgo medio<sup>(538)</sup>. Los autores hallaron mayor riesgo en FPG con al menos un caso índice (OR: 2,02; IC 95 %: 1,03-3,96 a 7,89; IC 95 %: 2,34-26,54), resultando el riesgo similar si se trataba de un progenitor o un hermano. En el caso de  $\geq 2$  casos índices, el riesgo fue superior al del resto de grupos (OR: 7,89; IC 95 %: 2,34-26,54). No se hallaron diferencias según la edad del caso índice al diagnóstico. Los resultados de este estudio están limitados por posibles sesgos de selección (ausencia de búsqueda activa de FPG) y de memoria dado que confiaba en la información aportada por los sujetos encuestados y de ausencia de exclusión de síndromes hereditarios, entre otros.

En resumen, los estudios prospectivos que analizan el efecto del número de FPG con CCR y la edad del caso índice sobre la incidencia de la enfermedad y la mortalidad por CCR entre sus descendientes no reflejan diferencias marcadas que justifiquen estrategias de cribado diferentes entre los individuos con un FPG con CCR, independientemente de la edad del caso índice, y la población de riesgo medio. Por otra parte, todos los estudios coinciden en que la existencia de 2 o

más FPG comporta un riesgo considerable de CCR y un peor pronóstico entre sus descendientes, lo que justifica realizar una estrategia de cribado intensiva basada en colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad.

### 9.3. Riesgo de neoplasia avanzada colorrectal en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal

El cribado de CCR pretende reducir la incidencia de la enfermedad y la mortalidad por cáncer mediante la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas y de CCR en personas asintomáticas<sup>(539)</sup>. Para ello es necesario detectar y tratar los adenomas avanzados (adenomas  $\geq 10$  mm, adenomas con componente glandular vellosos o displasia de alto grado (DAG) independientemente del tamaño o  $> 2$  adenomas con displasia de bajo grado [DBG]) y los CCR precoces (invasión hasta la submucosa).

En este sentido, es importante conocer el riesgo de NCA (CCR o adenomas avanzados) que presentan los individuos con antecedentes familiares de CCR respecto a la población general.

La información actual sobre el riesgo de NCA en los sujetos con agregación familiar de CCR no ligada a síndromes hereditarios es limitada. En general la mayoría de estudios presentan algunas de las siguientes limitaciones:

- Grupo control de tamaño reducido<sup>(540-545)</sup> o inapropiado<sup>(542, 544)</sup>.
- Estudios retrospectivos sujetos a sesgos de selección y memoria: dudosa indicación de la colonoscopia o inclusión de síndromes hereditarios<sup>(534, 546)</sup>.
- Ausencia de información de la calidad de la colonoscopia<sup>(534, 543-546)</sup>.
- Estudios prospectivos de bajo tamaño muestral, sin estratificación en grupos de riesgo<sup>(540, 541, 544, 547-550)</sup>.

Los estudios que evaluaron el riesgo de NCA en FPG comparado con un grupo control figuran en el anexo 4.

Regula et al.<sup>(181)</sup> evaluaron el riesgo de NCA en una cohorte de 10.443 FPG incluidos en el programa nacional de cribado mediante colonoscopia en Polonia. Aunque la información sobre los antecedentes familiares no se verificó mediante informe histológico y este no fue el objetivo principal del estudio, la probabilidad de NCA en la cohorte de validación fue ligeramente superior en FPG con un an-

tecedente familiar > 60 años (OR: 1,41; IC 95 %: 1,16-1,71), sin hallar diferencias en FPG con un antecedente familiar ≤ 60 años (OR: 1,33; IC 95 %: 0,96-1,85). Los FPG con dos antecedentes familiares presentaron una probabilidad de NCA dos veces superior a la población de riesgo medio (OR: 2,1; IC 95 %: 1,41-2,13).

Un estudio prospectivo español reciente comparó la prevalencia y los factores de riesgo de NCA en FPG asintomáticos (n = 3.015) de pacientes con CCR (documentado histológicamente o por informe clínico) y población de riesgo medio (n = 3.038), en los que se realizó una colonoscopia de cribado de buena calidad (exploración hasta el ciego con limpieza colónica buena o excelente)<sup>(183)</sup>. La prevalencia de NCA fue comparable entre los sujetos de riesgo medio y los FPG con un caso índice con CCR, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico. Solo los participantes con dos o más FPG con CCR presentaron un marcado incremento en la prevalencia de NCA respecto al resto de los grupos. Así, el riesgo de NCA en individuos con solo un FPG con CCR no difirió del de la población de riesgo medio (tabla 4). En el análisis multivariado, la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de dos o más FPG con CCR se asociaron con un mayor riesgo de NCA. Este estudio constató que la aparición de esta neoplasia se adelanta al menos 10 años y casi se duplica en el hombre respecto a la mujer, independientemente de la historia familiar.

Otro estudio prospectivo de casos y controles realizado en China<sup>(551)</sup> evaluó el riesgo de NCA en 374 hermanos de pacientes con CCR comparado con 374 hermanos seleccionados de forma aleatoria por edad y sexo entre controles que se habían realizado colonoscopia de cribado y en la que no presentaron hallazgos relevantes. En este trabajo, la probabilidad de NCA resultó ser 3 veces superior en los hermanos con antecedentes familiares (OR: 3,07; IC 95 %: 1,5-6,3), resultando similar en aquellos con caso índice mayor o menor de 60 años. Este estudio sugiere que el riesgo de NCA es más elevado en hermanos de pacientes con CCR. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela ya que están limitados por no contemplar el número de familiares afectos, el grado de limpieza de la colonoscopia o la exclusión de síndromes hereditarios.

Un estudio prospectivo multicéntrico asiático que incluyó a 2.006 FPG voluntarios y a 9.791 pacientes de riesgo medio evaluó el riesgo de NCA<sup>(538)</sup>. Los autores hallaron mayor riesgo de NCA en FPG que en la población general independientemente del grado de agregación familiar. La edad del caso índice o el número de familiares no resultó ser un factor predictivo independiente de NCA. Los resultados de este estudio están limitados por posibles sesgos de selección (ausencia de búsqueda activa de FPG) y de memoria dado que confiaba en la

información aportada por los sujetos encuestados y de ausencia de exclusión de síndromes hereditarios, entre otros.

En resumen, estudios prospectivos de base poblacional sugieren que el riesgo de presentar NCA en la población de riesgo familiar no sindrómico aumenta significativamente en individuos que tienen 2 FPG con CCR. Sin embargo, el riesgo de NCA en los individuos con 1 FPG con CCR es similar al de personas sin antecedentes familiares de la enfermedad, independientemente de la edad al diagnóstico de CCR en el caso índice.

Tabla  
4

**RAZONES DE PROBABILIDAD PARA NEOPLASIA AVANZADA DE LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL ESTRATIFICADOS SEGÚN NÚMERO DE CASOS ÍNDICE Y EDAD DEL CASO ÍNDICE COMPARADO CON LA POBLACIÓN GENERAL<sup>(183)</sup>**

Historia familiar	Neoplasia avanzada	OR (IC 95 %)
Ninguna	427	1 (ref.)
2 o más FPG	53	1,90 (1,36-2,66)
1 FPG menor de 60 años	81	1,19 (0,90-1,58)
1 FPG mayor de 60 años	181	1,03 (0,83-1,27)

FPG: familiares de primer grado.

### 9.3.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia colorrectal avanzada en el cáncer colorrectal familiar no sindrómico

- Antes de establecer una estrategia preventiva, se recomienda determinar si la agregación familiar corresponde a alguno de los síndromes hereditarios asociados al CCR conocidos.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Una vez excluido un síndrome hereditario, los individuos con un solo FPG con CCR deben ser incorporados a los programas de cribado de base poblacional.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda que en los individuos con 2 FPG con CCR se mantenga la recomendación actual basada en la colonoscopia cada 5 años.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

#### **9.4. ¿Qué prueba de cribado es la más eficaz para detectar neoplasia colorrectal avanzada en la población de riesgo familiar?**

Recientemente, se ha publicado el primer estudio aleatorizado que compara el test de sangre oculta en las heces inmunitario (SOHi) con periodicidad anual con la colonoscopia en 1.566 FPG de pacientes con CCR (tabla 5)<sup>(223)</sup>. El test de SOHi (punto de corte de 10 µg/g de heces) se ofreció durante 3 años consecutivos. Este estudio demostró que el cribado con test de SOHi es equivalente a la colonoscopia para detectar NCA si la adherencia para el test de SOHi era al menos un 5 % superior a la de la colonoscopia. No se hallaron diferencias entre los dos grupos cuando se estratificó por edad del caso índice en < 60 años o ≥ 60 años. En este estudio, la detección de NCA con periodicidad anual no mejoró el rendimiento del test de SOHi bienal (al año y a los 3 años). Conviene tener en cuenta que la mayoría de FPG incluidos tenían solo un familiar afecto (92,4 %), por lo que estos resultados no son generalizables a toda la población de riesgo familiar. No existen publicados otros estudios que comparen distintas estrategias o estudios de colonoscopia en tándem en esta población.

Recientemente, un metaanálisis evaluó la precisión diagnóstica del test de SOHi para la detección de CCR y NCA en población de riesgo familiar o con antecedentes personales de CCR utilizando la colonoscopia como patrón oro<sup>(79)</sup>. Doce estudios (n = 6.204 individuos) fueron finalmente incluidos (1 estudio aleatorizado y 11 estudios transversales). En todos ellos se incluyeron FPG de forma exclusiva (9 estudios) o en combinación con sujetos con antecedentes personales de CCR (3 estudios). Solo 5 de los estudios fueron considerados con bajo riesgo de sesgos. La bondad diagnóstica del test de SOHi para la detección de CCR en los sujetos con historia familiar fue: sensibilidad del 86 % (IC 95 %: 31-99 %), especificidad del 91 % (IC 95 %: 89-93 %), cociente de verosimilitud positivo de 10 (IC 95 %: 5,8-17,5 %) y negativo de 0,16 (IC 95 %: 0,02-1,48 %). La bondad diagnóstica del test de SOHi para la detección de NCA fue: sensibilidad del 46 % (IC 95 %: 37-56 %), especificidad del 93 % (IC 95 %: 91-95 %) y cociente de verosimilitud positivo de 6,9 (IC 95 %: 4,9-9,7 %) y negativo de 0,56 (IC 95 %: 0,46-0,69 %). Los resultados se mantuvieron cuando se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo solo los estudios que utilizaban un test de SOHi cuantitativo con punto de corte < 25 µg/g de heces. Los autores concluyeron que el test de SOHi presenta una precisión diagnóstica razonable para la detección de CCR en esta población de alto riesgo. Sin embargo, la elevada heterogeneidad entre los estudios, los amplios IC, el limitado tamaño muestral y la baja prevalencia de CCR limitaron la precisión de la estimación del efecto (evidencia baja).

## **9.5. Influencia del cribado sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal en la población de riesgo familiar y vigilancia pospolipectomía**

### **9.5.1. Influencia del cribado sobre la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal en la población de riesgo familiar**

En esta población de riesgo, no existen actualmente estudios que comparen distintas estrategias de cribado en términos de reducción de incidencia o mortalidad de CCR.

Las recomendaciones de las GPC publicadas hasta el momento para el cribado de CCR en la población de riesgo familiar tienen un carácter empírico y están basadas más en la eficacia para detectar NCA que en el beneficio que estas estrategias puedan aportar en términos de reducción de mortalidad e incidencia. Así, las diversas GPC recomiendan que en individuos con historia familiar de CCR se realice cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven y posteriormente vigilancia mediante colonoscopia condicionada por los hallazgos endoscópicos y por la propia historia familiar.

Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la evidencia recogida de estudios prospectivos recientes sugiere que la mayoría de FPG con un caso índice con CCR tienen un riesgo similar al de la población de riesgo medio, por lo que la mayoría de estos individuos pueden beneficiarse de las estrategias utilizadas para el cribado poblacional con test de SOHi, evitando los riesgos derivados de colonoscopias innecesarias.

Un solo estudio observacional prospectivo ha evaluado el impacto de la colonoscopia de cribado en la incidencia y/o mortalidad por CCR<sup>(552)</sup>. Con un seguimiento de 16 años en FPG con riesgo moderado (1, 2 o 3 casos índice), los autores demostraron una reducción en la incidencia y la mortalidad relacionada con CCR de aproximadamente el 80 % respecto a la esperada en aquellos FPG que se sometieron a una colonoscopia (tabla 5).

### **9.5.2. Intervalos de vigilancia pospolipectomía en la población de riesgo familiar**

Dos estudios, uno observacional y el segundo aleatorizado, sugieren intervalos de vigilancia mediante colonoscopia en esta población.

Un estudio prospectivo observacional realizado en FPG de pacientes con CCR (1, 2 o 3 casos índice) mostró una escasa incidencia de NCA metacrónica durante la vigilancia mediante colonoscopia a los 3 o 5 años, sugiriendo que se podrían alargar los períodos de vigilancia en ausencia de NCA en la colonoscopia inicial ( $\geq 5$  años)<sup>(552)</sup>. La incidencia de NCA a lo largo del seguimiento estaba condicionada por la presencia de NCA en la colonoscopia inicial, sugiriendo un intervalo de vigilancia adecuado de 3 años tras la colonoscopia inicial en este grupo de pacientes. La principal debilidad de este estudio fue la falta de un grupo control robusto.

Hennink et al. (tabla 5)<sup>(553)</sup> publicaron el primer estudio aleatorizado que comparó intervalos de vigilancia mediante colonoscopia en FPG de pacientes con CCR no ligado a síndromes hereditarios. Un total de 551 FPG de casos índice con CCR  $< 50$  años o  $\geq 2$  familiares afectos que en la colonoscopia basal presentaban 0-2 adenomas (se excluyeron los que presentaban  $\geq 3$  adenomas) fueron aleatorizados a realizarse colonoscopia a los 6 años (grupo A) o a los 3 y 6 años (grupo B). No se hallaron diferencias significativas en NCA entre ambos grupos en la primera colonoscopia de vigilancia (6,9 frente al 3,5 %; OR: 2; IC 95 %: 0,89-4,7), si bien esta diferencia fue significativa ajustando por el hallazgo de NCA en la colonoscopia inicial (OR: 2,44; IC 95 %: 1,03-6,45). El hallazgo de NCA en la colonoscopia basal fue el único factor predictivo independiente de NCA metacrónica. Los autores sugerían que, dada la baja incidencia de NCA, en la mayoría de los pacientes podría ser suficiente realizar colonoscopia de vigilancia a los 6 años excepto respecto a los que presentaban NCA en la colonoscopia basal, en los que se debe mantener la vigilancia a los 3 años. Estos hallazgos sugieren que tras una primera colonoscopia los hallazgos endoscópicos tienen mayor importancia en la elección de los intervalos de vigilancia que la propia historia familiar en estos pacientes.

### 9.5.3. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las estrategias de cribado en la población con cáncer colorrectal familiar no síndrómico

- Se recomienda el cribado con test de SOHi como alternativa a la colonoscopia en individuos con un FPG con CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Tras una primera colonoscopia, los intervalos de vigilancia endoscópica se ajustarán a los hallazgos endoscópicos.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

**Tabla 5 ESTUDIOS QUE EVALÚAN ESTRATEGIAS DE CRIBADO EN LA POBLACIÓN DE RIESGO FAMILIAR**

Autor	Diseño	Objetivo	Participantes N.º de estudios	Resultados	Conclusión	Limitaciones	Nivel de evidencia
Dove-Edwin <sup>(552)</sup>	Cohortes prospectivo	Efecto de la colonoscopia de cribado en la incidencia y mortalidad de CCR en FPG	1.194 FPG (1-3 CI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción del 80 % de incidencia de CCR</li> <li>NCA infrecuente a los 3 y 5 años de vigilancia en ausencia de NCA en la colonoscopia índice</li> </ul>	El cribado mediante colonoscopia reduce la incidencia y mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de grupo control</li> <li>Sesgo de selección</li> </ul>	Baja
Quintero <sup>(223)</sup>	ECA	Detección de NCA mediante test de SOHi frente a colonoscopia	1.566 FPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intención de tratamiento (NCA) = OR: 1,41; IC 95 %: 0,88-2,26</li> <li>Tratamiento recibido: OR: 1,56; IC 95 %: 0,95-2,56</li> </ul>	El cribado mediante test de SOH anual es equivalente a la colonoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potencia insuficiente para analizar grupos de riesgo (<math>\geq 2</math> FPG)</li> </ul>	Moderada
Hennink <sup>(553)</sup>	ECA multicéntrico	Detección de adenoma avanzado en colonoscopia de vigilancia a los 6 años frente a 3 y 6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>528 FPG con 0-2 adenomas en la colonoscopia inicial</li> <li>262 colonoscopia los 6 años</li> <li>266 colonoscopia los 3 y 6 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OR (adenoma avanzado): 2; IC 95 %: 0,89-4,7</li> <li>OR (adenoma avanzado): 2,44; IC 95 %: 1,03-5,78</li> </ul>	En ausencia de NCA en la colonoscopia inicial, colonoscopia de vigilancia a los 6 años; en caso contrario, a los 3 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamaño muestral</li> </ul>	Moderada

CCR: cáncer colorrectal; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FPG: familiar de primer grado; SOHi: sangre oculta en las heces inmunológico; NCA: neoplasia colorrectal avanzada.

Elaboración propia de los autores.

## 9.6. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar (algoritmo 5)

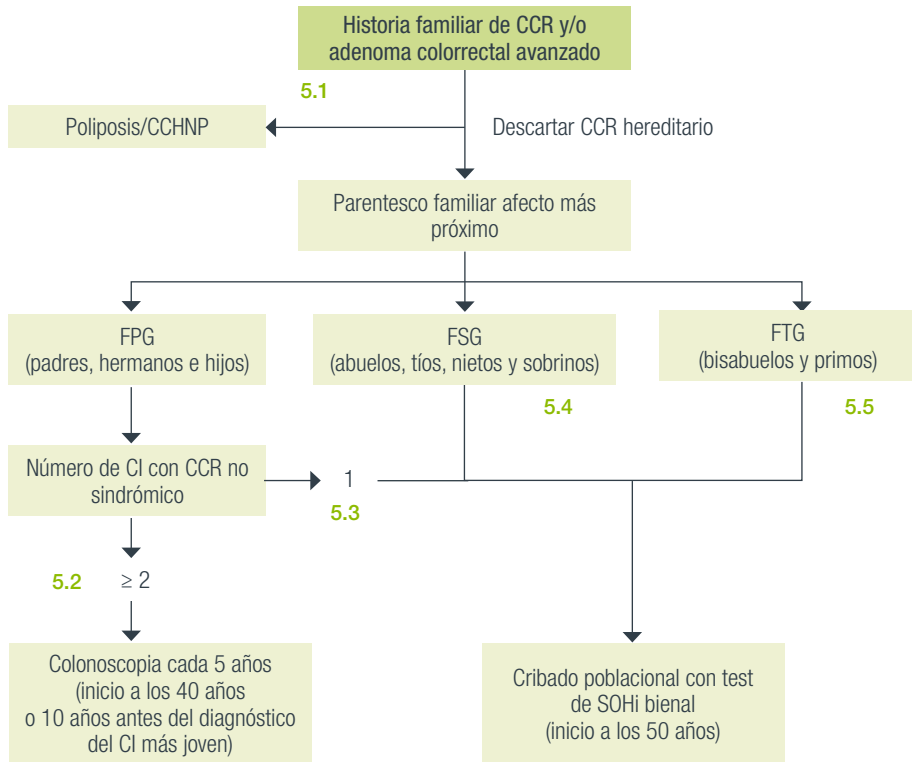
**5.1.** Los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenoma colorrectal avanzado presentan un riesgo incrementado de desarrollar esta neoplasia. Este riesgo es especialmente elevado en los individuos pertenecientes a familias con síndromes de poliposis colorrectal o CCR hereditario no polipósico, los cuales son tributarios de un cribado específico (ver capítulos 7 y 8). Cuando no se cumplen los criterios establecidos para estas formas de CCR hereditario, el riesgo de CCR está condicionado por el grado de parentesco, el número de familiares afectos y el sexo.

**5.2.** Los individuos con 2 FPG (padres, hermanos e hijos) con una NCA son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los

40 años de edad (o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).

- 5.3.** Cuando hay únicamente un FPG afecto el riesgo no parece significativamente condicionado por la edad del caso índice al diagnóstico y es inferior que en los individuos con dos o más familiares, por lo que el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio.
- 5.4.** Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a FSG (abuelos, tíos y sobrinos), el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio.
- 5.5.** Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a FTG (bisabuelos y primos), el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

**ALGORITMO 5** ESTRATEGIA DE CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR



CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis; CCR: cáncer colorrectal; CI: casos índice; FPG: familiares de primer grado; FSG: familiares de segundo grado; FTG: familiares de tercer grado; SOHi: sangre oculta en las heces inmunológico. Elaboración propia de los autores.

# VIGILANCIA TRAS LA RESECCIÓN DE PÓLIPOS DE COLON O CÁNCER COLORRECTAL

# 10

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Cuál es el riesgo de desarrollar una lesión colorrectal avanzada o un cáncer colorrectal (CCR) tras la resección de un pólipo colorrectal?
- ¿Qué estrategia de vigilancia endoscópica es la más eficaz para reducir la incidencia de CCR tras la resección de pólipos colorrectales?
- ¿Cuál es el riesgo de desarrollar una lesión colorrectal avanzada o un CCR tras la resección de un CCR?
- ¿Qué estrategia de vigilancia endoscópica es la más eficaz para reducir la incidencia de CCR metacrono tras la resección de un CCR?

## 10.1. Introducción

La progresiva implementación de los programas de cribado de CCR poblacionales en todas las comunidades autónomas está ocasionando un aumento considerable del número de colonoscopias, derivadas de la positividad del test de sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi), y de las indicaciones de vigilancia endoscópica de las lesiones detectadas en colonoscopias previas. Se estima que un 20-25 % de las colonoscopias realizadas en individuos mayores de 50 años corresponden a indicaciones de vigilancia endoscópica<sup>(554-556)</sup>, tanto derivadas de los programas de cribado poblacional como de la evaluación de los pacientes con síntomas digestivos, con un coste importante para el sistema de salud y consumiendo una elevada proporción de la limitada oferta de colonoscopias, con indicaciones no siempre correctas. Concretamente, al 21,99% de la población candidata a cribado poblacional se le detectará y resecará una lesión colorrectal que posteriormente requerirá seguimiento endoscópico<sup>(156)</sup>. Por otra parte, la tasa de progresión de adenoma avanzado a CCR no se conoce con exactitud y se estima que puede ser baja y oscilar en torno al 4 % anual<sup>(557)</sup>. Es fundamental dirigir la vigilancia endoscópica a aquellos pacientes que realmente se beneficien

de ella, con la mínima frecuencia necesaria para lograr el mayor rendimiento preventivo del CCR, evitando las molestias y complicaciones de la colonoscopia (ver capítulo 6) y limitando el número de exploraciones de eficacia dudosa.

Este capítulo tiene como objetivo establecer una adecuada estratificación del riesgo de presentar un CCR metacrónico tras la extirpación de pólipos colorrectales o de aquellos pasados por alto en estudio previos y determinar los intervalos de vigilancia adecuados basándose en la evidencia científica disponible<sup>(558)</sup>. Hoy por hoy, la evidencia disponible se basa en estudios observacionales en los que la indicación del intervalo de repetición de la colonoscopia de seguimiento es arbitraria<sup>(559, 560)</sup>. La mayoría de los estudios evalúan la eficacia de la colonoscopia de seguimiento a partir de variables intermedias (tasa de detección de adenomas avanzados) y no de variables finales (incidencia y mortalidad)<sup>(561, 562)</sup>. Los resultados de los actuales estudios, con participación de centros de nuestro país, contribuirán a generar nuevas evidencias para dar respuesta a cuáles son las situaciones de riesgo tras la extirpación de los pólipos colorrectales y cuáles son los intervalos de vigilancia más adecuados en las diferentes situaciones, así como a conocer las vías de carcinogénesis implicadas en función de la lesión precursora asociada y el potencial uso de marcadores moleculares en la estratificación del riesgo de CCR<sup>(563)</sup>.

No obstante, a la espera de nuevas evidencias, es necesario unificar los criterios del seguimiento endoscópico en nuestro medio para disminuir la variabilidad en la toma de decisiones, establecer una referencia en la práctica clínica de los profesionales involucrados y extender las recomendaciones a los programas de cribado poblacional de CCR. Las recomendaciones propuestas nacen del consenso de las principales sociedades científicas involucradas en el manejo de estos pacientes: la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC) y la Sociedad Española de Epidemiología (SEE).

La revisión de las evidencias tiene como documentos de partida la Guía de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva publicada en el año 2013<sup>(564)</sup> y el documento de posicionamiento de la British Society of Gastroenterology del año 2017 sobre el seguimiento de los pólipos serrados (PS)<sup>(565)</sup>. Asimismo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica hasta diciembre del año 2017. El enfoque de las recomendaciones propuestas respecto a ediciones previas o a otras guías de práctica clínica (GPC)<sup>(1, 558, 564, 566)</sup> es clasificar la necesidad de realizar o no vigilancia endoscópica según el riesgo de desarrollar una lesión colorrectal avanzada o un CCR tras conocer las características de los pólipos basales resecaados, el efecto de dicha vigilancia en las variables del resultado y, al mismo tiempo, teniendo en

cuenta otros factores, como la calidad de la colonoscopia basal y los riesgos de complicaciones de la colonoscopia (ver capítulo 6).

## 10.2. Calidad de la colonoscopia basal

Las recomendaciones de vigilancia se establecen basándose en los hallazgos de la colonoscopia basal, por lo que es necesario que esta exploración basal sea de máxima calidad. Los aspectos fundamentales en los que se centra la calidad de la colonoscopia necesarios para poder establecer las recomendaciones de vigilancia son tres: inspección completa del colon, limpieza colónica adecuada y resección completa de las lesiones detectadas. En la tabla 1 se definen los requisitos mínimos de calidad que la colonoscopia basal debe cumplir, establecidos por un panel de expertos de la World Endoscopy Organization.

**Tabla 1** CRITERIOS DE CALIDAD QUE DEBE CUMPLIR LA COLONOSCOPIA BASAL ANTES DE DAR RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA

Inspección total del ciego, incluidos válvula ileocecal y orificio apendicular Se recomienda adjuntar fotografía al respecto
Calidad de la limpieza colónica adecuada según una escala validada
Informe de la colonoscopia que incluya: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número total de pólipos, de pólipos extirpados y de pólipos recuperados</li> <li>• Tamaño de cada pólipo</li> <li>• Localización de cada pólipo</li> <li>• Morfología de cada pólipo</li> <li>• Método de extirpación de cada pólipo</li> <li>• Evaluación de la integridad de la resección</li> <li>• Si la resección es en bloque o fragmentada</li> </ul>
Informe de anatomía patológica que incluya: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número total de adenomas y de PS</li> <li>• Diagnóstico histopatológico de cada pólipo</li> <li>• Presencia de componente veloso en cada pólipo</li> <li>• Grado de displasia de cada pólipo</li> </ul>

PS: pólipo serrado.

Elaboración propia de los autores.

## 10.3. Características de los pólipos basales

### 10.3.1. Definición y clasificación de los pólipos

Por su morfología pueden ser planos, sésiles y pediculados. Por su histología, se clasifican en: adenomatosos (60-70 %), serrados (10-30 %) y otros (10-20 %),

que incluyen pólipos inflamatorios, juveniles, hamartomatosos y otras lesiones no mucosas.

### 10.3.1.1. Lesión adenomatosa

Diversos estudios y metaanálisis han mostrado que los principales factores de riesgo de metacronicidad son el tamaño y el número de las lesiones extirpadas en la colonoscopia basal. Un tamaño mayor de 10 mm lleva consigo un riesgo en torno a 2-3 veces superior de adenoma avanzado o CCR en el seguimiento<sup>(561, 562, 567)</sup>, con un riesgo algo mayor cuando la lesión es de tamaño superior a 20 mm<sup>(562, 568)</sup>. Respecto al número de lesiones, la existencia de 3 o más lesiones se asocia también con un mayor riesgo de lesión colorrectal avanzada o CCR<sup>(562, 567)</sup>. Sin embargo, estos datos proceden de estudios realizados en la década de 1990. Es probable que los avances tecnológicos en la endoscopia junto con la introducción de una política de calidad en la colonoscopia hayan producido, por una parte, un incremento en el número de sujetos a los que se detectan múltiples adenomas y, por otra parte, una reducción en el riesgo real de cáncer metacrono<sup>(569, 570)</sup>.

Respecto a la histología, se dispone de menos evidencias que asocien el riesgo a los hallazgos histológicos avanzados, especialmente en las lesiones con un tamaño inferior a 10 mm. Las lesiones con componente vellosa (> 20 %) o displasia de alto grado (DAG) presentan un pequeño incremento del riesgo de lesión colorrectal avanzada respecto a las lesiones predominantemente tubulares, que tienen únicamente componente tubular (≥ 80 %) o displasia de bajo grado (DBG)<sup>(562, 567, 571)</sup>.

Con todo ello, se considera lesión adenomatosa avanzada el adenoma con componente vellosa (> 20 %), 10 mm o más de diámetro o con DAG y lesión no avanzada el adenoma tubular (≥ 80 %) con DBG menor de 10 mm (tabla 2).

### 10.3.1.2. Lesión serrada

La mayoría de CCR se desarrollan a través de la secuencia adenoma-carcinoma tradicional. No obstante, alrededor del 20-30 % de CCR lo hacen por medio de la denominada *vía serrada de carcinogénesis*, cuya lesión precursora es el PS. Los PS se clasifican en pólipos hiperplásicos, sésiles y adenomas serrados tradicionales<sup>(572, 573)</sup>. Diversos estudios observacionales han mostrado que la presencia de pequeños pólipos hiperplásicos en recto-sigma no se asocia con riesgo de lesiones avanzadas metacronas<sup>(418, 574)</sup>.

Algunos estudios han evaluado el riesgo de lesiones sincronas o metacronas tras la extirpación de lesiones serradas y las características de las lesiones serradas que pa-

recen conferir un mayor riesgo son la presencia de displasia y el tamaño mayor de 10 mm<sup>(574-580)</sup>, por lo que estas lesiones se consideran lesiones avanzadas (tabla 2). Contrariamente, se consideran lesiones no avanzadas los PS menores de 10 mm sin displasia.

**Tabla 2** CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES COLORRECTALES EN AVANZADAS Y NO AVANZADAS

Lesión adenomatosa	
No avanzada	Adenoma tubular, < 10 mm y con DBG
Avanzada	Adenoma con componente vellosos o ≥ 10 mm o con DAG
Lesión serrada	
No avanzada	PS < 10 mm y sin displasia*
Avanzada	PS ≥ 10 mm o con displasia

\* Se incluyen los pólipos hiperplásicos de recto-sigma.

DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; PS: pólipo serrado.

Elaboración propia de los autores.

## 10.4. Grupos de riesgo

### 10.4.1. Riesgo de los pacientes con pólipos adenomatosos de desarrollar cáncer colorrectal

Múltiples estudios muestran que la presencia de adenomas no avanzados no se asocia con riesgo de CCR metacrono (anexo 5). Un estudio retrospectivo publicado en 1992 con 1.618 pacientes<sup>(581)</sup> observó que aquellos pacientes con adenomas no avanzados presentaban un riesgo de desarrollar CCR similar al de la población general a pesar de no realizar seguimiento endoscópico, resultado que fue corroborado posteriormente por otro estudio con mayor número de sujetos participantes: 5.779<sup>(559)</sup>. Más tarde, en el estudio de Løberg et al.<sup>(582)</sup>, que evaluó la mortalidad por CCR, se detectó que los pacientes con adenomas no avanzados (1-2 adenomas tubulares con DBG) a los cuales se les realizaba polipectomía en la colonoscopia basal presentaban una reducción del riesgo de muerte por CCR del 25 % respecto a la población general. Estos hallazgos confirman el efecto protector de la polipectomía frente a la vigilancia endoscópica en este grupo de pacientes, con una menor mortalidad por CCR que la población general.

En cambio, diversos estudios muestran la asociación entre adenomas avanzados y CCR metacrono (anexo 5). Ya en 1992 se observó que los pacientes con lesiones avanzadas presentaban un riesgo de CCR 3,6-6,6 veces superior que la población general<sup>(581)</sup>. Estos resultados se confirmaron en el estudio de Cottet et al.<sup>(559)</sup>, en el que los pacientes con adenomas avanzados sin seguimiento en-

doscópico presentaban una tasa de incidencia estandarizada de CCR de 4,26 (IC 95 %: 2,89-6,04). Por otra parte, Løberg et al.<sup>(582)</sup> mostraron que los pacientes con adenomas de alto riesgo (al menos 3, histología vellosa o DAG) presentaban un incremento del 16 % en la mortalidad por CCR respecto a la población general. Asimismo, Atkin et al.<sup>(568)</sup> muestran en un estudio retrospectivo que incluye a cerca de 12.000 pacientes con adenomas de riesgo medio (1-2 adenomas  $\geq$  10 mm o 3-4 adenomas  $<$  10 mm) que la vigilancia endoscópica reduce la incidencia de CCR y que una serie de variables definen el grupo de pacientes en los que se concentra el incremento del riesgo y el beneficio del seguimiento endoscópico: colonoscopia de baja calidad, tamaño mayor de 20 mm, DAG o localización proximal de los adenomas.

#### **10.4.2. Riesgo de los pacientes con pólipos adenomatosos de desarrollar lesión colorrectal avanzada metacrona**

La incidencia de neoplasia avanzada metacrona en pacientes con adenomas no avanzados comparado con población sin adenomas ha sido analizada en diferentes estudios (anexo 5). Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados<sup>(561, 583)</sup>, así como 3 estudios de cohortes<sup>(584-586)</sup> han comparado la prevalencia de dicha lesión en diferentes intervalos de seguimiento (2 frente a 4 años; 3 frente a 5 años; 3-5 frente a 6-10 años) sin detectar diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente, en el año 2014 se publicó una revisión sistemática (RS)<sup>(587)</sup> de 7 estudios observacionales (3 retrospectivos, 4 prospectivos) que analizaba la incidencia de neoplasia avanzada metacrona en pacientes con adenomas no avanzados y en aquellos sin neoplasia en la colonoscopia basal; el RR fue de 1,83 (IC 95 %: 1,31-2,56), si bien la incidencia de neoplasia avanzada fue baja en ambos grupos: del 1,6 % en pacientes sin neoplasia y del 3,6 % en aquellos con adenomas de bajo riesgo. Adicionalmente, Gupta et al.<sup>(571)</sup> analizaron qué factores permitían identificar a un grupo de mayor riesgo de lesión colorrectal avanzada metacrona entre estos pacientes. De esta manera, la edad ( $\geq$  70 años), una historia previa de pólipos y la presencia de adenomas proximales y distales podrían estratificar el riesgo entre estos pacientes.

La evidencia disponible respecto al riesgo de detección de lesión colorrectal avanzada metacrona en pacientes con adenomas de alto riesgo (adenomas avanzados o más de dos adenomas no avanzados) indica que se incrementa entre 5 y 7 veces (estudios de cohortes prospectivas)<sup>(561, 586, 588)</sup> y 2 veces (análisis unificado de 8 ensayos clínicos y 2 metaanálisis)<sup>(562, 567, 589)</sup> respecto a los sujetos sin adenomas (anexo 5).

### 10.4.3. Riesgo de los pacientes con pólipos serrados de desarrollar cáncer colorrectal

En el estudio de casos-controles publicado por Erichsen et al.<sup>(575)</sup>, los pacientes con lesiones serradas sin displasia presentaban un riesgo de CCR a los 10 años del 2,56 %, resultado muy similar al de los pacientes con adenomas convencionales, con un 2,33 % de riesgo de CCR en el mismo período. Por otro lado, datos de este mismo estudio muestran que los pacientes con pólipos hiperplásicos tenían un riesgo inferior (anexo 6).

En cambio, el riesgo de las lesiones serradas avanzadas es superior. Así, el *hazard ratio* (HR) de CCR a los 10 años en pacientes con lesiones serradas  $\geq 10$  mm respecto al de sujetos sin pólipos es de 4,2 (IC 95 %: 1,3-13,3), similar al de los pacientes con adenomas avanzados (HR: 3,3; IC 95 %: 2,1-5,2)<sup>(577)</sup>. Por otra parte, el estudio de Erichsen<sup>(575)</sup> define que el riesgo de CCR en pacientes con lesiones serradas con displasia (PS sésiles con displasia y adenomas tradicionales) es del 4,43 %. Por otra parte, no existe información respecto al riesgo de desarrollo de CCR en pacientes con múltiples lesiones serradas no avanzadas.

### 10.4.4. Riesgo de los pacientes con pólipos serrados de desarrollar lesión colorrectal avanzada metacrona

Dos estudios observacionales<sup>(418, 574)</sup> han demostrado que la presencia de pólipos hiperplásicos pequeños no se asocia con un aumento del riesgo de adenomas avanzados metacronos. Asimismo, la coexistencia de pólipos hiperplásicos y adenomas tampoco supone un aumento del riesgo de adenomas metacronos ni de adenomas avanzados si se compara con aquellos que solo presentan adenomas<sup>(216, 576, 590)</sup> (anexo 6).

Por otra parte, respecto a los PS avanzados, no se dispone de estudios sólidos que evalúen la incidencia de neoplasia avanzada metacrona. No obstante, se ha observado que la presencia de displasia, el tamaño  $> 10$  mm o la localización proximal pueden ser predictores de lesión colorrectal avanzada sincrónica<sup>(574, 577-579)</sup>. En este sentido, un estudio reciente muestra que la aparición sincrónica de adenomas avanzados y lesiones serradas  $> 10$  mm o con displasia incrementa el riesgo tanto de adenomas avanzados metacronos como de lesiones serradas metacronas mayores de 1 cm. En cambio, la aparición sincrónica de lesiones serradas de pequeño tamaño sin displasia no incrementa el riesgo en los pacientes con adenomas no avanzados<sup>(580)</sup>.

### 10.4.5. Clasificación según grupos de riesgo

Basándose en los criterios de lesiones colorrectales avanzadas y no avanzadas expuestos en el apartado anterior y en las evidencias disponibles sobre el riesgo de los pacientes de desarrollar CCR o lesión colorrectal avanzada, se proponen dos grupos de riesgo: pacientes que no requieren vigilancia endoscópica y pacientes que requieren vigilancia endoscópica (tabla 3).

#### 10.4.5.1. Intervalos de seguimiento de los pólipos

Según los estudios comentados previamente, los pacientes con lesiones consideradas no avanzadas o de bajo riesgo tienen un pequeño incremento del riesgo de lesión colorrectal avanzada respecto a los pacientes sin lesiones, pero menor mortalidad por CCR que la población general, por lo que el beneficio de la vigilancia endoscópica es residual en este grupo. Por ello, se propone el retorno al cribado poblacional con test de SOHi o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR. En cuanto al retorno al programa de cribado poblacional, dado el riesgo similar al de la población con colonoscopia normal, se sugiere reincorporar a esta población a los 10 años. Sin embargo, en el momento actual no hay evidencias ni a favor ni en contra para reincorporar a estos pacientes en este período o en períodos más cortos (2,5 años).

Los pacientes con lesiones avanzadas presentan un incremento del riesgo de desarrollar lesión colorrectal avanzada y de mortalidad por CCR, por lo que se propone realizar la primera vigilancia endoscópica a los 3 años de la colonoscopia basal. Este intervalo se ha establecido basándose en una evidencia científica escasa ya que no existen estudios al respecto, por lo que es posible que intervalos más amplios reporten resultados similares. Únicamente existe un ensayo clínico controlado y aleatorizado publicado en 1993<sup>(591)</sup> que compara dos intervalos de seguimiento en pacientes a los que se les ha extirpado adenomas de colon: 1 y 3 años frente a 3 años, sin obtener diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de adenomas avanzados en el seguimiento.

Por otro lado, las guías europeas y las de Reino Unido<sup>(1,592)</sup> dividen el grupo de alto riesgo en riesgo medio y alto riesgo (un adenoma con al menos 20 mm o 5 o más adenomas). Para los primeros, establecen la colonoscopia de vigilancia a los 3 años y para los segundos, al año. En los programas de cribado poblacionales españoles, el 44 % de los pacientes con adenomas corresponden a la primera categoría y el 21 % a la segunda<sup>(593)</sup>. Diferentes estudios han comparado ambas estrategias<sup>(594, 595)</sup>. En el estudio de Martínez et al.<sup>(595)</sup>, se encuentra una

tasa de más del doble de lesión colorrectal avanzada al año de la colonoscopia basal en el grupo de alto riesgo frente al de riesgo medio, sin diferencias en la tasa de CCR. Por su parte, Cubiella et al.<sup>(594)</sup> en un estudio retrospectivo realizado en los programas de cribado españoles observaron que la incidencia de neoplasia avanzada a los 3 años en el grupo de alto riesgo era del 16 % frente al 12 % del grupo medio (HR: 1,5; IC 95 %: 1,2-1,8). En este estudio, no se encontraron diferencias en la incidencia de CCR (0,5 % en alto riesgo y 0,4 % en riesgo medio; HR: 1,6; IC 95 %: 0,6-3,8), aunque el estudio no fue diseñado para este objetivo. Por tanto, basándose en estos datos, consideramos que no disponemos de evidencia suficiente que justifique realizar la primera colonoscopia de vigilancia al año en los pacientes que cumplen los criterios de alto riesgo de la guía europea<sup>(1)</sup>. Por otro lado, únicamente disponemos de los datos anteriormente mencionados para justificar la eliminación de dicho grupo de riesgo en los programas poblacionales de cribado de CCR. Por tanto, en pacientes con 5 o más adenomas o algún adenoma de 20 mm o superior, que constituyen el grupo de alto riesgo de la guía europea<sup>(1)</sup>, en el momento actual no hay evidencias ni a favor ni en contra de acortar el intervalo de seguimiento a 1 año.

Por último, cabe remarcar que en la actualidad se está desarrollando el estudio multicéntrico EPoS (European Polyp Surveillance), prometedor, que se compone de 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúan la incidencia de CCR a los 10 años en diferentes brazos de seguimiento en pacientes con adenomas de bajo y alto riesgo; en este último grupo, se aleatorizan 1:1 los pacientes a 3 y 5 años frente a 5 años de intervalo de vigilancia<sup>(563)</sup>. Por el momento no se dispone de resultados, si bien aportarán mayor evidencia científica para poder establecer de manera más adecuada los intervalos de seguimiento.

**Tabla 3** CLASIFICACIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO EN PACIENTES QUE NO REQUIEREN Y QUE REQUIEREN VIGILANCIA

Pacientes que no requieren vigilancia endoscópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 o 2 lesiones adenomatosas tubulares con DBG y &lt; 10 mm</li> <li>• Lesiones serradas sin displasia &lt; 10 mm (incluye cualquier número de pólipos hiperplásicos en recto-sigma &lt; 10 mm)</li> </ul>
Pacientes que requieren vigilancia endoscópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 o más lesiones adenomatosas tubulares con DBG y &lt; 10 mm</li> <li>• Al menos 1 lesión adenomatosa con componente veloso (&gt; 20 %), DAG o ≥ 10 mm</li> <li>• Al menos 1 lesión serrada con displasia o ≥ 10 mm</li> </ul>

DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado.

Elaboración propia de los autores.

### 10.4.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en la vigilancia según grupos de riesgo

✓ Antes de realizar recomendaciones de vigilancia debe comprobarse que la colonoscopia basal se ha realizado en condiciones de alta calidad: exploración completa, limpieza colónica adecuada y extirpación completa de los pólipos.

- Los pacientes con 1-2 lesiones adenomatosas tubulares con DBG y  $< 10$  mm no requieren vigilancia endoscópica. Se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional, preferentemente a los 10 años, o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Los pacientes con lesiones serradas sin displasia  $< 10$  mm no requieren vigilancia endoscópica, independientemente del número de lesiones. Se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional, preferentemente a los 10 años, o indicar una colonoscopia a los 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Los pacientes con pólipos hiperplásicos en recto-sigma  $< 10$  mm no requieren vigilancia endoscópica. A los 10 años se les debe reincorporar al programa de cribado poblacional o indicar una colonoscopia en dicho intervalo en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Los pacientes con 3 o más lesiones adenomatosas tubulares con DBG  $< 10$  mm o al menos 1 lesión adenomatosa vellosa con DAG o  $\geq 10$  mm deben realizar la primera vigilancia endoscópica a los 3 años.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- Los pacientes con al menos 1 lesión neoplásica serrada con displasia o  $\geq 10$  mm deben realizar la primera vigilancia endoscópica a los 3 años.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En pacientes con 5 o más adenomas o algún adenoma  $\geq$  de 20 mm, que constituyen el grupo de alto riesgo de la guía europea<sup>(1)</sup>, en el momento actual no hay evidencias ni a favor ni en contra de acortar el intervalo de seguimiento a 1 año.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 10.5. Situaciones especiales

### 10.5.1. Resección incompleta

Las recomendaciones de vigilancia se dan siempre tras la resección completa de lesiones halladas en la colonoscopia basal. Si esta resección completa no se consigue en una sola colonoscopia, debe repetirse hasta conseguir el objetivo de dejar el colon completamente explorado y libre de lesiones neoplásicas. Factores como una colonoscopia incompleta<sup>(568)</sup> o la resección incompleta de lesiones se asocian a cáncer de intervalo y a una mayor incidencia de CCR<sup>(596, 597)</sup>.

### 10.5.2. Resección fragmentada

La resección fragmentada de pólipos se relaciona en ocasiones con una resección incompleta, especialmente cuando la lesión es sésil o plana y mide  $\geq$  20 mm<sup>(598)</sup>. La tasa de recidiva a los 3-6 meses en lesiones no pediculadas  $>$  20 mm puede ser de hasta el 32 %<sup>(599)</sup> y en un estudio retrospectivo publicado en el año 2016<sup>(600)</sup> en el que evaluó la resección endoscópica de este tipo de lesiones y se observó que la extirpación fragmentada incrementa el riesgo de tejido residual sobre la cicatriz postpolipectomía. Por ello, ante la posibilidad de incrementar el riesgo de recidiva y CCR de intervalo<sup>(601)</sup>, se recomienda realizar una revisión endoscópica en un plazo de 6 meses de la colonoscopia basal en caso de resección fragmentada de lesiones  $\geq$  20 mm, incluso aunque se haya realizado resección completa, así como toma de biopsias de la cicatriz de polipectomía<sup>(599, 602, 603)</sup>. En estos casos el riesgo de recidiva sigue siendo considerable<sup>(602)</sup>, por lo que se recomienda, una vez comprobada la ausencia de tejido adenomatoso en la cicatriz, realizar la primera colonoscopia de vigilancia al año de la revisión de la escara.

### 10.5.3. Lesiones resecaadas no recuperadas

Se recomienda la recuperación de todas las lesiones resecaadas. No obstante, en ocasiones no es posible debido a diversas circunstancias<sup>(604)</sup>. En estos casos, puesto

que no se puede conocer la histología de las lesiones resecaadas y no recuperadas, se considerarán como avanzadas aquellas lesiones  $\geq 10$  mm y como no avanzadas aquellas  $< 10$  mm. Para la evaluación del riesgo y establecer la recomendación de vigilancia, estas lesiones se sumarán a las recuperadas.

#### 10.5.4. Tatuaje de lesiones

Tras resección de lesiones con sospecha de cáncer invasivo o dificultad para localización en sucesivas exploraciones endoscópicas, se recomienda realizar tatuaje adyacente a la lesión (inyección de un marcador de carbono líquido biocompatible) para facilitar la identificación de la ubicación de la lesión con vistas a un seguimiento o a una cirugía posterior excepto si la lesión se localiza en el ciego, adyacente a la válvula ileocecal o en el recto bajo<sup>(605)</sup>.

#### 10.5.5. Situaciones de riesgo especial

##### ■ Derivación a consultas de alto riesgo o de prevención del cáncer colorrectal

- $\geq 10$  adenomas. Una proporción no definida de pacientes con 10 o más adenomas presentan síndromes de cáncer hereditario<sup>(606)</sup> y, por tanto, estos casos deben tratarse de forma individualizada. En estos pacientes debe considerarse repetir la colonoscopia de forma precoz y valorar la conveniencia del consejo genético. Por ello, deben ser evaluados en una consulta de alto riesgo (CAR)<sup>(607)</sup> o en una consulta especializada de gastroenterología si no estuviese disponible una CAR.
- $\geq 5$  PS o  $\geq 2$  PS  $\geq 10$  mm proximales al sigma o  $\geq 10$  pólipos con  $\geq 50$  % de PS. Una proporción de estos pacientes serán diagnosticados de síndrome de poliposis serrada (SPS) en sucesivas colonoscopias<sup>(422)</sup>. Respecto a los pacientes con PS múltiples, se ha visto que tanto ellos como sus familiares presentan un riesgo elevado de desarrollar CCR<sup>(608)</sup>. Por este motivo, también deben ser evaluados y seguidos de forma individualizada en una CAR.
- Criterios de SPS. Los pacientes que cumplen criterios de SPS tienen un riesgo elevado de presentar CCR<sup>(609)</sup> y deben también ser evaluados y seguidos en una CAR.

#### 10.5.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación en situaciones especiales

✓ Las recomendaciones de vigilancia se dan siempre tras la resección completa de lesiones halladas en la colonoscopia basal.

- Cuando la resección es incompleta se debe repetir la colonoscopia hasta conseguir el objetivo de dejar el colon completamente explorado y libre de lesiones neoplásicas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las lesiones sésiles o planas de gran tamaño ( $\geq 20$  mm) y reseçadas de forma fragmentada se debe realizar una revisión endoscópica en un plazo de 6 meses desde la colonoscopia basal.

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las lesiones sésiles o planas de gran tamaño ( $\geq 20$  mm) y reseçadas de forma fragmentada, se debe realizar una primera vigilancia endoscópica al año de confirmar la resección completa.

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Se recomienda la recuperación de todas las lesiones reseçadas.
- ✓ Las lesiones  $\geq 10$  mm reseçadas y no recuperadas se considerarán como avanzadas y las lesiones  $< 10$  mm como no avanzadas. No se tendrán en consideración las lesiones reseçadas no recuperadas  $< 10$  mm en el recto-sigma.
- ✓ Para establecer la recomendación de vigilancia, las lesiones avanzadas y no avanzadas no recuperadas se sumarán a las recuperadas.
- Tras la resección de lesiones con sospecha de cáncer invasivo o con dificultad para la localización posterior, se debe realizar tatuaje de la lesión.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- ✓ Los individuos con riesgo elevado de CCR ( $\geq 10$  adenomas;  $\geq 5$  PS proximales;  $\geq 2$  PS  $\geq 10$  mm;  $\geq 10$  pólipos con  $\geq 50\%$  de PS o con criterios de síndrome de poliposis serrada) requieren un estudio individualizado y han de derivarse a una CAR específica o a una consulta especializada de gastroenterología.

## 10.6. Adecuación de los intervalos de seguimiento tras una primera colonoscopia de vigilancia

### 10.6.1. Seguimiento tras una primera colonoscopia de vigilancia

Algunos estudios observacionales<sup>(590, 610-612)</sup> han evaluado el riesgo de neoplasia avanzada metacrona en la segunda colonoscopia de vigilancia basándose en los

hallazgos de la primera vigilancia, si bien la evidencia disponible es limitada. Asimismo, apenas existen estudios al respecto tras dos colonoscopias de vigilancia normales. En todos estos estudios se ha observado que los hallazgos en la segunda colonoscopia de vigilancia dependen más de lo encontrado en la primera vigilancia que de los hallazgos de la colonoscopia basal<sup>(590, 610-612)</sup>. No obstante, puesto que en pacientes con lesiones avanzadas basales el riesgo de lesión colorrectal avanzada en la segunda colonoscopia es de alrededor del 10 %, aun en el caso de encontrar lesiones de bajo riesgo, recomendamos una segunda vigilancia con colonoscopia a los 5 años en el caso de no encontrar lesiones que requieran vigilancia en la primera colonoscopia o a los 3 años en el caso de encontrarlas. Aunque no hay evidencias al respecto, parece razonable que, tras dos colonoscopias de vigilancia normales o con lesiones que no requieren vigilancia, el paciente vuelva al programa de cribado a los 10 años.

### 10.6.2. Cese de la vigilancia

Se puede establecer que el beneficio de esta actividad para los individuos sanos a partir de una determinada edad puede estar limitado por la comorbilidad, la esperanza de vida del paciente o los riesgos y las complicaciones de un procedimiento invasivo. El riesgo de desarrollo de CCR sin seguimiento en una cohorte de pacientes con adenomas de riesgo medio (1-2 adenomas  $\geq 10$  mm o 3-4 adenomas  $< 10$  mm) durante un período medio de 7,8 años es del 3,3 %<sup>(568)</sup>. Por lo tanto, el beneficio de la vigilancia, cuando la esperanza de vida es inferior a los 10 años, es dudoso. Como ejemplo, el riesgo de muerte en nuestro país a los 75 años es del 21,03% y a los 80 años del 36,9%<sup>(613)</sup>. Por lo tanto, parece difícil que la vigilancia endoscópica tenga algún efecto y en este sentido; se sugiere que en aquellos pacientes candidatos a vigilancia endoscópica se finalice dicha vigilancia a los 75 años o excepcionalmente a los 80 años en pacientes seleccionados sin comorbilidades.

### 10.6.3. Adecuación de la vigilancia endoscópica

Existe una elevada tasa de inadecuación de la vigilancia pospolipectomía<sup>(554, 614)</sup>, así como de falta de cumplimiento de las guías<sup>(615, 616)</sup>. Para asegurar la adecuación y la realización de la vigilancia endoscópica, se recomienda establecer estrategias dentro de los programas poblacionales de cribado de CCR<sup>(554)</sup>. Si no es posible, se recomienda establecer sistemas de recordatorio dirigidos al paciente o al médico de atención primaria (AP). Fuera del programa de cribado, se deben aplicar medidas que incentiven la utilización de las recomendaciones de seguimiento de los pólipos de colon.

#### 10.6.4. Aparición de nuevos síntomas

Las recomendaciones de vigilancia se realizan en individuos asintomáticos. La aparición de síntomas en un individuo al que se le han extirpado pólipos de colon hace que deban ser evaluados en el contexto adecuado y deben indicarse las exploraciones pertinentes para su estudio (ver capítulo 4).

#### 10.6.5. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación tras una primera colonoscopia de vigilancia

✓ Los intervalos de vigilancia endoscópica se establecerán en función de los hallazgos en la última colonoscopia.

- En los pacientes con lesiones avanzadas en la colonoscopia de vigilancia se debe realizar el siguiente control endoscópico a los 3 años.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación débil a favor.

- En los pacientes sin lesiones avanzadas en la colonoscopia de vigilancia se deben realizar el siguiente control endoscópico a los 5 años.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Tras dos colonoscopias de vigilancia sin lesiones colorrectales avanzadas, se debe reincorporar a los pacientes a los programas poblacionales de cribado de CCR o indicar una colonoscopia en 10 años en caso de que no haya programa poblacional de cribado de CCR.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

✓ Se aconseja integrar las estrategias de vigilancia dentro de los programas de cribado poblacional de CCR.

✓ Los pacientes a los que se les han extirpado pólipos del colon y que consultan por síntomas requieren ser evaluados cuidadosamente en el contexto clínico.

- Se debe finalizar la vigilancia endoscópica para el CCR en adultos de más de 75 años o excepcionalmente a los 80 años en pacientes seleccionados sin comorbilidades.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

## 10.7. Cáncer colorrectal

(Se excluye de estas recomendaciones la vigilancia para la detección de la recidiva a distancia del CCR)

### 10.7.1. Criterios de resección completa del adenocarcinoma invasivo sobre adenoma

Se considera cáncer invasivo pT1 cuando sobrepasa la *muscularis mucosae* y se extiende a la submucosa sin alcanzar la muscular propia<sup>(617)</sup>. Una vez que se ha realizado una resección endoscópica completa de la lesión que permita la valoración de los bordes, existe un riesgo de infiltración de los ganglios locorregionales que se sitúa en el 6,8-17,8 % de los casos<sup>(618, 619)</sup>. Varios metaanálisis han evaluado qué criterios histológicos se asocian y han determinado que el grado de diferenciación, la invasión linfática o vascular, la presencia de *budding* (nidios tumorales) y el grado de infiltración de la submucosa son factores predictores de infiltración de las adenopatías de forma independiente<sup>(620-624)</sup>. En las lesiones pT1, el riesgo de invasión linfática cuando no se cumplen los criterios referidos es del 1,9 %. A la hora de tomar decisiones se tiene que equilibrar este riesgo con el de la mortalidad asociada a la intervención quirúrgica, que se sitúa en el 0,5 %. Esto implica que, si se cumplen los criterios de buen pronóstico (tabla 4), el número necesario a intervenir para prevenir 1 muerte por CCR es de 208, por lo que el beneficio de una intervención quirúrgica es residual<sup>(625)</sup>. En cambio, cuando no se cumple alguno de los criterios antes referidos, el riesgo de enfermedad residual o afectación linfática se incrementa. Por este motivo, se recomienda que los pacientes con CCR pT1 reseccionados endoscópicamente sean evaluados en las CAR o consultas especializadas de gastroenterología y que la toma de decisiones se realice finalmente en comités multidisciplinares.

**Tabla 4** CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE BUEN PRONÓSTICO EN ADENOCARCINOMAS SOBRE PÓLIPOS CON INVASIÓN DE LA SUBMUCOSA

Extirpación en bloque
Grado de diferenciación: bueno/moderado
Ausencia de invasión linfática o vascular
Distancia al margen de resección a $\geq 1$ mm del carcinoma
Ausencia de <i>budding</i> (nidios tumorales)
Grado de infiltración de la submucosa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En pólipos planos y sésiles, infiltración de la submucosa <math>\leq 1.000 \mu\text{m}</math> (1 mm)</li> <li>• En pólipos pediculados, clasificación de Haggitt 1 o 2<sup>(67)</sup> o con infiltración de la submucosa <math>&lt; 3</math> mm</li> </ul>

Elaboración propia de los autores.

## 10.7.2. Vigilancia endoscópica tras la resección del cáncer colorrectal con intención curativa (incluyendo pT1 resecado endoscópicamente)

### 10.7.2.1. Colonoscopia perioperatoria completa

Los objetivos de completar el estudio del colon de forma perioperatoria son tanto detectar lesiones síncronas como resecar lesiones precancerosas, ya que se estima que en los pacientes con CCR, la prevalencia de un cáncer sincrónico oscila entre el 0,7 y el 7 %<sup>(626-628)</sup>. Se recomienda, por tanto, que en aquellas situaciones en las que la colonoscopia haya sido incompleta por la presencia de un tumor estenosante, mala preparación o resección incompleta de las lesiones neoplásicas visualizadas en la exploración basal (no incluidas en la pieza quirúrgica o sin resección previa a la cirugía), la exploración del colon se complete preferentemente de forma preoperatoriamente o, si no fuera posible, postoperatoria en un plazo de 3 a 6 meses con el fin de tener un margen de seguridad tras la intervención. De todos modos, no se recomienda realizar el estudio endoscópico de forma intraoperatoria<sup>(629)</sup>. Cabe destacar que la colonoscopia ha de cumplir los criterios de calidad estándar aplicados al resto de procedimientos endoscópicos. En los casos de neoplasia estenosante, podremos recurrir también a la colonoscopia por tomografía computarizada (TC) de forma preoperatoria<sup>(630)</sup>.

### 10.7.2.2. Colonoscopia de vigilancia

Las colonoscopias de vigilancia tras la resección de un CCR con intención curativa tienen como objetivo tanto la detección de nuevas lesiones precancerosas y de CCR como de recidivas. La evidencia disponible para establecer los intervalos de vigilancia es escasa y no se basa en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), pero existen algunos estudios que evalúan el riesgo de lesiones metacronas en la vigilancia.

Diferentes estudios estiman que el 1,5-3 % de los pacientes desarrollan lesiones metacronas en los 3-5 primeros años tras la resección inicial<sup>(73, 74)</sup>. Asimismo, algunos estudios observacionales<sup>(627, 631)</sup> han analizado la incidencia de CCR metacrónico en estos pacientes y han observado que en los primeros años tras la intervención quirúrgica la incidencia de CCR es elevada. Todo ello puede ser debido a que en la colonoscopia basal no se detectaron lesiones neoplásicas ya existentes, aspecto que remarca la importancia tanto de la calidad de la colonoscopia basal como el hecho de completar el estudio perioperatorio de posibles lesiones síncronas. Por otro parte, se estima que el 80 % de las recidivas son detectadas en los 2,5 primeros años<sup>(632, 633)</sup>. Por todo ello, se establece la recomendación de la primera colonoscopia de vigilancia al año (algoritmo 6), intervalo que además

es clínicamente eficiente y una estrategia costeefectiva en términos de detección de cáncer y prevención de muertes por cáncer, como ha demostrado el estudio de costeefectividad de Hassan et al.<sup>(634)</sup>. Sin embargo, tras el primer intervalo de vigilancia, la evidencia disponible para establecer los siguientes períodos es débil y se basa fundamentalmente en las recomendaciones establecidas para otras lesiones avanzadas.

### 10.7.2.3. Casos especiales: cáncer de recto

El cáncer de recto merece mención especial debido a su elevada probabilidad de recidiva local. En algunos estudios se ha observado que más del 80 % de las recidivas en la anastomosis se dan en pacientes con cáncer de recto<sup>(635-637)</sup>, si bien esto depende a su vez de la estadificación preoperatoria, del tratamiento neoadyuvante y de la técnica quirúrgica. Asimismo, existe escasa evidencia respecto a los intervalos de vigilancia en estos pacientes.

Por todo ello, en aquellos pacientes tratados con cirugía rectal con excisión total del mesorrecto asociado, si lo precisa, a tratamiento neoadyuvante, no se recomienda una vigilancia específica del recto, ya que la probabilidad de recidiva es muy baja. Por el contrario, en aquellos pacientes sin escisión total del mesorrecto, sería adecuado realizar vigilancia endoscópica estrecha los 2 primeros años tras la resección mediante rectosigmoidoscopia o ecoendoscopia, sin existir datos a favor de una u otra técnica (algoritmo 6) ni existir evidencias claras sobre el beneficio de una estrategia en concreto. Finalmente, en aquellos que no han recibido neoadyuvancia, en función del estadio tumoral, se decidirá de forma individualizada la estrategia de vigilancia a seguir<sup>(638-642)</sup>.

### 10.7.2.4. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre las estrategias de vigilancia en pacientes con cáncer colorrectal reseado con intención curativa

✓ Los individuos con CCR pT1 reseado endoscópicamente han de derivarse a una CAR específica o a una consulta especializada de gastroenterología.

- Los pacientes con adenocarcinoma sobre pólipo con invasión de la submucosa (pT1) no requieren resección quirúrgica si se cumplen todos los criterios de buen pronóstico (tabla 4).

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Si la colonoscopia basal ha sido incompleta, se recomienda realizar una colonoscopia preoperatoria o postoperatoria completa en un plazo de 3-6 meses

tras la intervención quirúrgica. Si la colonografía por TC está disponible, se recomienda su realización antes de la intervención.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda realizar la primera colonoscopia de vigilancia al año de la intervención, 3 años después de esta primera revisión y posteriormente cada 5 años si las colonoscopias son normales o con lesiones no avanzadas.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En el caso de detección de lesiones colorrectales metacronas, se seguirán las mismas recomendaciones de vigilancia pospolipectomía expuestas anteriormente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

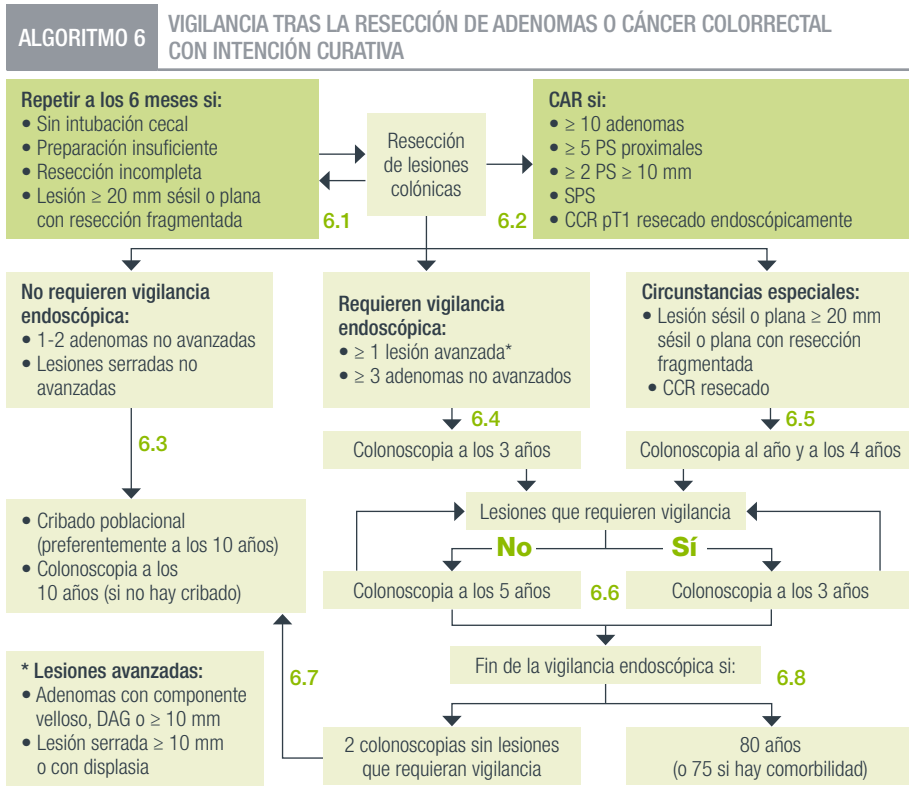
- En los pacientes con cáncer de recto sin excisión total del mesorrecto se sugiere vigilancia los 2 primeros años tras la resección, sin evidencias a favor de una estrategia en concreto.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

## **10.8. Vigilancia tras la resección de adenomas o cáncer colorrectal con intención curativa (algoritmo 6)**

- 6.1.** Antes de establecer la estrategia de vigilancia, se debe completar la exploración basal a los 6 meses si la colonoscopia es incompleta, la preparación es insuficiente, se han resecado de forma incompleta las lesiones o se ha realizado una resección fragmentada de una lesión sésil o plana con un diámetro igual o superior a 20 mm.
- 6.2.** Los pacientes se remitirán a una CAR para completar la evaluación si cumplen alguna de las siguientes características:  $\geq 10$  adenomas,  $\geq 5$  PS proximales,  $\geq 2$  PS  $\geq 10$  mm,  $> 10$  pólipos con  $> 50\%$  serrados, SPS o CCR pT1 resecado endoscópicamente.
- 6.3.** A los pacientes con lesiones que no requieren vigilancia endoscópica (1-2 adenomas no avanzados y/o lesiones serradas no avanzadas) se les vigilará dentro del programa poblacional de cribado de CCR o se les realizará una colonoscopia a los 10 años si no estuviese disponible.

- 6.4.** A los pacientes con lesiones que requieren vigilancia endoscópica (al menos 1 lesión avanzada o más de 2 adenomas no avanzados) se les recomendará realizar la vigilancia endoscópica a los 3 años de la exploración basal.
- 6.5.** Se recomendará realizar la vigilancia endoscópica al año y a los 4 años de la confirmación de la resección completa de una lesión sésil o plana reseçada de forma fragmentada inicialmente o tras la resección de un CCR.
- 6.6.** El intervalo de vigilancia posterior se establecerá en función de las lesiones detectadas: 3 años si se detectan lesiones que requieran vigilancia endoscópica y 5 años si no se detectan.
- 6.7.** Los pacientes se reincorporarán al programa poblacional de cribado de CCR si en dos colonoscopias consecutivas no se detectan lesiones que requieran vigilancia.
- 6.8.** Se finalizará la vigilancia endoscópica si el paciente tiene 80 años (o 75 años con comorbilidad asociada).



CAR: consulta de alto riesgo; CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado; PS: pólipos serrados; SPS: síndrome de poliposis serrada. Elaboración propia de los autores.

# VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

# 11

## PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

- ¿Qué pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR)?
- ¿Qué estrategias reducen la incidencia de CCR en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con riesgo elevado de desarrollar CCR?
- ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con EII con riesgo elevado de desarrollar CCR?
- ¿Qué actitud debemos tomar ante la detección de displasia en un paciente con EII?

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son EII que se desarrollan como resultado de una respuesta inmune desregulada hacia la microbiota comensal en un huésped genéticamente susceptible<sup>(643, 644)</sup>. Su prevalencia sigue aumentando en países desarrollados, con un rápido incremento de la incidencia en países en fase de industrialización que parece estar asociado a una dieta occidentalizada y a factores ambientales aún poco conocidos<sup>(645)</sup>. Los pacientes con CU y EC de colon presentan un riesgo de CCR incrementado atribuible al efecto carcinogénico de la inflamación mucosa crónica y a otros factores de riesgo individual<sup>(643, 644)</sup>.

## **11.1.** ¿Qué pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal?

### **11.1.1. Riesgo asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal**

Un metaanálisis de 9 estudios retrospectivos poblacionales recientes (259.266 pacientes/año de seguimiento, selección estricta, eliminación de casos con colectomía y EC no colítica) observa una disminución global del riesgo de CCR en la CU

respecto al apreciado en el pasado, aunque sin alcanzar significación estadística en la EC<sup>(646)</sup>. A pesar de este descenso, la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de CCR en la EII se estima 2 veces superior a la población general (SIR: 1,7; IC 95 %: 1,2-2,2), sin diferencias entre CU y EC<sup>(646)</sup>. Sin embargo, tanto la estimación del riesgo como la de la tendencia temporal no son homogéneas entre diversas áreas geográficas<sup>(647, 648)</sup>.

El más reciente y extenso metaanálisis<sup>(649)</sup> (81 estudios poblacionales y no poblacionales, de 1956 a 2013) muestra un riesgo de CCR en la CU (tasa de incidencia [IR]) de 1,58 por 1.000 pacientes/año (IR: 1,21 por 1.000 pacientes/año en estudios poblacionales), aproximadamente la mitad que el primero publicado por Eaden et al. en 2001<sup>(650)</sup>, en parte debido a la sobreestimación del riesgo en este por la introducción de diferentes sesgos<sup>(651)</sup>. Castaño-Milla et al.<sup>(649)</sup> demuestran que el riesgo (IR) de CCR en la CU disminuyó de 4,29/1.000 a 1,21/1.000 pacientes/año en los trabajos publicados en la primera década respecto a la última década. Esta probable disminución del riesgo temporal del CCR en la CU ha sido atribuido al efecto de un mejor control de la actividad inflamatoria por la optimización de los programas de vigilancia endoscópica y de la indicación de colectomía y al uso de fármacos con posible efecto quimiopreventivo<sup>(646, 648, 649, 652)</sup>.

## 11.1.2. Factores de riesgo individual

El riesgo de CCR no afecta por igual a todos los pacientes con EII. Se ha relacionado de forma consistente con la mayor extensión, duración e intensidad de la inflamación colónica, junto con otros factores de riesgo individual<sup>(644)</sup>. Sin embargo, en la actualidad persiste la incertidumbre acerca de la verdadera magnitud tanto del riesgo global como de los factores de riesgo de CCR asociados a la EII debido a la importante heterogeneidad en diseño, desarrollo y carencias metodológicas entre los estudios<sup>(651)</sup>.

### 11.1.2.1. Extensión y duración

El riesgo de CCR en las colitis extensas es 4,8-6,4 veces superior al de la población general, medio y no significativo en la colitis izquierda (SIR: 1,7; IC 95 %: 0,6-4,5) y muy bajo o nulo en las proctitis<sup>(646, 652)</sup>. En la EC colónica el riesgo de CCR es similar al apreciado en la CU a igual extensión y duración<sup>(646, 653)</sup>. En el metaanálisis de Lutgens et al.<sup>(646)</sup>, el riesgo acumulativo de CCR en el conjunto de pacientes con CU y EC colónica fue bajo (1, 2 y 5 % a los 10, 20 y más de 20 años de duración de la EII, respectivamente), aunque sustancialmente más elevado en aquellos con colitis extensa (2, 12 y 21 %, respectivamente). Un

estudio prospectivo de la base poblacional de la cohorte CESAME francesa<sup>(654)</sup> (48,619 pacientes; 63 % con EC) ha observado un elevado riesgo de CCR en la EII en colitis extensas de larga duración (definida como > 0 % del colon y > 10 años) (SIR: 7; IC 95 %: 4,4-10,5), sin ser significativo en colitis no extensas y de menor duración (SIR: 1,1; IC 95 %: 0,6-1,8).

En el metaanálisis de Castaño-Milla et al.<sup>(649)</sup>, el riesgo de CCR fue de 0,91, 4,07 y 4,55 por 1.000 pacientes/año en la primera, segunda y tercera décadas, respectivamente. Este incremento del riesgo, relativamente constante después de 10 años desde el inicio de la enfermedad<sup>(646, 649, 652)</sup>, se observa tanto en programas de vigilancia endoscópica<sup>(655)</sup> como en estudios poblacionales<sup>(646, 648, 652)</sup>, por lo que en la actualidad se acepta que no deben modificarse los intervalos entre colonoscopias de vigilancia respecto a la duración de la EII.

### 11.1.2.2. Grado de actividad inflamatoria histológica, pseudopólipos y estenosis

Una revisión sistemática (RS) (4 estudios observacionales retrospectivos entre 1.422 elegibles) confirma que el grado de inflamación histológica incrementa el riesgo de neoplasia colorrectal en la CU, aun en ausencia de actividad macroscópica<sup>(656)</sup>. En este trabajo, la heterogeneidad en los índices de actividad utilizados y de los resultados imposibilitó la realización de un metaanálisis cuantitativo. Los 2 estudios caso-control incluidos (127 neoplasias, 277 controles)<sup>(657, 658)</sup>, tras ajustar factores de confusión, mostraron un incremento del riesgo de neoplasia de 4-5 veces por unidad en la misma escala de actividad histológica. Entre los 2 estudios de cohortes (486 pacientes con neoplasia), Grupta et al.<sup>(659)</sup> observaron un incremento de 3 veces el riesgo por unidad en la escala utilizada (HR: 3; IC 95 %: 1,4-6,3). Korelitz et al.<sup>(660)</sup> demostraron que el incremento de riesgo de neoplasia avanzada se relaciona con una inflamación histológica persistente, aun en ausencia de inflamación macroscópica. En la misma dirección, un estudio posterior (83 casos y 370 controles, CU y EC) ha observado que la inflamación histológica y la duración se asocian con un efecto acumulativo en el riesgo de neoplasia avanzada en la EII<sup>(661)</sup>. Así, respecto a pacientes sin inflamación, la razón de probabilidad (OR) en pacientes con EII leve y moderada valorados conjuntamente fue de 2,6 (IC 95 %: 1,6-4,1) y se incrementó hasta 31,8 (IC 95 %: 15,6-64,9) en la EII grave<sup>(661)</sup>. Estos datos refuerzan las estrategias actuales de vigilancia endoscópica que tienen en cuenta la estratificación del riesgo de CCR según la diferente extensión y el grado de la actividad de la EII con criterio histológico.

Los pseudopólipos inflamatorios son la respuesta regenerativa de una mucosa que ha presentado una inflamación intensa. En 2 estudios caso-control en

pacientes con CU la presencia de pseudopólipos inflamatorios se incrementó 2 veces en el riesgo de CCR: OR: 2,29; IC 95 %: 1,28-4,11<sup>(662)</sup> y OR: 2,54; IC 95 %: 1,45-4,44<sup>(663)</sup>. Por otro lado, la ausencia macroscópica de inflamación se asoció a un factor protector: OR: 0,38; IC 95 %: 0,19-0,73<sup>(662)</sup>.

Dos amplios estudios recientes muestran que en los pacientes con EII la prevalencia de displasia o CCR asociada a la presencia de estenosis colónica es del 2-3,5 %, sustancialmente menor que la estimada anteriormente<sup>(664, 665)</sup>. En un estudio retrospectivo de base poblacional (12.013 EII) en 293 pacientes colectomizados por estenosis sin displasia preoperatoria, la displasia o CCR se detectó en el 2 % de los pacientes con EC y en el 9 % de pacientes con CU; la EII no activa en el momento de la colectomía fue el único factor de riesgo (OR: 4,86; IC 95 %: 1,11-21,27)<sup>(664)</sup>. En el estudio caso-control (53.568 EII), la presencia de estenosis se asoció con un incremento del riesgo de CCR (OR: 6,67; IC 95 %: 3,30-12,89) pero no de displasia<sup>(665)</sup>. De este modo, las estenosis colónicas deben considerarse resultado de una inflamación crónica que puede asociarse con CCR oculto, incluso en ausencia de inflamación activa, lo que justifica una vigilancia endoscópica meticulosa e intensiva.

### 11.1.2.3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal

Los pacientes con EII, al igual que la población general, presentan un riesgo de CCR esporádico que aumenta con la edad. Entre los pacientes con EII con un familiar de primer grado (FPG) con CCR, el riesgo de desarrollar CCR se incrementa tanto en la CU (RR: 2; IC 95 %: 1-9,4) como en la EC (RR: 3,7; IC 95 %: 1,4-9,4) hasta 9 veces (RR: 9,2; IC 95 %: 3,7-23) si el diagnóstico de CCR en el FPG ocurre antes de los 50 años<sup>(666)</sup>. Representa un subgrupo especial de riesgo no relacionado directamente con la EII sino con la carga genética y ambiental del CCR familiar<sup>(666)</sup>.

### 11.1.2.4. Colangitis esclerosante primaria

En una RS, la colangitis esclerosante primaria (CEP) se asocia con la EII en un 70-80 % de los casos, de los que más de un 75 % corresponden a CU<sup>(667)</sup>. Los pacientes con CEP y EII tienen un riesgo de CCR 10 veces mayor que la población general por mecanismos aún poco conocidos<sup>(668)</sup>. El subanálisis de 4 estudios prospectivos incluidos en un metaanálisis (16 estudios observacionales) confirma que los pacientes con CU y CEP presentan un incremento en el riesgo de desarrollar CCR respecto aquellos sin CEP (OR: 7,47; IC 95 % 3,44-16,21)<sup>(669)</sup>. En pacientes con EII y colon intacto, este elevado riesgo se mantiene incluso tras un trasplante hepático por CEP (OR: 10)<sup>(670)</sup>.

### 11.1.2.5. Edad al diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y sexo

Estudios poblacionales demuestran que el diagnóstico de CU o EC a una edad precoz (< 30 años) eleva significativamente el riesgo de CCR (SIR: 7,2; IC 95 %: 2,9-17,8)<sup>(646)</sup>, aunque se atribuye a la mayor duración de la enfermedad a lo largo de la vida o al perfil de actividad más agresivo en la EII de debut precoz<sup>(646,652)</sup>. Por otro lado, en estudios poblacionales, la EII de debut tardío (> 60 años de edad) no se ha asociado con un incremento del riesgo de CCR<sup>(646, 652, 671)</sup>, aunque puede presentarse de forma precoz desde el diagnóstico de EII<sup>(672)</sup>. En una amplia cohorte poblacional sueca con EII (n = 7.607; 196 CCR), el riesgo de CCR fue un 60 % superior en los hombres respecto al de las mujeres (RR: 1,6; IC 95 %: 1,2-2,2), aunque solo significativo en pacientes con diagnóstico antes de los 45 años<sup>(673)</sup>. Otros estudios han confirmado esta asociación de forma consistente<sup>(652, 654, 658)</sup>.

### 11.1.3. Riesgo de cáncer de recto tras una colectomía en la enfermedad inflamatoria intestinal

La estrategia de vigilancia endoscópica en los pacientes con EII tras una colectomía es controvertida y no coincidente entre las guías de práctica clínica (GPC)<sup>(592, 674-677)</sup>. Una reciente RS y metaanálisis<sup>(678)</sup> (11.786 colectomías en EII; 81 artículos) y un posterior estudio con base poblacional del Registro Nacional Sueco<sup>(679)</sup> (1964-2010; 5.886 colectomías en CU) actualizan la evidencia del riesgo de CCR en la EII con análisis paralelo de las 3 modalidades de reconstrucción. El riesgo de CCR en la EII tras una colectomía subtotal con recto intacto (anastomosis ileorrectal o recto excluido) es unas 6 veces superior que en pacientes con una proctocolectomía total y reservorio con anastomosis ileoanal<sup>(678)</sup>.

#### 11.1.3.1. Reservorio con anastomosis ileoanal

Los pacientes portadores de un reservorio con anastomosis ileoanal presentan un riesgo de adenocarcinoma en el reservorio muy bajo, con una prevalencia global del 0,5 % (IC 95 %: 0,3-0,6) y una incidencia acumulada a los 25 años del 3,4 %<sup>(678)</sup>. En la cohorte sueca<sup>(679)</sup> se observó solamente en 1/1.796 pacientes, con una estimación del riesgo inferior a la población general. En el metaanálisis de Derickx et al.<sup>(678)</sup> el antecedente de displasia o el CCR previo a la colectomía fueron los únicos factores claramente identificables que incrementaron el riesgo de cáncer: 4,4 veces en el caso de displasia y hasta 15 veces en el caso de CCR (con una probabilidad acumulada de hasta el 29,5 % si hay antecedente

de CCR). En una RS publicada en el año 2014<sup>(680)</sup> solo se identifica en la bibliografía 49 pacientes con un diagnóstico inequívoco de adenocarcinoma en el reservorio. En este estudio se observa que la localización neoplásica acontece con mayor frecuencia en la mucosa transicional anorrectal (67 %) que en el reservorio (29 %) <sup>(680)</sup>. Se especula que la mucosa colónica residual, especialmente en pacientes con antecedente de neoplasia, es el mayor factor de riesgo de CCR<sup>(679)</sup>. Estudios aislados con un escaso número de pacientes han asociado un elevado riesgo de CCR en las reservoritis con mucosa atrófica/tipo C<sup>(681-683)</sup> y la presencia de CEP<sup>(681)</sup>. Sin uniformidad de criterio, algunas GPC reconocen estas situaciones como factores de riesgo y recomiendan una vigilancia endoscópica estricta<sup>(592, 675)</sup>, mientras que otras lo sugieren a criterio del clínico<sup>(676, 677)</sup> o no recomiendan seguir una vigilancia endoscópica<sup>(674)</sup>. Sin embargo, no se ha observado ningún caso en las series más amplias recientemente publicadas (n = 1.200<sup>(684)</sup> y n = 3.202)<sup>(685)</sup> ni en el estudio poblacional sueco (n = 1.112)<sup>(679)</sup>, lo que refleja una asociación ocasional.

La visualización endoscópica y la interpretación microscópica de displasia en el reservorio son difíciles por la presencia frecuente de inflamación. En un programa de vigilancia endoscópica solamente un 27 % de los pacientes presentaban displasia en el reservorio antes que un cáncer<sup>(684)</sup>, lo que pone en duda la eficacia real de la vigilancia endoscópica actual. Sin embargo, el porcentaje publicado de diagnósticos de CCR en estadio IV ha sido menor (1 %) en un centro con vigilancia regular de los reservorios cada 1-3 años a criterio del clínico<sup>(685)</sup> que en series sin un protocolo de vigilancia endoscópica regular (33 %) <sup>(684)</sup>, sugiriendo el beneficio de la vigilancia endoscópica regular en grupos de riesgo elevado<sup>(685)</sup>.

### 11.1.3.2. Anastomosis ileorrectal

Tras una anastomosis ileorrectal se ha descrito una prevalencia de cáncer rectal del 1,8 % (20/1.112 pacientes)<sup>(679)</sup> y del 2,4 % (IC 95 %: 1,7-3,3)<sup>(678)</sup>. Representa un riesgo 9 veces superior al de la población general, aunque con un riesgo acumulativo moderado del 5,6-14 % a los 20 años después de la reconstrucción<sup>(679, 686)</sup>. Se identifican como factores que incrementan el riesgo la CU, la duración de la EII, el antecedente de CCR<sup>(678)</sup> y la presencia de CEP (HR: 6,12)<sup>(679)</sup>. En una media de seguimiento de 9 años casi la mitad de los pacientes desarrollarán una proctitis refractaria<sup>(686)</sup>.

### 11.1.3.3. Ileostomía con muñón rectal excluido

En pacientes con recto excluido, se ha descrito una prevalencia de cáncer rectal del 0,6 % (25/4.358 pacientes)<sup>(679)</sup> y del 2,1 % (IC 95 %: 1,3-3)<sup>(687)</sup>. Representa

un riesgo 4 veces superior al de la población general<sup>(687)</sup>, aunque con un riesgo acumulativo bajo del 0,5 % a los 10 años y del 2,2 % los 20 años<sup>(679)</sup>. Se han identificado como factores que incrementan el riesgo la duración de la EII y la CEP<sup>(687)</sup> y el antecedente de displasia o CCR (HR: 3,67)<sup>(679)</sup>.

#### 11.1.4. Riesgo de cáncer anal o en fístulas perianales

El carcinoma anal (59 % de los adenocarcinomas) en la EII es infrecuente (0,2/1.000 pacientes/año), aunque se diagnostica en estadio avanzado<sup>(688)</sup>. Pacientes con EC persistentemente activa con fístulas perianales de larga evolución, especialmente en mujeres jóvenes, pueden desarrollar adenocarcinomas desde el epitelio de la fístula<sup>(689, 690)</sup>. También se observa carcinoma escamoso o adenocarcinomas asentado en úlceras anales crónicas o en estenosis anales de larga evolución<sup>(691)</sup>. El diagnóstico clínico es difícil al presentarse con síntomas anales inespecíficos, frecuentemente con dolor de reciente comienzo o persistente y también por su difícil exploración, que obliga a un estudio bajo anestesia<sup>(689, 691, 692)</sup>. En una cohorte de 11 pacientes con EC perianal y cáncer anal se obtuvo un resultado positivo en la primera biopsia efectuada de un tracto fistuloso sospechoso solamente en un 25 % de los casos<sup>(692)</sup>. Como en la población general, el cáncer anal puede asociarse a infección por virus del papiloma humano. En la EII, se desconoce su verdadera prevalencia y la de las lesiones preneoplásicas, asociadas o no con la inmunosupresión<sup>(691)</sup>. El desarrollo de un carcinoma de células escamosas en la zona transicional de un reservorio con anastomosis ileoanal es un evento raro, aunque se asocia con una supervivencia muy baja<sup>(693)</sup>. No disponemos de GPC que propongan intervalos de vigilancia en estas situaciones específicas.

## 11.2. ¿Qué estrategias reducen la incidencia del cáncer colorrectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo elevado de desarrollar un cáncer colorrectal?

### 11.2.1. Introducción

#### 11.2.1.1. Fisiopatología<sup>(694-699)</sup>

La inflamación crónica incrementa el riesgo de CCR en la EII actuando dinámicamente a través de mecanismos propios aún poco conocidos<sup>(643, 694, 695)</sup>, que

se asume que siguen en la mayoría de las ocasiones un proceso con las etapas: inflamación-displasia-cáncer<sup>(700)</sup>. Múltiples estudios muestran que el continuo estrés oxidativo producido por las células inflamatorias afectan a la regulación de diversos genes supresores y oncogenes<sup>(643)</sup>. Mutaciones específicas y la pérdida de heterocigosidad del gen *p53* se observan de forma precoz y frecuente y son clave en la iniciación del proceso neoplásico<sup>(643, 694)</sup>. Diversas citocinas inflamatorias estimularían a células madre carcinogénicas por medio de vías moleculares esenciales ligadas a la inflamación, como la vía patogénica no canónica Wnt/beta-catenina, TNF-alfa-NFkB e IL6-STAT3<sup>(694-696)</sup>. Las células de la mucosa inflamada pueden desarrollar alteraciones genéticas como inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites (IMS), hipermetilación del ácido desoxirribonucleico (DNA) y aneuploidía, que, a diferencia de lo que sucede en el CCR esporádico, ocurren antes de cualquier evidencia de displasia o CCR<sup>(643, 697)</sup>. Su detección se ha estimado potencialmente útil como biomarcadores de riesgo y progresión en estrategias de prevención del CCR en la EII<sup>(698)</sup>.

La progresión hacia la displasia se produciría mediante la expansión y selección de múltiples clones anormales en un proceso repetido de inflamación y reepitelización<sup>(697)</sup>. Distintos factores individuales podrían estar implicados, como, entre otros, los relacionados con la propia microbiota intestinal y la respuesta inmune<sup>(643, 697, 699)</sup>. De este modo, toda el área inflamada presenta riesgo de transformación y progresión neoplásica (efecto campo), lo que explica su naturaleza oculta y multifocal<sup>(643, 697)</sup>. A diferencia del CCR esporádico, mutaciones *K-ras* y *APC* ocurren en fases tardías y con una frecuencia menor y variable, activando los pasos a displasia de alto grado (DAG) y a CCR, respectivamente<sup>(643, 697)</sup>. En el CCR ligado a colitis también se ha asociado con una pérdida de inmunotolerancia tumoral y la activación de la vía de transición del epitelio mesenquimal podría explicar el comportamiento agresivo del CCR en la EII<sup>(701)</sup>.

### 11.2.1.2. Mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal

El CCR en pacientes con EII, respecto al CCR esporádico, se caracteriza por presentarse a una edad más joven, con una mayor frecuencia de neoplasia múltiple, localización proximal y lesiones superficiales, invasivas, con escasa diferenciación o en anillo de sello<sup>(702-705)</sup>. Un reciente metaanálisis (12 estudios retrospectivos hasta julio del año 2015, 3.472 CCR en EII) muestra una disminución de la supervivencia global respecto a pacientes sin EII (OR: 1,24; IC 95 %: 1,19-1,29)<sup>(704)</sup>, que en estudios poblacionales se ha asociado con una menor frecuencia de CCR en estadios precoces observada en la EC<sup>(703)</sup> y con CCR en estadios avanzados de grado III en la CU<sup>(705)</sup>.

### 11.2.1.3. Prevención del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

La prevención del CCR en la EII debe entenderse como el conjunto de medidas que incluyen el control efectivo de la actividad inflamatoria crónica a largo plazo, la quimioprevención, la detección precoz y el tratamiento endoscópico o quirúrgico de las lesiones neoplásicas colónicas. Su importancia se refleja en la continua actualización de diferentes GPC internacionales o nacionales<sup>(566, 592, 674-677, 706)</sup>. Sin embargo, se observa un escaso cumplimiento de las mismas, incluso en pacientes con elevado riesgo de CCR<sup>(707, 708)</sup>, que justifican la actualización del conocimiento y la implementación de medidas que optimicen la adherencia a los programas de prevención del CCR en la EII.

## 11.2.2. Prevención primaria

### 11.2.2.1. Control de la actividad inflamatoria

En los pacientes con EII la consecución y el mantenimiento de la curación mucosa y/o de la remisión histológica se asocia con la mejoría de múltiples objetivos pronósticos a largo plazo<sup>(709)</sup>. Los recientes avances en ciencia básica ligan de forma consistente la actividad inflamatoria continuada en la EII con el inicio y la progresión neoplásica en la mucosa colónica<sup>(643, 644)</sup>. Además, el grado de inflamación histológica es el mejor predictor del riesgo de CCR-EII<sup>(656)</sup>. El mejor control farmacológico en la EII puede explicar al menos parcialmente la disminución de la incidencia de CCR en las últimas décadas<sup>(646, 648, 649, 652, 654, 655)</sup>. Por ello, los fármacos actuales podrían ejercer un efecto protector del CCR por su eficacia en el control de la inflamación, vía inmunosupresión o por la disminución de la actividad inflamatoria, aunque no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitan asegurarlo<sup>(644, 651, 695)</sup>.

### 11.2.2.2. Quimioprevención

#### ■ 5-aminosalicilatos

Los 5-aminosalicilatos (5-ASA) presentan una reconocida actividad antiinflamatoria y son utilizados ampliamente en la práctica clínica para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la CU y se asocian con curación mucosa<sup>(710)</sup>. Estudios en fase preclínica han observado una acción antineoplásica de los 5-ASA por múltiples mecanismos, ligados o no a la inflamación<sup>(711)</sup>. Un estudio clínico caso-control muestra que la reducción del riesgo de CCR con 5-ASA no es independiente del grado de inflamación histológica<sup>(658)</sup>. No disponemos de ECA que demuestren el papel protector del CCR de los 5-ASA en pacientes con EII. Se

considera que probablemente nunca se realice por motivos éticos que impiden tener un grupo control sin tratamiento con 5-ASA en la CU y el elevado número de pacientes en seguimiento necesario<sup>(651)</sup>. La evidencia actual se basa en estudios observacionales con una amplia heterogeneidad metodológica<sup>(651)</sup>.

Un primer metaanálisis en el año 2005 (9 estudios en CU) sugirió un efecto protector de los 5-ASA en el riesgo de CCR y de displasia y/o CCR valorados conjuntamente (OR: 0,51; IC 95 %: 0,37-0,69), con un efecto dosis-dependiente > 1,2 g/día<sup>(712)</sup>. Un posterior metaanálisis de 17 estudios en CU hasta el año 2012 mostró resultados muy semejantes en la protección del riesgo de neoplasia de los 5-ASA (OR: 0,63; IC 95 %: 0,48-0,84)<sup>(713)</sup>. Sin embargo, Nguyen et al.<sup>(714)</sup> en 2 metaanálisis separados mostraron que el potencial efecto protector de los 5-ASA sobre el riesgo de CCR en la EII se observaba al considerar únicamente estudios de base hospitalaria (n = 9; OR: 0,58; IC 95 %: 0,45-0,75; heterogeneidad mínima), sin conseguirse al agrupar estudios de base poblacional (n = 4; OR: 0,95; IC 95 %: 0,66-1,38; heterogeneidad moderada), poniendo en duda la eficacia de los 5-ASA en la prevención. Otro metaanálisis<sup>(715)</sup> mostró un efecto protector del riesgo de neoplasia colorrectal en la EII únicamente asociado con la mesalazina, con un efecto dosis-dependiente > 1,2 g/día (OR: 0,5; IC 95 %: 0,3-0,9), sin efecto positivo en el CCR aislado de la sulfasalazina o en estudios poblacionales.

La más reciente RS y metaanálisis<sup>(716)</sup> (31 estudios observacionales de 1994 a diciembre del año 2016, 2.137 casos de neoplasia colorrectal, 76 % de cáncer) efectuado con una metodología estricta apoya el potencial efecto quimiopreventivo de los 5-ASA en la CU. La exposición a los 5-ASA mostró un efecto protector del CCR (RR: 0,58; IC 95 %: 0,45-0,74) y de la displasia (RR: 0,54; IC 95 %: 0,35-0,84). El efecto fue pronunciado en la CU (RR: 0,50; IC 95 %: 0,38-0,64) y no significativo en la EC (RR: 0,76; IC 95 %: 0,43-1,33). El uso de la mesalazina se asoció con una protección significativa (RR: 0,70; IC 95 %: 0,51-0,94), con un efecto dosis-dependiente y con un efecto marginal no significativo respecto a la sulfasalazina (RR: 0,72; IC 95 %: 0,51-1,01). El efecto protector de los 5-ASA se asoció de forma significativa tanto con los estudios de cohortes (n = 10) como caso-control (n = 21), sin diferencias en el test de interacción. También lo fue tanto en los estudios de base poblacional (n = 12) como en los de base hospitalaria (n = 19), sin observarse diferencias de sesgo de selección en ambos (elevado índice en la escala de N-O de 8 frente a 7). La heterogeneidad fue moderada entre los estudios (Q test < 0,001; i<sup>2</sup> 55 %).

La plausibilidad biológica relacionada con su efecto antineoplásico, el elevado perfil de seguridad y la necesidad de fomentar la adherencia a los tratamientos

de mantenimiento permiten considerar la utilización de los 5-ASA en la prevención primaria del CCR asociado a la CU en combinación con la vigilancia endoscópica<sup>(566, 592, 675, 706, 717, 718)</sup>.

### ■ Tiopurinas

Un actualizado metaanálisis<sup>(719)</sup> (15 estudios, 1994-2012; 2 poblacionales, 13 clínicos) no ha encontrado un efecto significativo en la protección del riesgo de neoplasia (displasia y/o CCR; OR: 0,87; IC 95 %: 0,71-1,06) o CCR (OR: 0,90; IC 95 %: 0,72-1,12) relacionado con el tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII. A pesar de la elevada heterogeneidad entre los estudios, los diferentes análisis de sensibilidad no modificaron los resultados<sup>(719)</sup>. Estudios que incluyeron a pacientes con CU con elevado riesgo de CCR procedentes de las bases nacionales española ENEIDA<sup>(720)</sup> y francesa CESAME<sup>(654)</sup> han mostrado un marcado efecto protector en el desarrollo de la neoplasia avanzada (OR: 0,21;  $p = 0,015$  y OR: 0,28;  $p = 0,03$ , respectivamente). Sin embargo, otro estudio caso-control de la cohorte CESAME<sup>(721)</sup> no asoció una disminución del riesgo de CCR en la EII (OR: 0,72; IC 95 %: 0,43-1,34). Aunque las tiopurinas no afectan a la tumorigénesis gastrointestinal, podrían disminuir el riesgo de CCR por su efecto positivo en el control de la actividad inflamatoria crónica en pacientes de elevado riesgo de CCR en la CU<sup>(654, 720)</sup>. Sin embargo, los resultados clínicos discordantes y el perfil de seguridad de las tiopurinas asociado fundamentalmente con un incremento del riesgo de linfomas<sup>(722)</sup> y cáncer de piel no melanoma<sup>(723)</sup> desaconsejarían su uso con intención exclusivamente quimiopreventiva.

### ■ Ácido ursodesoxicólico

Es utilizado en la práctica clínica en el tratamiento de pacientes con CEP<sup>(724)</sup>. Sin embargo, la recomendación de su uso es controvertida entre GPC<sup>(724-726)</sup>. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) a dosis de 15-20 mg/kg ha mostrado reducir los parámetros analíticos hepáticos<sup>(724, 727)</sup>. Sin embargo, no ha demostrado una influencia favorable en el pronóstico global<sup>(728)</sup> y puede agravarlo especialmente tras el trasplante hepático a dosis elevadas, > 28-30 mg/kg/día<sup>(724)</sup>. En pacientes con CEP y EII con dosis > 28-30 mg/kg/día también se ha asociado con un incremento del riesgo de CCR (OR: 2,03; IC 95 %: 0,52-7,73)<sup>(729)</sup>. Este efecto se ha relacionado posiblemente con un exceso en la concentración de ácido litocólico sérico y en la luz colónica, con efecto procarcinogénico probablemente mediado por bacterias intestinales en presencia de inflamación<sup>(729)</sup>.

En pacientes con CEP y CU el tratamiento con UDCA a dosis bajas como quimiopreención del CCR ha sido explorado en 2 metaanálisis. Singh et al.<sup>(730)</sup>,

basándose únicamente en 2 estudios clínicos (11 pacientes, 37 neoplasias), encuentran que el UDCA a dosis de 8-15 mg/kg/día se asocia con una disminución significativa del 82 % del riesgo de neoplasia colorrectal (OR ajustado; 0,18; IC 95 %: 0,06-0,52) (baja heterogeneidad). Hansen et al.<sup>(731)</sup> incluyen 7 estudios y sugieren a dosis baja-media de < 25 mg/kg/día una tendencia no significativa a la reducción del riesgo de CCR y/o displasia en la EII (OR: 0,64; IC 95 %: 0,38-1,17) (Q test = 6,7; i2 40 %). Una cohorte prospectiva muestra que en la CEP los pacientes con CU tratados con UDCA presentaron un riesgo elevado de CCR en los primeros 6 años de tratamiento, con una estabilización hasta los 9 años y ausencia de riesgo hasta los 12 años analizados, lo que demostraría su potencial efecto beneficioso solo a largo plazo<sup>(732)</sup>.

### ■ Ácido fólico

La evidencia epidemiológica sugiere un efecto inverso entre la ingesta diaria de folato y el riesgo de CCR esporádico<sup>(733)</sup>. En pacientes con CU, la deficiencia de folato se observa relacionada con la toma de sulfasalazina, que impide su absorción. La suplementación con ácido fólico puede reducir el riesgo de CCR en pacientes con EII (HR: 0,58; IC 95 %: 0,37-0,80) (baja-moderada heterogeneidad); sin embargo, solo se observa en estudios de base hospitalaria y en EE.UU. antes de la fortificación con folato en el año 1998, pero no en Europa<sup>(734)</sup>.

### ■ Estatinas

Las estatinas son utilizadas extensamente en la práctica clínica para la prevención del riesgo cardiovascular y han mostrado un efecto marginal en la prevención del CCR esporádico<sup>(735)</sup>. En un amplio estudio retrospectivo de cohortes (11.001 EII, 1.373 con 1 o más prescripciones), la toma de estatinas se asoció con una disminución del riesgo de CCR (OR: 0,42;  $p < 0,001$ ) durante 9 años de seguimiento<sup>(736)</sup>, sugiriendo la necesidad de efectuar nuevos estudios con base prospectiva.

### ■ Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos no ácido acetilsalicílicos

Distintos mecanismos biológicos ligan potencialmente al ácido acetilsalicílico (AAS) y derivados en la prevención del CCR en la EII<sup>(711)</sup>. En pacientes con EII, la exposición al AAS, así como a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no AAS no ha conseguido demostrar un efecto protector de CCR<sup>(737)</sup> y puede inducir brotes de actividad clínica<sup>(738)</sup>. Así, en un metaanálisis de 9 estudios retrospectivos (n = 14.917 pacientes con EII en tratamiento con AINE y/o AAS), el tratamiento con AINE (OR: 0,8; IC 95 %: 0,39-1,21) o con AAS (OR: 0,66; IC 95 %: 0,06-1,39) no modifica el riesgo de desarrollo de CCR<sup>(737)</sup>.

### 11.2.2.3. Biomarcadores de displasia o cáncer colorrectal

Una revisión reciente sintetiza la investigación remarcable en biomarcadores genéticos de riesgo y progresión neoplásica en pacientes con EII tanto en biopsia colónica como en sangre, orina o heces<sup>(698)</sup>. Con la intención de mejorar diversas estrategias de prevención del riesgo se han mostrado diferentes estudios potencialmente aplicables a la práctica clínica, entre otros la aneuploidía por citometría<sup>(739)</sup>, la codetección de la expresión por IHQ de proteínas *p53* y alfametilacil-coenzima A racemasa<sup>(740)</sup> o panel de metilación aberrante de genes en tejido<sup>(741)</sup> o en heces<sup>(742)</sup>. En un modelo Markow, el análisis de DNA de cadena sencilla en muestra de heces utilizado conjuntamente con la cromosendoscopia (CrE) se ha mostrado costeeffectivo en la vigilancia endoscópica en pacientes con CU<sup>(743)</sup>. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de ningún panel de marcadores suficientemente testado y validado en estudios prospectivos multicéntricos que permitan su implementación rutinaria<sup>(698)</sup>.

## 11.2.3. Vigilancia endoscópica

Las sociedades científicas consideran la vigilancia endoscópica una práctica estándar en la prevención del CCR en la EII, aunque con estrategias no coincidentes.

### 11.2.3.1. Eficacia de la vigilancia endoscópica

No disponemos de ECA ni de estudios prospectivos que evalúen la eficiencia de la vigilancia endoscópica respecto a la mejora de la supervivencia por CCR en la EII. Un análisis Cochrane<sup>(744)</sup> en el año 2006 (3 estudios caso-control, 369 pacientes) concluyó que se disponía de una evidencia indirecta de que la vigilancia endoscópica puede ser efectiva en disminuir el riesgo de muerte por CCR en pacientes con EII al asociarse con CCR en estadios más precoces. Un estudio de la base nacional PALGA<sup>(745)</sup> holandesa (1990-2006, 149 pacientes con CCR-CU, 15 años de seguimiento) ha observado una supervivencia por CCR a los 5 años del 100 % en el grupo con vigilancia endoscópica comparado con una supervivencia del 74 % sin vigilancia endoscópica ( $p = 0,042$ ). En la amplia cohorte del St. Mark's Hospital<sup>(655)</sup>, con seguimiento durante 42 años (1.375 CU, 15.234 pacientes/año de seguimiento, media de 11 años), la vigilancia endoscópica se asoció con una reducción significativa del riesgo de CCR avanzado y del cáncer de intervalo y con mejores resultados en la última década por la implementación de la CrE en su programa. Un estudio retrospectivo (6.823 EII; 154 CCR-EII) en 2 hospitales terciarios en EE.UU.<sup>(746)</sup> ha mostrado que la realización reciente de una colonoscopia antes del diagnóstico de CCR (6-36 meses) frente a no

colonoscopia se asocia de forma robusta a una disminución de la incidencia (OR: 0,65) y de la mortalidad por CCR (OR: 0,34; IC 95 %: 0,12-0,95).

### 11.2.3.2. Estudios de costeefectividad de la vigilancia endoscópica

La vigilancia endoscópica con luz convencional en pacientes con EII ha mostrado estar asociada a una mejor costeefectividad al compararse con la no vigilancia<sup>(744)</sup> y también al ser aplicada en grupos de elevado riesgo<sup>(747)</sup> o en estrategias de estratificación de intervalo por grupos de riesgo<sup>(748, 749)</sup>. Teniendo en cuenta la relativa baja incidencia actual del CCR en la EII, la vigilancia endoscópica con CrE se ha mostrado más efectiva y menos costosa que la vigilancia endoscópica con endoscopia de luz convencional, con independencia de los intervalos considerados, y costeefectiva frente a la no vigilancia solamente a intervalos superiores a 7 años<sup>(750)</sup>. Ello reafirma las estrategias de vigilancia endoscópica basadas en estratificación del riesgo<sup>(592, 674, 675, 677, 706, 748-750)</sup>. En un reciente estudio americano<sup>(743)</sup>, valorado con costes de Medicare en el año 2014 y un intervalo de vigilancia endoscópica cada 2 años, todas las estrategias valoradas se mostraron costeefectivas (< 50.000 \$ por QALY). La mejor relación costeefectividad se asoció con la realización de un multitest de DNA en las heces seguido de vigilancia endoscópica con CrE si el test era positivo (16.362 \$ por QALY) frente a la vigilancia endoscópica solamente con CrE (23.830 \$) o con luz convencional (27.907 \$)<sup>(743)</sup>. En otro estudio en pacientes con EII y CEP, la vigilancia sin CrE con un intervalo anual se ha mostrado más efectiva (capaz de detectar más cáncer y prevenir muertes adicionales), aunque con un elevado coste incremental de 174.650 \$ por QALY al compararse con un intervalo de 2 años<sup>(751)</sup>. Este elevado coste y la mayor capacidad de detección de neoplasias con CrE pueden justificar realizar la vigilancia endoscópica en la CEP a intervalos más laxos. Un reciente consenso ECCO<sup>(752)</sup> recomienda intervalos de 1-2 años en lugar de un seguimiento estricto anual considerado en otras guías<sup>(592, 674-677)</sup>.

### 11.2.3.3. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la prevención primaria del cáncer colorrectal

- La prevención primaria del CCR en la EII se debe centrar en el control adecuado de la actividad inflamatoria a largo plazo.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda la quimioprevención con mesalazina oral a dosis superiores a 1,2 g/día a todos los pacientes con CU, con excepción de las proctitis, desde el diagnóstico.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- No se recomienda el uso de las tiopurinas exclusivamente como profilaxis del CCR en la EII.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte en contra.

- Se recomienda evitar el uso del UDCA a dosis > 28-30 mg/kg/día en pacientes con CEP.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere limitar el uso del UDCA como quimioprofilaxis del CCR solo en pacientes con riesgo elevado (colitis extensa) a dosis no superior a 8-15 mg/kg/día.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- No se recomienda el uso de ácido fólico de forma generalizada para la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- No se recomienda el uso de estatinas para la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- No se recomienda el uso de AAS ni de AINE en la profilaxis del CCR en pacientes con EII.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

### **11.3. ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal con riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal?**

#### **11.3.1. ¿Cuándo iniciar la vigilancia endoscópica?**

Estudios poblacionales indican que la incidencia de CCR es muy baja antes de los 10 años desde el inicio de los síntomas<sup>(646, 652)</sup>, pero alrededor de un 20 % de los pacientes incluidos en programas de vigilancia endoscópica pueden desarrollar CCR antes de esta fecha<sup>(753, 754)</sup>.

La enfermedad distal no se asocia con un incremento del riesgo de CCR; sin embargo, un reciente metaanálisis de 30 estudios<sup>(755)</sup> confirma que hasta un 31 % de pacientes con CU con enfermedad limitada al diagnóstico pueden presentar una extensión proximal a los 10 años. Utilizando la clasificación de Montreal en CU<sup>(756)</sup>, la frecuencia de extensión fue de E1 a E2 del 20,8 %; de E1 a E3 del 17,8 y de E2 a E3 del 27,5 %. Se mostraron como factores de riesgo de extensión significativos la edad menor de 18 años y los pacientes de EE. UU. (37,8 %) frente a Europa (19,6 %)<sup>(755)</sup>.

El CCR en pacientes con EII y CEP se asocia con un fenotipo característico: diagnóstico a edad precoz con un intervalo precoz tras el diagnóstico de CU o EC y localización frecuente en el colon derecho y pancolitis inactiva o quiescente asintomática<sup>(667)</sup>. La presentación precoz del CCR también se observa en la EII diagnosticada a una edad tardía (más de 60 años)<sup>(672)</sup> en los pacientes con historia familiar de CCR diagnosticado a edad menor de 50 años<sup>(666)</sup> y en los pacientes con EII e historia personal de síndrome de Lynch<sup>(757)</sup>.

#### **11.3.1.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre el inicio de la vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal**

- Se recomienda realizar una colonoscopia de cribado a todos los pacientes con CU, EC de colon y colitis indeterminada a los 8 años del inicio de los síntomas o al cumplir 50 o más años de edad, con independencia de la duración de la EII.

Calidad de la evidencia baja-moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- A los pacientes con EII y CEP se les recomienda iniciar la vigilancia endoscópica al tiempo del diagnóstico de la CEP con independencia de la actividad y extensión de la EII.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere realizar una ileocolonoscopia cada 5 años a los pacientes con CEP sin evidencia de EII con el fin de diagnosticar una EII subclínica.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

#### **11.3.2. ¿Con qué frecuencia debe realizarse la vigilancia endoscópica?**

Las GPC europeas plantean el cribado y la vigilancia endoscópica mediante la estratificación del riesgo de CCR teniendo en cuenta el número y el peso de fac-

tores de riesgo de CCR establecidos<sup>(592, 675, 677, 706, 747)</sup>. En el algoritmo 7, se muestran de forma esquemática los intervalos de cribado y la vigilancia que se aconsejan en esta GPC.

### **11.3.2.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre los intervalos de vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal**

- La vigilancia endoscópica se efectuará a todos los pacientes con EII, salvo a aquellos con proctitis o con EC con afectación de un solo segmento del colon, sin evidencia de inflamación proximal al recto, macroscópica o microscópica, actual o previa.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se consideran pacientes de elevado riesgo aquellos con colitis extensa con actividad grave, presencia de estenosis o displasia en los últimos 5 años, historia familiar de CCR < 50 años y aquellos con CEP concomitante (también después de un trasplante hepático). Se consideran pacientes de riesgo medio aquellos con colitis extensa con actividad moderada o leve, presencia de pseudopólipos o con historia familiar de CCR a los 50 o más años. Se consideran pacientes de riesgo bajo aquellos sin factores de riesgo alto o medio.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- Se recomienda que el intervalo para la siguiente colonoscopia de vigilancia sea de 1-2 años en casos de riesgo alto, de 2-3 años si el riesgo es medio y de 5 años si el riesgo es bajo.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- La decisión de realizar vigilancia endoscópica en los pacientes de edad avanzada se considerará teniendo en cuenta su expectativa de vida, las potenciales complicaciones relacionadas con la colonoscopia o la cirugía, las expectativas de manejo de la EII y los deseos del paciente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- Se recomienda la vigilancia endoscópica de las estenosis en la EII incluyendo una inspección completa y cuidadosa con toma de múltiples biopsias.

**Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.**

- En los pacientes con reservorio y anastomosis ileoanal con antecedente de displasia o CCR se recomienda realizar vigilancia endoscópica con biopsias múltiples que incluyan la zona transicional y del reservorio con una frecuencia de 1-2 años.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere no realizar vigilancia endoscópica del reservorio sin estos factores de riesgo.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En los pacientes colectomizados con recto intacto (anastomosis ileorrectal o recto excluido), se recomienda realizar cribado y vigilancia endoscópica con los mismos criterios que en pacientes no colectomizados.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda un seguimiento regular en pacientes con EC y fístulas perianales crónicas persistentes y/o estenosis anales, especialmente ante la aparición de síntomas.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda realizar la exploración bajo anestesia y raspado de las fístulas con biopsia de cualquier área o lesión sospechosa si no se puede realizar una exploración óptima.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

## **11.4. ¿Qué estrategias reducen la incidencia del cáncer colorrectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y displasia?**

### **11.4.1. Diagnóstico y clasificación histopatológica de la displasia**

La detección de displasia o neoplasia intraepitelial es, por el momento, el mejor marcador de riesgo de CCR en los pacientes con EII<sup>(718, 758)</sup>. La displasia se define como una proliferación “inequívocamente” neoplásica del epitelio,

confinado a la membrana basal, sin invasión de la lámina propia<sup>(700)</sup>. Aunque la displasia es un fenómeno dinámico, se acepta que el patólogo debe restringir su clasificación<sup>(700, 758)</sup> en displasia de bajo grado (DBG) o DAG. Cuando no es posible categorizar la muestra de “inequívocamente” positiva o negativa para displasia, se definirá como “indefinido para displasia” (ID); ello puede ocurrir frecuentemente por la presencia de cambios celulares reactivos a una inflamación activa, aunque también por otras causas, como por defectos de tinción, etc.<sup>(700)</sup>. La ausencia de displasia en muestras remitidas para su búsqueda en un programa de vigilancia endoscópica se definirá como “negativo para displasia”<sup>(700, 758)</sup>.

El diagnóstico histológico de displasia, en especial la indefinida y la DBG, está sujeto a una importante variación interobservador, incluso entre patólogos expertos<sup>(700, 758, 759)</sup>, por lo que las GPC concuerdan en recomendar que el diagnóstico definitivo requiere la confirmación por un segundo patólogo experto<sup>(592, 674-677, 718)</sup>. Un estudio caso-control de base nacional PALGA holandesa realizado en 6 hospitales universitarios<sup>(760)</sup> y los datos de un metaanálisis (14 estudios de cohortes)<sup>(761)</sup> muestran que también la probabilidad de progresión de la DBG a DAG o CCR se incrementa significativamente cuando esto es confirmado por un panel de patólogos<sup>(760)</sup> o por al menos uno con dedicación clínica habitual a la EII<sup>(761)</sup>, sugiriendo una sobreestimación del diagnóstico de DBG por patólogos no expertos.

### 11.4.2. Detección endoscópica de la displasia

La displasia en la EII puede presentarse de forma multifocal y como una lesión incipiente plana sutil, por lo que puede ser difícil de detectar mediante endoscopia convencional. Clásicamente, ante el bajo rendimiento de la colonoscopia convencional para la detección de displasia, se recomendaba realizar biopsias aleatorias a lo largo de todo el trayecto en un intento de incrementar la eficacia. Actualmente, con los avances en la calidad de imagen y en la técnica de colonoscopia, este paradigma ha cambiado. Un metaanálisis<sup>(762)</sup> con 8 ensayos clínicos sobre vigilancia de CCR en la EII de larga evolución indica que la CrE detecta a un número superior de pacientes con displasia respecto a la endoscopia de luz blanca convencional (RR: 1,8; IC 95 %: 1,2-2,6), con un incremento absoluto del 6 % (IC 95 %: 3-9 %). En los 4 estudios en tándem del metaanálisis<sup>(762)</sup> en el que los pacientes fueron explorados con ambas técnicas (luz blanca y CrE), prácticamente se dobló el número de lesiones displásicas visibles con CrE (RR: 1,9; IC 95 %: 1,4-2,7). Otros estudios posteriores a este metaanálisis corroboran estos resultados<sup>(655, 763-765)</sup>. Un estudio multicéntrico español reciente afianza estas conclusiones y demuestra que, aun en manos inexpertas y con

endoscopios de alta resolución, esta técnica sigue siendo más eficaz<sup>(766)</sup>. Basándose en esto, se considera que la CrE es la técnica de elección para la vigilancia de los pacientes con colitis inflamatoria de larga evolución. Esto ha sido reflejado en las más recientes GPC<sup>(674-677, 706)</sup>.

Las técnicas de CrE virtual (en concreto el *Narrow Band Imaging* [NBI] de la serie Exera II) no han logrado mostrar superioridad respecto a la CrE<sup>(767, 768)</sup>. Un metaanálisis de 10 estudios randomizados (7 publicados como *abstract*; 1.500 pacientes; ausencia de heterogeneidad,  $i^2 = 0\%$ ) confirma la mayor capacidad de la CrE respecto a otras técnicas para detectar a pacientes con displasia (RR: 1,37; IC 95 %: 1,04-1,79)<sup>(768)</sup>. Sin embargo, al realizar el análisis por subgrupos, este efecto solamente mantiene la significación estadística si es comparado con endoscopia de luz blanca convencional (RR: 2,12) y desaparece cuando se compara con la alta resolución, el NBI o el iScan<sup>(768)</sup>. Un reciente ECA prospectivo multicéntrico que compara CrE y NBI (131 pacientes con CU) no encuentra diferencias en el porcentaje de detección de neoplasia (21,1 frente al 21,5 %), con un tiempo de procedimiento de 7 minutos menor en la rama de NBI<sup>(769)</sup>. A pesar de que las GPC no recomiendan el uso de CrE virtual<sup>(592, 674-677, 770)</sup>, estos datos dejan abierta la puerta a la incorporación de las nuevas técnicas de imagen en los protocolos de vigilancia endoscópica en la EII.

Existe cierta controversia sobre la realización de biopsias aleatorias además de las biopsias dirigidas. En los estudios donde se emplea la CrE, el rendimiento de las biopsias aleatorias es muy bajo (1 de cada 1.000 biopsias)<sup>(762, 763)</sup>. Se estima que si no se realizasen las biopsias dirigidas, se dejarían de diagnosticar solamente el 1-1,5 % de los casos de pacientes con displasia<sup>(762)</sup>. Estudios posteriores confirman su rendimiento marginal con el uso de la CrE<sup>(771)</sup>. Además, diversos estudios económicos concluyen que la CrE con biopsias dirigidas es menos costosa, más efectiva y se asocia con una mejor costeefectividad que la colonoscopia con luz convencional con biopsias aleatorias<sup>(742, 750)</sup>. Por ello, actualmente la mayoría de los expertos consideran que es eficiente realizar únicamente biopsias dirigidas<sup>(762, 772)</sup>. Sin embargo, todos coinciden en seguir realizando biopsias aleatorias siempre que no sea posible realizar una inspección detallada de la mucosa (presencia de múltiples pseudopólipos, marcada desestructuración del colon, etc.) o que haya sospecha de displasia multifocal invisible. Un reciente estudio prospectivo multicéntrico específicamente diseñado para valorar la eficacia de biopsias aleatorias en la vigilancia endoscópica con CrE muestran que la positividad de la displasia invisible se asocia únicamente con la presencia de CEP concomitante, historia personal de neoplasia o colon acortado, por lo que podría considerarse su obtención en el escaso porcentaje de pacientes con EII que presentan estos factores de riesgo<sup>(773)</sup>

### 11.4.3. Clasificación endoscópica de las lesiones displásicas

La mayoría de las lesiones displásicas halladas durante la vigilancia endoscópica de los pacientes con EII son visibles, planas y menores de 10 mm<sup>(766, 774-776)</sup>. Hay que tener en cuenta que en la mayoría de exploraciones no se detectarán lesiones displásicas ya que la tasa de detección de displasia se sitúa alrededor del 5-20 %<sup>(766, 769)</sup>. La anterior clasificación de las lesiones o masas en la mucosa colítica en semejantes (ALM) o no semejantes a adenomas (DALM) se ha mostrado inconsistente y ha quedado obsoleta. Las conclusiones del consenso SCENIC<sup>(762)</sup> han sido adoptadas por las GPC más recientes<sup>(675, 676)</sup>. Este consenso aconseja emplear una terminología adaptada de la Clasificación de París<sup>(777)</sup> (tabla 1). Básicamente se dividirán en lesiones polipoides (sésiles o pediculadas) o no polipoides. Además, se debe describir si su borde puede ser definido o no con claridad y la presencia o no de ulceración o datos morfológicos sugestivos de invasión submucosa que justificarían su potencial reseccabilidad. También debe registrarse su localización y especificar si están situadas en área colítica con criterio histopatológico, ya que afecta a la valoración del riesgo de displasia y a su posterior manejo.

Tabla  
1

#### TERMINOLOGÍA EN EL INFORME ENDOSCÓPICO DE LAS LESIONES HALLADAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. ADAPTADO DEL CONSENSO SCENIC<sup>(762)</sup>

Lesión	
<b>Displasia visible</b>	Identificada en biopsias procedente de una lesión visualizada en la colonoscopia
Polipoide: • Pediculada (Ip) • Sésil (Is)	Protruye a la luz > 2,5 mm por encima de la mucosa: • Sujetada a la mucosa por un pedículo • La base entera es contigua a la mucosa
No polipoide: • Superficial elevada (Ila) • Plana (Iib) • Deprimida (Iic)	No protruye o protruye a la luz < 2,5 mm por encima de la mucosa: • Protruye < 2,5 mm • No protruye • Al menos una porción deprimida por debajo de la mucosa
Descriptorios generales: • Ulcerada • Borde: - Definido - No definido	• Ulceración dentro de la lesión (fibrina en una base excavada): - Lesión demarcada con borde completamente diferenciable de la mucosa circundante - Lesión no demarcada y el borde no puede ser completamente diferenciable de la mucosa circundante
<b>Displasia invisible</b>	Identificada en una biopsia aleatoria (no dirigida) en una mucosa del colon sin lesión visible en la colonoscopia

## 11.4.4. Actuación ante la displasia

### 11.4.4.1. Actuación ante lesiones endoscópicamente visibles

Actualmente se considera que el manejo de la displasia visible en la EII ha de ser similar al que se realiza con los adenomas y los PS en la población general. El tratamiento de elección es endoscópico y la decisión de seguimiento endoscópico vendrá marcada por conseguir la resección completa de la lesión y por la posible aparición de lesiones metacrónicas<sup>(762, 778, 779)</sup>.

#### ■ Lesiones no reseables

Desde el punto de vista endoscópico los hallazgos asociados a irreseabilidad incluyen la mala definición de los márgenes de la lesión, signos de invasión submucosa y lesiones deprimidas o ampliamente ulceradas; y también las técnicamente no reseables o la presencia de displasia invisible en la mucosa adyacente<sup>(778)</sup>. Las lesiones visibles no circunscritas y/o no reseables endoscópicamente muestran una probabilidad de diagnóstico de CCR del 25-42 % al ser analizadas en piezas de colectomía<sup>(780, 781)</sup>. Además, el seguimiento de lesiones con diagnóstico de DBG se asocia también con una elevada probabilidad de progresión a DAG o CCR (29 %) <sup>(781)</sup>. Por ello, el tratamiento recomendado para las lesiones no reseables es quirúrgico<sup>(675-677, 778)</sup>.

#### ■ Lesiones reseables

Un reciente metaanálisis (10 estudios, elevada heterogeneidad) confirma que la resección endoscópica de las lesiones polipoides displásicas circunscritas (independientemente de su grado histológico, DBG o DAG) en pacientes con CU sometidos a vigilancia endoscópica con luz blanca convencional se asocia con una baja incidencia de progresión a CCR (5,53 casos por 1.000 pacientes/año; IC 95 %: 2,2-10,1)<sup>(782)</sup>. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar displasia de cualquier grado fue hasta 10 veces más elevada, con 65 casos por 1.000 pacientes/año (IC 95 %: 54-78)<sup>(782)</sup>. En la serie del St Mark's Hospital de vigilancia endoscópica de 172 pacientes con DBG, tras la detección de DBG polipoide la incidencia acumulativa de DAG o CCR al año y a los 5 años fue del 3,5 y del 6 %, respectivamente<sup>(702)</sup>. Ello corrobora las estrategias actuales aceptadas por las GPC que justifican la resección endoscópica de estas lesiones discretas y su posterior vigilancia intensiva<sup>(676, 677)</sup> (algoritmos 8 y 9). Aunque el riesgo de progresión puede ser menor en la EC que en la CU<sup>(782)</sup>, debido al riesgo poblacional de CCR semejante en ambas<sup>(646)</sup>, se considera que las estrategias de manejo deben ser idénticas.

Disponemos de escasos datos sobre la historia natural de las lesiones de gran tamaño tratadas mediante resección endoscópica. En la serie del St Marks la

probabilidad de progresión a DAG o CCR de las lesiones con DBG  $\geq$  10 mm fue considerable: del 29,5 y 47,3 % al año y a los 5 años, respectivamente<sup>(702)</sup>. Se desconoce el intervalo ideal en el seguimiento de estas lesiones. Se acepta que, al igual que en los casos de resección fragmentada, el primer control debe hacerse a los 1-6 meses para asegurar su resección completa y posteriormente al año<sup>(675-677, 778)</sup>. Cuando se trata de lesiones de gran tamaño ( $>$  20 mm) hay que tener en cuenta que entran en juego aspectos técnicos de la resección endoscópica. En manos expertas las técnicas de resección endoscópica avanzada pueden conseguir la resección completa de un elevado porcentaje de estas lesiones, no sin dificultades técnicas<sup>(778, 779, 783)</sup>. En el caso de identificar lesiones residuales de pequeño tamaño resecables, puede considerarse completar su resección<sup>(778, 779)</sup>. La posibilidades de resección endoscópica completa marcan el pronóstico y la necesidad de un seguimiento estricto<sup>(778)</sup>. En las lesiones polipoides de pequeño tamaño un primer control al año puede ser suficiente<sup>(762)</sup>. Dada su asociación con un riesgo elevado de progresión, con independencia de las dificultades técnicas y acceso de resecabilidad, en la actuación ante lesiones displásicas grandes polipoides y no polipoides deben tenerse en cuenta de forma individualizada la presencia de otros factores de riesgo y progresión neoplásica, las dificultades de un adecuado seguimiento endoscópico y la opinión del paciente debidamente informado<sup>(674-677, 779)</sup>.

En los algoritmos 8 y 9 se muestran las recomendaciones de esta GPC para el manejo de la displasia visible.

#### **11.4.4.2. Actuación ante la displasia invisible**

La mayoría de las lesiones displásicas son visibles<sup>(774)</sup>, con un incremento significativo de la detección al ser realizada con CrE, con o sin endoscopia de alta definición<sup>(762)</sup>. Por ello, las GPC más recientes asumen los resultados del consenso SCENIC<sup>(762)</sup>, por el que el diagnóstico de displasia invisible de cualquier grado realizado en una exploración sin CrE, tras ser confirmado por un segundo patólogo, justifica la pronta repetición de la prueba con CrE con toma adicional de biopsias múltiples en mucosa sin lesión visible en un intento de detección y tratamiento de lesión visible no vista anteriormente y/o confirmación de displasia invisible<sup>(676, 677)</sup> (algoritmo 10). En la serie más amplia de seguimiento con CrE tras el diagnóstico de displasia invisible por biopsias aleatorias (media de 6 meses) se ha observado la existencia de un 30 % de lesiones subsidiarias de resección no vistas en la anterior endoscopia<sup>(764)</sup>. Además, en estudios de colectomía por displasia identificada con CrE o por endoscopia de alta definición no se han identificado CCR sincrónicos, sugiriendo una historia natural menos agresiva

de estas lesiones, lo que las hace subsidiarias de vigilancia endoscópica<sup>(763, 784)</sup>. Si en la endoscopia de revisión (con panCrE y/o alta definición), se observa una lesión visible en la misma localización que la displasia invisible, se asume que tras la resección completa de esta lesión el paciente puede seguir en vigilancia endoscópica<sup>(676, 677)</sup>. En caso de no descubrirse una lesión displásica la decisión debe ser individualizada<sup>(676, 677)</sup>. Si se opta por el seguimiento endoscópico, se sugiere realizar una panCrE y biopsias múltiples a los 12 meses. En caso de negatividad hay que realizar seguimiento como un grupo de alto riesgo (algoritmo 7).

### ■ Displasia invisible de alto grado

En un metaanálisis de 10 estudios prospectivos en el año 1994, el diagnóstico de DAG invisible en pacientes con CU se ha asociado con una elevada probabilidad de CCR sincrónico y de progresión a los 5 años de seguimiento del 42-45 y 25-32 %, respectivamente<sup>(780)</sup>. Con posterioridad se han confirmado estos resultados, tanto en la CU<sup>(655)</sup> como en la EC<sup>(785)</sup>, con una probabilidad de CCR sincrónico en ambos del 50 %. Sin embargo, estos datos proceden de estudios efectuados anteriormente a la era de la CrE, donde la mayor parte de las lesiones displásicas eran invisibles a la endoscopia convencional. Es posible que la mayor parte de los anteriores diagnósticos de DAG invisible se correspondan con lesiones displásicas visibles no polipoides potencialmente resecables<sup>(779)</sup>. De este modo, en un estudio retrospectivo reciente de la Clínica Mayo (329 colectomías por displasia en CU, 1993-2012, tipo de endoscopia no especificada) se observa que la proporción de CCR sincrónico no detectado tras el diagnóstico de DAG invisible es bajo: 3 % (1/33)<sup>(786)</sup>. En la actualidad se desconoce la historia natural de la DAG invisible por CrE; sin embargo, se asume que su diagnóstico puede conllevar una elevada probabilidad de CCR sincrónico o metacrónico y es subsidiaria de colectomía<sup>(566, 592, 674-677, 706)</sup>.

### ■ Displasia invisible de bajo grado

El conocimiento actual de la historia natural de la displasia invisible es limitado y fundamentalmente referido a la era previa a la CrE. Un reciente metaanálisis<sup>(761)</sup> actualiza la incidencia y los factores de riesgo de CCR en la DBG en pacientes con CU (14 estudios, 1994-2015, 761 CU con DBG visible o invisible, resecable o no resecable sometidas a vigilancia endoscópica). Se observa una baja incidencia anual de progresión a CCR del 0,8 (IC 95 %: 0,4-1,3) y de neoplasia avanzada del 1,8 (IC 95 %: 0,4-1,3) por 100 pacientes/año de seguimiento, menor que la estimada en una anterior RS<sup>(787)</sup>. En la selección estricta de 5 estudios publicados entre los años 2010 y 2013 que incluyen de forma separada a pacientes con displasia invisible y visible se muestra que los pacientes con DBG invisible presen-

tan una incidencia anual de neoplasia avanzada de 6,1 por 100 pacientes/año seguimiento, 6 veces mayor que la displasia en la lesión visible. Sin embargo, hay que considerar la apreciable heterogeneidad observada entre los estudios (sustancial en el CCR,  $i^2$ : 65 %; considerable en la neoplasia avanzada;  $i^2$ : 82 %), que se correlacionó principalmente con la utilización o no de un segundo patólogo experto en el diagnóstico de DBG, entre otros sesgos. Esta importante heterogeneidad y otros sesgos asociados mantienen en la actualidad la conocida incertidumbre sobre la verdadera historia natural de la DBG invisible.

En este mismo trabajo la incidencia de CCR sincrónico se estudió en un metaanálisis separado (12 estudios, 450 CU con indicación de colectomía por DBG) con una frecuencia de CCR en la pieza de colectomía del 11 % (IC 95 %: 4-29) en las series publicadas después del año 2000<sup>(761)</sup>. Esta prevalencia mayor de CCR en series quirúrgicas respecto a las de vigilancia endoscópica se ha explicado por la inclusión de cohortes más antiguas y otros sesgos. Cabe destacar que por primera vez en un metaanálisis se identifican factores de riesgo independientes asociados a la progresión de la DBG: CEP concomitante (OR: 3,4; IC 95 %: 1,5-7,8), displasia multifocal (frente a displasia unifocal; OR: 3,5; IC 95 %: 1,5-8,59), displasia invisible (frente a displasia visible; OR: 1,9; IC 95 %: 1-3,4) y localización distal (frente a localización proximal; OR: 2; IC 95 %: 1,1-3,7)<sup>(761)</sup>. Esta información puede ser tenida en consideración en la valoración de estrategias de actuación y en la información relevante del paciente.

En la mayor cohorte de vigilancia endoscópica publicada hasta la fecha del St Mark's Hospital<sup>(702)</sup>, incluida en el metaanálisis de Fumery<sup>(761)</sup> (172 CU con DBG, 1992-2012, clasificación de París, descripción de factores de riesgo establecidos, media de seguimiento de 48 meses, adecuado poder estadístico de HR, aunque sin RS por un segundo patólogo), además de la displasia invisible (HR: 4,1), encuentra otros factores de riesgo independiente de progresión de DBG a DAG o CCR que no se encontraron en el análisis multivariante del citado metaanálisis<sup>(761)</sup>: la DBG asociada con lesión visible no polipoide (HR: 8,6), la lesión visible igual o mayor de 1 cm (HR: 3,8) y la historia previa de displasia indefinida (HR: 2,8)<sup>(702)</sup>. Cabe de destacar que la magnitud del riesgo individual se correlacionó significativamente ( $p < 0,001$ ) con el mayor número de estos factores de riesgo. Así, tras el diagnóstico inicial de DBG, el riesgo acumulativo de DAG o CCR al año y a los 5 años fue del 0 y 1,8 % en el caso de ningún factor de riesgo y del 61 % al año y del 80,7 % a los 2 años en caso de suma de 3 de ellos<sup>(702)</sup>. En el caso de reservorios con reconstrucción ileoanal, en 2 estudios se ha observado una baja tasa de progresión a DAG y en ningún caso a CCR, siendo incluso frecuente la regresión o no detección en

el seguimiento<sup>(788, 789)</sup>, lo que justificaría mantener una vigilancia endoscópica con intervalos estrictos en ausencia de otros factores de riesgo concomitantes.

Ante la confirmación de DBG invisible unifocal con CrE, los datos actuales son insuficientes para recomendar un seguimiento endoscópico o la realización de una colectomía. Por ello se aconseja tomar una decisión individualizada teniendo en cuenta diferentes variables, como la presencia o acumulación de factores de riesgo o progresión neoplásica (CEP, displasia indefinida previa, displasia de localización distal, lesión displásica no polipoide), la dificultad de un adecuado seguimiento endoscópico (múltiples pseudopólipos, EII activa persistente, posibilidad de baja cumplimentación), la edad y la presencia de comorbilidades y la opinión del paciente debidamente informado. En estudios con endoscopia de luz convencional, la displasia invisible multifocal se asocia a elevado riesgo de neoplasia avanzada<sup>(761)</sup>. Sin embargo, el incremento de la capacidad de detección y tratamiento de las lesiones displásicas visibles con CrE, con independencia de su número, puede justificar inicialmente una actuación semejante a la de la displasia unifocal (algoritmo 10).

#### 11.4.4.3. Indefinido para displasia

El diagnóstico de ID se realiza frecuentemente ante la imposibilidad de diferenciar los cambios reactivos en una mucosa con enfermedad activa y se asocia con una elevada variación interobservador<sup>(758)</sup>. Procedente de la base de datos nacional PALGA holandesa, la revisión del diagnóstico ID por un panel de patólogos expertos disminuyó el porcentaje estimado de progresión a neoplasia avanzada a los 5 años del 21 al 5 %<sup>(760)</sup>. El conocimiento sobre su capacidad de progresión neoplásica es escaso e incierto ya que se observan resultados variables, con independencia de la confirmación de su diagnóstico por un segundo patólogo. En un trabajo diseñado para comparar la progresión neoplásica entre los distintos tipos de displasia, el grado de progresión del diagnóstico de ID a DAG o CCR a los 5 años fue bajo (9 %) y muy inferior a la DBG (45 %;  $p > 0,001$ ), aunque más elevado que en ausencia de displasia (1 %;  $p = 0,02$ )<sup>(790)</sup>. Por el contrario, en el estudio de vigilancia endoscópica del St Mark's Hospital<sup>(655)</sup> se ha asociado con una incidencia acumulativa de CCR elevada a los 5 años de seguimiento (20 %), similar a la apreciada en la DBG, y con un RR de progresión a DAG o CCR incrementado casi 3 veces. En ambos, el diagnóstico de displasia no fue corroborado por un segundo patólogo<sup>(655, 790)</sup>. En un estudio de la Universidad de Chicago<sup>(791)</sup>, con confirmación por un segundo patólogo, la progresión de ID a neoplasia avanzada a los 4 años fue del 25,5 % (1 DAG, 1 CCR), muy superior a la del grupo holandés<sup>(760)</sup>. Ante estos datos, se acepta que tanto la aproximación al diagnóstico de ID como su posterior manejo, no deben diferir del considerado en la DBG.

### 11.4.5. Cáncer de intervalo

La vigilancia endoscópica en la EII se asocia con un importante porcentaje de CCR de intervalo. La base de datos SEER norteamericano (55.008 CCR) muestra un porcentaje de cáncer de intervalo (6-36 meses) significativamente superior en la vigilancia endoscópica de la EII que respecto al CCR esporádico: del 15,1 % en la CU, y el 15,8 % en la EC, comparado con el 5,8 % en pacientes sin EII ( $p < 0,001$ )<sup>(792)</sup>. El elevado CCR de intervalo también se ha observado en la serie con 4 décadas de seguimiento del St Mark's Hospital, aunque con una significativa disminución en las 2 últimas décadas<sup>(655)</sup>. En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico holandés de vigilancia endoscópica a pacientes con EII (período 2000-2014, 7 hospitales, 1.277 pacientes, 4.327 colonoscopias, 2,5 por 1.000 pacientes/año seguimiento), la incidencia de CCR fue solo del 1 %; sin embargo, se observó cáncer de intervalo en el 30 % de los casos, lo que sugeriría la necesidad de programar los intervalos entre colonoscopias de forma individual teniendo en cuenta los factores de riesgo de progresión de CCR<sup>(793)</sup>.

Las razones del CCR de intervalo en la EII son múltiples. Además, los datos moleculares sustentan la heterogeneidad del CCR en la EII<sup>(694-699)</sup> y, al igual que ocurre en el carcinoma asociado al esófago de Barrett, en la actualidad no es posible distinguir lesiones con elevado nivel de progresión respecto a las no progresoras<sup>(794)</sup>. Es predecible que distintos biomarcadores en sangre, heces o biopsias ayuden a distinguir distintos niveles de progresión<sup>(698)</sup>. En la actualidad sabemos que en la EII la progresión de DBG a CCR puede ocurrir de forma rápida o sin el paso intermedio de DAG. Lesiones displásicas con apariencia macroscópica vellosa se han asociado con CCR invasivo, especialmente con variedad coloidal<sup>(795)</sup> y también al CCR no polipoide de pequeño tamaño invasivo sin lesión displásica asociada<sup>(796)</sup>, el carcinoma tubuloglandular de bajo grado bien diferenciado<sup>(797)</sup> o a neoplasias que siguen la vía serrada<sup>(798)</sup>. Sin embargo, las causas de CCR de intervalo más frecuentes con lesiones no vistas, incompletamente reseadas o fallo de cumplimentación de programas, lo que justifica la realización de una colonoscopia de vigilancia de alta calidad<sup>(799)</sup>. La adherencia a las colonoscopias de vigilancia endoscópica es un elemento crucial pero problemático<sup>(799)</sup>. Se observa una baja adherencia con independencia de la localización geográfica<sup>(707, 708)</sup>. Diferentes factores afectan a la no adherencia: aspectos logísticos, percepciones de salud, estrés y problemas de procedimiento<sup>(800)</sup>. Sin embargo, una buena información médico-paciente se ha relacionado con la adherencia a un correcto intervalo entre colonoscopias.

### 11.4.6. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la actitud ante la displasia

✓ El diagnóstico de displasia en la EII se debe realizar siguiendo la clasificación de Ridell en DBG, DAG e ID. El diagnóstico definitivo de displasia requiere la confirmación por dos patólogos, al menos uno con dedicación habitual a la patología gastrointestinal.

- Se recomienda la CrE (preferentemente con endoscopios de alta definición) con resección de lesiones visibles sospechosas de displasia y/o toma de biopsias dirigidas como técnica de cribado y vigilancia para los pacientes con EII.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- No se recomienda la realización rutinaria de biopsias aleatorias cuando se realiza la exploración con CrE.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere realizar biopsias aleatorias cuando no es posible hacer una inspección detallada de la mucosa (importante desestructuración en el contexto de inflamación quiescente crónica, puentes mucosos, pseudopólipos).

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Aunque se recomienda realizar la vigilancia endoscópica con la EII en remisión, la colonoscopia no debe ser pospuesta si no se prevé conseguir una remisión precoz.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda repetir la colonoscopia si la preparación intestinal es inadecuada.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

✓ La presente GPC asume el consenso SCENIC respecto a la recomendación de definiciones, terminología y características del informe endoscópico en el cribado y la vigilancia en pacientes con EII.

- Se recomienda el tratamiento endoscópico de las lesiones displásicas reseables.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las lesiones displásicas, tras asegurar su resección completa, se recomienda vigilancia endoscópica a los 3-6 meses y con posterioridad al año.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En caso de lesiones discretas de pequeño tamaño se puede considerar realizar la siguiente colonoscopia al año.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- El hallazgo de nuevas lesiones visibles en el seguimiento con CrE comportará realizar las mismas pautas de actuación.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En el caso de lesiones grandes o después de una resección fragmentada, el intervalo entre las siguientes colonoscopias de vigilancia se realizará de forma individualizada. Se tendrán en cuenta el conjunto de variables que afectan al pronóstico: los factores de riesgo y progresión neoplásica concomitantes, las dificultades de seguimiento endoscópico y la opinión del paciente.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda la realización de colectomía de las lesiones visibles displásicas no resecables o de las que no se haya asegurado su resección completa mediante la comprobación de la ausencia de displasia en la base de resección y/o alrededor de la misma

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Ante el diagnóstico confirmado de displasia invisible de cualquier grado realizada en una exploración sin CrE, se recomienda la repetición de la colonoscopia con CrE con toma adicional de biopsias múltiples en un plazo no superior a 3 meses.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En el caso de enfermedad activa, se aconseja previamente la intensificación del tratamiento médico, en especial ante el diagnóstico de ID.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se recomienda colectomía en la DAG invisible detectadas en una exploración de calidad con CrE.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Ante la confirmación del diagnóstico de DBG invisible uni- o multifocal y de ID por CrE, se sugiere realizar una actuación individualizada. La actuación individualizada se refiere al conjunto de datos actualizados respecto a: factores de riesgo y de progresión neoplásica concomitantes, factores asociados a una adecuada calidad y posibilidad de seguimiento endoscópico, edad y comorbilidad y opinión del paciente.

**Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.**

- ✓ En el cribado y la vigilancia endoscópica de los pacientes con EII se recomienda realizar colonoscopias de máxima calidad con tiempos de exploración adecuados y la monitorización de resultados para revisar tasas de cáncer de intervalo.

### 11.4.7. Colectomía

La proctocolectomía es el único procedimiento que evita las lesiones sincrónicas y metacrónicas neoplásicas frecuentemente asociadas con la EII. Un reciente consenso ECCO sobre cirugía en la CU<sup>(801)</sup> concluye que la intervención quirúrgica recomendada en caso de displasia/CCR en la CU es la proctocolectomía con anastomosis ileoanal, siguiendo los principios oncológicos (evidencia muy baja). La mucosectomía y reconstrucción manual no ofrecen ventajas sobre el cierre con grapas, aunque puede ser razonable efectuarlas en el caso de DAG/CCR en el recto bajo<sup>(801)</sup>. La colectomía abdominal total con anastomosis ileorrectal puede considerarse en casos seleccionados con DAG/CCR en el colon proximal en ausencia de actividad inflamatoria en el recto y de lesiones displásicas multifocales<sup>(801, 802)</sup> y también en pacientes con comorbilidades y en los que rechazan un estoma, tras la discusión pormenorizada con el paciente de los riesgos de transformación neoplásica futura<sup>(801,802)</sup>.

En pacientes con EII > 65 años la realización de una colectomía se asocia con un aumento de la mortalidad y complicaciones respecto a los de menor edad<sup>(803)</sup>; sin embargo, también el riesgo podría ser menor que el relacionado con el aumento relativo de neoplasias y de infecciones en pacientes sometidos a inmunosupresores y biológicos<sup>(804)</sup>. Ello corrobora la necesidad de que la toma de decisiones la realice un equipo multidisciplinar teniendo en cuenta múltiples factores de riesgo médicos y quirúrgicos<sup>(805)</sup>.

#### 11.4.7.1. Calidad de la evidencia y niveles de recomendación sobre la colectomía por displasia/cáncer colorrectal

- En los pacientes con CU que requieren colectomía por displasia/CCR se recomienda la realización de proctocolectomía con anastomosis ileoanal.

Se puede considerar la colectomía total con anastomosis ileorrectal en casos seleccionados.

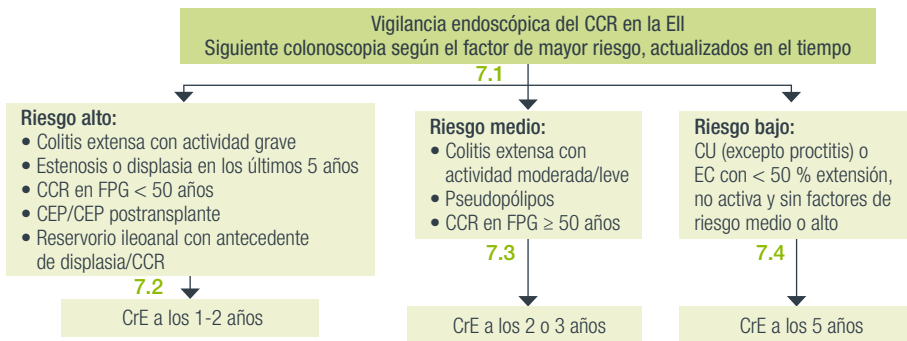
Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

## 11.5. Algoritmos en la enfermedad inflamatoria intestinal

### 11.5.1. Intervalos de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal en función del grupo de riesgo (algoritmo 7)

#### ALGORITMO 7

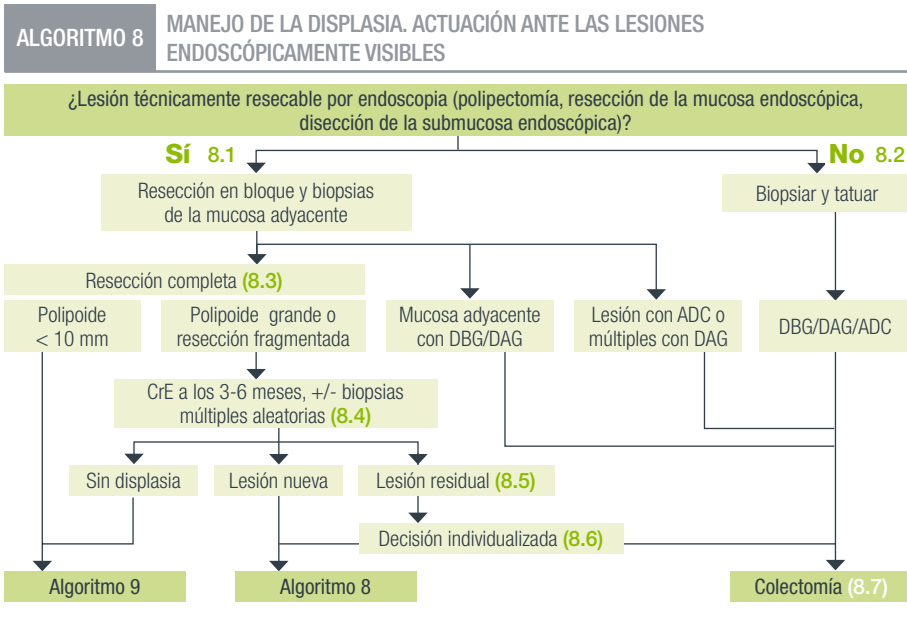
#### INTERVALOS DE VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE RIESGO



CCR: cáncer colorrectal; CEP: colangitis esclerosante primaria; CrE: cromoendoscopia; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FPG: familiares de primer grado.  
Elaboración propia de los autores.

- 7.1.** El intervalo de vigilancia endoscópica en la EII se ajustará a los factores de mayor riesgo actualizados.
- 7.2.** En los pacientes con factores de riesgo alto (colitis extensa con actividad grave, estenosis o displasia en los últimos 5 años, CCR en FPG < 50 años, CEP/CEP postrasplante o reservorio y anastomosis ileoanal con antecedente de displasia/CCR), se realizará una colonoscopia con periodicidad anual o bienal.
- 7.3.** En los pacientes con factores de riesgo medio (colitis extensa con actividad moderada/leve, pseudopólipos o CCR en FPG ≥ 50 años), se realizará una colonoscopia de vigilancia cada 2-3 años.
- 7.4.** En los pacientes con CU (excepto proctitis) o CE, con una extensión inferior al 50 %, con enfermedad no activa o quiescente y sin factores de riesgo medio o alto, se realizará una colonoscopia de vigilancia cada 5 años.

## 11.5.2. Manejo de la displasia. Actuación ante las lesiones endoscópicamente visibles (algoritmo 8)

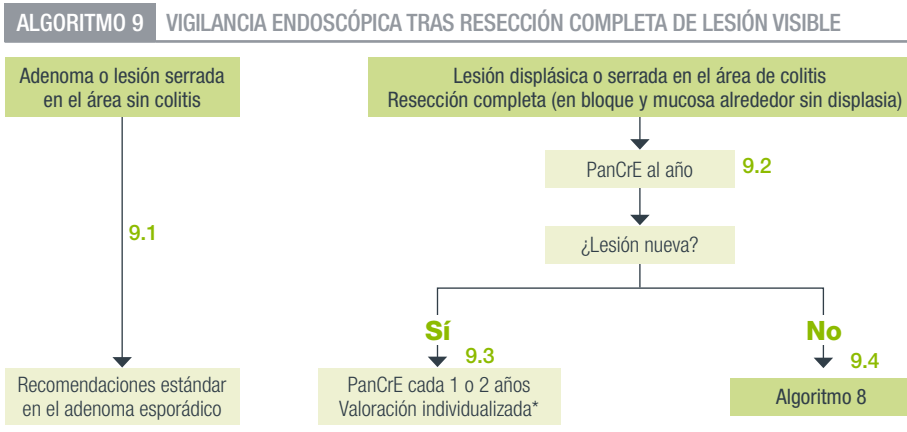


ADC: adenocarcinoma; CrE: cromoendoscopia; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado.

- 8.1.** Si la lesión es técnicamente resecable se deben asegurar márgenes de resección amplios, revisar la base de resección minuciosamente y tatuar si existe alta sospecha de displasia.
- 8.2.** Si la lesión no es resecable endoscópicamente (márgenes mal definidos, fijación submucosa o aspecto invasivo), se procederá a biopsiar y tatuarla.
- 8.3.** Para considerar una lesión resecada de forma completa, se utilizarán los criterios SCENIC: resección completa con criterio histológico y ausencia de displasia en la mucosa adyacente.
- 8.4.** Si se trata de una lesión displásica de gran tamaño ( $\geq 20$  mm) y/o que ha sido resecada en fragmentos, se realizará colonoscopia de control a los 3-6 meses con toma de biopsias de la escara. Además, en los casos de alto riesgo (CEP, colon acortado, diagnóstico de displasia invisible previa), se aconseja tomar biopsias aleatorias de todos los segmentos.
- 8.5.** Se podrá plantear la resección endoscópica de la lesión residual si la lesión es pequeña y resecable.

- 8.6.** En la toma de decisiones, se valorarán los factores de riesgo y de progresión neoplásica/CCR, la comorbilidad y el deseo del paciente debidamente informado.
- 8.7.** Se planteará una resección segmentaria en vez de una colectomía si no existe colitis (criterio histológico) en el área de la lesión y valorando el contexto clínico del paciente.

### 11.5.3. Manejo de la displasia. Vigilancia endoscópica tras la resección completa de la lesión visible (algoritmo 9)



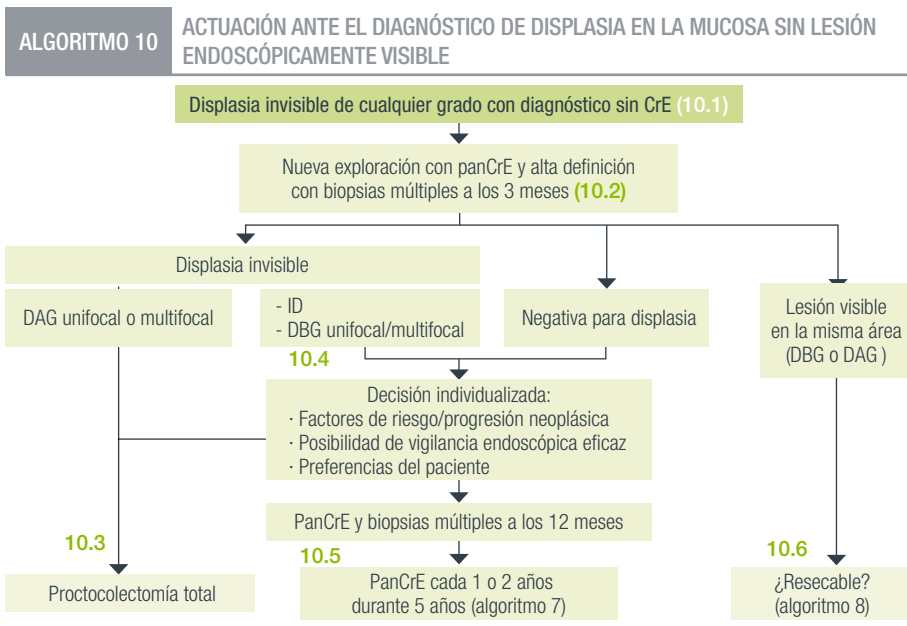
\* Hay que tener en cuenta: factores de riesgo de progresión neoplásica/CCR, factores de riesgo de CCR concomitantes (algoritmo 7), edad y comorbilidad y opinión del paciente debidamente informado.

CCR: cáncer colorrectal.

Elaboración propia de los autores.

- 9.1.** La vigilancia tras la resección de un adenoma o una lesión serrada en un área sin colitis será equivalente a la de las lesiones colónicas resecaadas en pacientes sin EII (algoritmo 6).
- 9.2.** Tras la resección completa de una lesión con displasia o serrada en un área de colitis, se realizará una CrE al año.
- 9.3.** Si no se detectan lesiones adicionales, se repetirá la CrE con periodicidad anual o bienal (algoritmo 7). Se tendrán en cuenta los factores de riesgo de progresión neoplásica tanto asociados a la EII como a la agregación familiar (algoritmo 7), la edad y la comorbilidad y la opinión del paciente debidamente informado.
- 9.4.** Si se detecta una lesión nueva, se actuará según el algoritmo 8.

### 11.5.4. Actuación ante el diagnóstico de displasia en la mucosa sin lesión endoscópicamente visible (algoritmo 10)



CrE: cromoendoscopia; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; ID: indefinido para displasia.  
Elaboración propia de los autores.

- 10.1.** La detección de displasia invisible debe ser confirmada por un segundo patólogo.
- 10.2.** Se realizará una nueva exploración colónica mediante panCrE con toma de múltiples biopsias si no hay lesión visible (2-4 muestras cada 10 cm).
- 10.3.** Si se detecta DAG uni- o multifocal se propondrá una proctocolectomía total.
- 10.4.** Si no se detecta DAG o lesión visible en el área en la que se detectó la displasia invisible inicialmente, se tomarán las decisiones de forma individualizada en función de los factores de riesgo, la posibilidad de realizar una vigilancia endoscópica eficaz y las preferencias del paciente.
- 10.5.** Si se opta por el seguimiento endoscópico, se sugiere realizar una panCrE y biopsias múltiples a los 12 meses. En caso de negatividad hay que realizar seguimiento como un grupo de alto riesgo (algoritmo 7).
- 10.6.** Si se detecta una lesión visible en el área en la que se detectó la displasia, se evaluará la reseccabilidad de la misma (algoritmo 8).

# BIBLIOGRAFÍA

1. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First ed. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 3:SE151-63.
2. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. REDECAN. 2014.
3. Hollecsek B, Rossi S, Domenic A, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007. Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2158-68.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395-400.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380-2.
6. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799-825.
7. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents Vol. X*. IARC Scientific Publications. 2014;164.
8. The International Agency for Research on Cancer (IARC). *Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.
10. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 64:104-17.
11. Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:300-8.
12. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Estadística de defunciones según la causa de muerte*. 2014.
13. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, et al. The EUROCARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer*. 2015;51:2104-19.
14. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:925-43.
15. Liu L, Zhuang W, Wang R-Q, et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2011;50:173-84.
16. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:643-54.
17. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1149-55.
18. Lanza E, Yu B, Murphy G, et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1745-52.
19. The International Agency for Research on Cancer (IARC). *Evaluation of consumption of red meat and processed meat*. IARC Monographs. 2015;114.
20. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol*. 2017;28:1788-802.
21. Carr PR, Walter V, Brenner H, et al. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138:293-302.
22. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16:1599-600.
23. Leenders M, Siersema PD, Overvad K, et al. Subtypes of fruit and vegetables, variety in consumption and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2015;137:2705-14.
24. Ben Q, Zhong J, Liu J, et al. Association Between Consumption of Fruits and Vegetables and Risk of Colorectal Adenoma: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1599.
25. Yao Y, Suo T, Andersson R, et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD003430.
26. Moazzen S, Dolatkhal R, Tabrizi JS, et al. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2017.

27. Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135:1940-8.
28. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal adenoma risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer*. 2015;136:1680-7.
29. Veettil SK, Ching SM, Lim KG, et al. Effects of calcium on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7661.
30. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010;303:1077-83.
31. Liu Y, Yu Q-Y, Zhu Z-L, et al. Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:909-13.
32. International Agency for research on Cancer (IARC). IARC Work Gr. Vitamin D and cancer. Reports Vol. 5. Lyon 25 de noviembre de 2008.
33. Choi YJ, Kim YH, Cho CH, et al. Circulating levels of vitamin D and colorectal adenoma: a case-control study and a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:8868-77.
34. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD007176.
35. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, et al. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:281-91.
36. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015;80:258-64.
37. Martínez-Useros J, García-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14:21.
38. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-8.
39. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181:832-45.
40. Dong Y, Zhou J, Zhu Y, et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017;37(6).
41. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-11.
42. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1911-21; quiz 1922.
43. Luo S, Li J-Y, Zhao L-N, et al. Diabetes mellitus increases the risk of colorectal neoplasia: an updated meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40:110-23.
44. De Buijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100:1421-9.
45. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6026-31.
46. Suchanek S, Grega T, Ngo O, et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? *World J Gastroenterol*. 2016;22:8103-11.
47. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1548-61.
48. Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176:816-25.
49. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112:580-93.
50. Zhu J-Z, Wang Y-M, Zhou Q-Y, et al. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:325-37.
51. Ben Q, Wang L, Liu J, et al. Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma: a dose-response meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24:286-95.
52. Wang Y-M, Zhou Q-Y, Zhu J-Z, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Serrated Polyp. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1889-902.
53. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med*. 2016;14:62.
54. Figueiredo JC, Crockett SD, Snover DC, et al. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum. *Cancer Causes Control*. 2015;26:377-86.
55. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Cancer preventability estimates. Disponible en: [wcrf.org/cancer-preventability-estimates](http://wcrf.org/cancer-preventability-estimates).
56. Anderson AS, Mackison D, Boath C, et al. Promoting changes in diet and physical activity in breast and colorectal cancer screening settings: an unexplored opportunity for endorsing healthy behaviors. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:165-72.
57. Hawkes AL, Patrao TA, Green A, et al. CanPrevent: a telephone-delivered intervention to reduce multiple behavioural risk factors for colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:560.
58. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23:1403-15.
59. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:256-66.

60. Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U . S . Preventive Services Task Force. *Evid Synth*. 2015;i-116.
61. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:814-25.
62. Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-45.
63. Dulai PS, Singh S, Márquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i6188.
64. Jung YS, Park CH, Eun CS, et al. Metformin use and the risk of colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:957-65.
65. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol*. 2007;25:3462-8.
66. Mansouri D, McMillan DC, Crearie C, et al. Temporal trends in mode, site and stage of presentation with the introduction of colorectal cancer screening: a decade of experience from the West of Scotland. *Br J Cancer*. 2015;113:556-61.
67. Hamilton W. Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract*. 2010;60:121-8.
68. Shapley M, Mansell G, Jordan JL, et al. Positive predictive values of  $\geq 5\%$  in primary care for cancer: systematic review. *Br J Gen Pract*. 2010;60:e366-77.
69. Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, et al. Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care. *Can Fam Physician*. 2014;60:e405-15.
70. Anon. NICE Clinical Guideline 27. Referral guidelines for suspected cancer. Abril de 2011. [www.nice.org.uk/CG027](http://www.nice.org.uk/CG027). 2011. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [Consultado en mayo de 2005].
71. New Zealand Guidelines Group. Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. 2009. Disponible en: [www.midlandcancer-network.org.nz/file/fileid/17510](http://www.midlandcancer-network.org.nz/file/fileid/17510) [Consultado en agosto de 2017].
72. Ford A, van Veldhuizen Zanten S, Moayyedi P, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57:1545-52.
73. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1269.
74. Astin M, Griffin T, Neal RD, et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e231-43.
75. Olde Bekkink M, McCowan C, Falk GA, et al. Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;102:48-58.
76. Cancer NCC for suspected cancer : recognition and management of suspected cancer in children, young people and adults. 2015: Appendices A-J4. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12> [Consultado en agosto de 2015].
77. Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, et al. Guideline for referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician*. 2014;60:717-23, e383-90.
78. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:171.
79. Katsoula A, Paschos P, Haidich A-B, et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1110-8.
80. Westwood M, Corro Ramos I, Lang S, et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-234.
81. 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. *Colorectal Dis*. 2014;16:Q273-82.
82. Rodríguez-Alonso L, Rodríguez-Moranta F, Ruiz-Cerulla A, et al. An urgent referral strategy for symptomatic patients with suspected colorectal cancer based on a quantitative immunochemical faecal occult blood test. *Dig Liver Dis*. 2015;47:797-804.
83. Auge JM, Fraser CG, Rodríguez C, et al. Clinical utility of one versus two faecal immunochemical test samples in the detection of advanced colorectal neoplasia in symptomatic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2015;54:125-32.
84. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN; 2011.
85. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care. Diagnostics guidance [DG30]. 2017.
86. Westwood M, Lang S, Armstrong N, et al. Faecal Immunochemical Tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance. *BMC Med*. 2017;15:189.
87. Williams TGS, Cubiella J, Griffin SJ, et al. Risk prediction models for colorectal cancer in people with symptoms: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:63.
88. Elias SG, Kok L, Witteman BJM, et al. Published diagnostic models safely excluded colorectal cancer in an independent primary care validation study. *J Clin Epidemiol*. 2017;82:149-57.e8.

89. Marshall T, Lancashire R, Sharp D, et al. The diagnostic performance of scoring systems to identify symptomatic colorectal cancer compared to current referral guidance. *Gut*. 2011;60:1242-8.
90. Cubiella J, Vega P, Salve M, et al. Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients. *BMC Med*. 2016;14:128.
91. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259:393-405.
92. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet (London)*. 2013;381:1185-93.
93. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet (London)*. 2013;381:1194-202.
94. Von Wagner C, Smith S, Halligan S, et al. Patient acceptability of CT colonography compared with double contrast barium enema: results from a multicentre randomised controlled trial of symptomatic patients. *Eur Radiol* 2011;21:2046-55.
95. Halligan S, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy or barium enema for diagnosis of colorectal cancer in older symptomatic patients: two multicentre randomised trials with economic evaluation (the SIGGAR trials). *Health Technol Assess*. 2015;19:1-134.
96. Rose PW, Hamilton W, Aldersey K, et al. Development of a survey instrument to investigate the primary care factors related to differences in cancer diagnosis between international jurisdictions. *BMC Fam Pract*. 2014;15:122.
97. Harris M, Frey P, Esteva M, et al. How the probability of presentation to a primary care clinician correlates with cancer survival rates: a European survey using vignettes. *Scand J Prim Health Care*. 2017;35:27-34.
98. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, et al. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44:510-21.
99. Walter F, Webster A, Scott S, et al. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. *J Health Serv Res Policy*. 2012;17:110-8.
100. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012;106:1262-7.
101. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *Br J Cancer*. 2014;111:461-9.
102. Fisher DA, Zullig LL, Grambow SC, et al. Determinants of medical system delay in the diagnosis of colorectal cancer within the Veteran Affairs Health System. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1434-41.
103. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl:S5-8.
104. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112 Suppl:S92-107.
105. Tørring ML, Murchie P, Hamilton W, et al. Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11,720 patients in five countries. *Br J Cancer*. 2017;117:888-97.
106. Pita-Fernández S, González-Sáez L, López-Calviño B, et al. Effect of diagnostic delay on survival in patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16:1-12.
107. Alonso-Abreu I, Alarcón-Fernández O, Gimeno-García AZ, et al. Early Colonoscopy Improves the Outcome of Patients With Symptomatic Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:837-44.
108. Esteva M, Leiva A, Ramos M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:87.
109. Lyratzopoulos G, Wardle J, Rubin G. Rethinking diagnostic delay in cancer: how difficult is the diagnosis? *BMJ*. 2014;349:g7400.
110. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, et al. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2008;98:60-70.
111. Vega P, Valentín F, Cubiella J. Colorectal cancer diagnosis: pitfalls and opportunities. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7:422-33.
112. Referral Guidelines for Suspected Cancer Contents. Disponible en: <http://nww.doh.nhsweb.nhs.uk/cancer>.
113. Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:43.
114. Redaniel MT, Ridd M, Martin RM, et al. Rapid diagnostic pathways for suspected colorectal cancer: views of primary and secondary care clinicians on challenges and their potential solutions. *BMJ Open*. 2015;5:e008577.
115. Mozdiak E, Tsertsvadze A, McFarlane M, et al. The effect of the 2-week wait referral system on the detection of and mortality from colorectal cancer: protocol of a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5:182.
116. Akbari A, Mayhew A, Al-Alawi M, et al. Interventions to improve outpatient referrals from primary care to secondary care (review). *Cochane Database Syst Rev*. 2009;(1)1-62.
117. Quintas Lorenzo P, Dacal Rivas A, González MF, et al. [Referrals to a gastroenterology outpatient clinic from primary care: evaluation of two programs]. *Gac Sanit*. 2011;25:468-73.

118. Dacal Rivas A, Quintas Lorenzo P, Francisco González M, et al. [Effect of the implementation of a program to improve referrals by primary care on appropriateness and wait times in endoscopic examinations]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:254-61.
119. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2010. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
120. Alfons S, Márquez S, Meléndez I, et al. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad. 2013.
121. Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut*. 2015;64:121-32.
122. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-94.
123. Levin B, Lieberman DA, 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;134:1570-95.
124. European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
125. Chiang TH, Chuang SL, Chen SL, et al. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014;147:1317-26.
126. Canadian Task Force on Preventive Health C, Bacchus CM, Dunfield L, et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016;188:340-8.
127. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
128. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467-71.
129. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1029-36.
130. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106-14.
131. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-7.
132. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126:1674-80.
133. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61:1036-40.
134. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Color Cancer*. 2016;15:298-313.
135. Zheng S, Chen K, Liu X, et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:51-8.
136. Zorzi M, Fedeli H, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2015;64:784-90.
137. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:872-9.e1.
138. Kim NH, Yang HJ, Park SK, et al. Does Low Threshold Value Use Improve Proximal Neoplasia Detection by Fecal Immunochemical Test? *Dig Dis Sci*. 2016;61:2685-93.
139. Wong MC, Ching JY, Chan VC, et al. Diagnostic Accuracy of a Qualitative Fecal Immunochemical Test Varies With Location of Neoplasia But Not Number of Specimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1472-9.
140. Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer*. 2011;104:1779-85.
141. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1570-8.
142. Bujanda L, Sarasqueta C, Lanás Á, et al. Effect of oral anti-coagulants on the outcome of faecal immunochemical test. *Br J Cancer*. 2014;110:1334-7.
143. Bujanda L, Lanás Á, Quintero E, et al. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:683-9.
144. Hassan C, Rossi PG, Camilloni L, et al. 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.
145. Zhu MM, Xu XT, Nie F, et al. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2010;11:148-60.
146. Moss S, Mathews C, Day TJ, et al. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut*. 2017;66:1631-44.
147. Portillo I, Arana-Arri E, Idigoras I, et al. Proyecto CRIBEA: lesiones detectadas en seis programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91.
148. Hol L, van Leerdaam ME, van Ballegoijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010;59:62-8.

149. 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;132:2304-12.
150. 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;97:347-57.
151. Group MACS (MACS). A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust*. 2006;184:146-50.
152. Gupta S, Halm EA, Rockey DC, et al. Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1725-32.
153. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *New Engl J Med*. 2012;366:697-706.
154. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, et al. Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM). Rationale for Study Desing. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1736-46.
155. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:131-47.
156. Salas Trejo D. Situación actual de los programas de cribado de cáncer colorrectal en España. 2017. Disponible en: [http://cribadocancer.org/images/archivos/LolaSalas\\_8.pdf%0Ahttp://www.cribadocancer.es/images/archivos/LolaSalas\\_8.pdf](http://cribadocancer.org/images/archivos/LolaSalas_8.pdf%0Ahttp://www.cribadocancer.es/images/archivos/LolaSalas_8.pdf) [Consultado en diciembre de 2017].
157. Clarke N, Sharp L, Osborne A, et al. Comparison of uptake of colorectal cancer screening based on Fecal Immunochemical Testing (FIT) in males and females: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:39-47.
158. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8:117-30.
159. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A Proposal to Standardize Reporting Units for Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012;104:810-4.
160. Auge JM, Pellisé M, Escudero JM, et al. Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia According to Fecal Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program. *Gastroenterology*. 2014;147:628-36.
161. Wieten E, Schreuders EH, Nieuwenburg SA, et al. Effects of Increasing Screening Age and Fecal Hemoglobin Cutoff Concentrations in a Colorectal Cancer Screening Program. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1771-7.
162. Park D, Ryu S, Kim YH, et al. 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;105:2015-7.
163. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*. 2009;100:1103-10.
164. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100:259-65.
165. Van Rossum LGM, van Rijn AF, Laheij RJF, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer*. 2009;101:1274-81.
166. Álvarez-Urturi C, Andreu M, Hernández C, et al. Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis*. 2016;48:542-51.
167. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the US Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Survei Modeling Network (CISNET). Rockville (MD); Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
168. Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res*. 1999;32:13-33.
169. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, et al. Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1741-51.
170. Rutter CM, Knudsen AB, Marsh TL, et al. Validation of Models Used to Inform Colorectal Cancer Screening Guidelines: Accuracy and Implications. *Med Decis Making*. 2016;36:604-14.
171. Vvan Hees F, Zauber AG, van Veldhuizen H, et al. The value of models in informing resource allocation in colorectal cancer screening: the case of The Netherlands. *Gut*. 2015;64:1985-997.
172. Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, et al. Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels. *Gastroenterology*. 2017;152:767-75.
173. Idigoras I, Arrospe A, Portillo I, et al. Evaluation of the colorectal cancer screening Programme in the Basque Country (Spain) and its effectiveness based on the MISCAN-colon model. *BMC Public Health*. 2017;18:78.
174. Rutter CM, Knudsen AB, Marsh TL, et al. Validation of Models Used to Inform Colorectal Cancer Screening Guidelines: Accuracy and Implications. *Med Decis Mak*. 2016;36:604-14.
175. Van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut*. 2013;62:409-15.

176. Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1257-64.
177. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-74.
178. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315:2564-75.
179. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011;306:1352-8.
180. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps > 9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014;147:351-5.
181. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355:1863-72.
182. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *Am J Med*. 2012;125:1181-7.
183. Quintero E, Carrillo M, Leoz M-L, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *PLoS Med*. 2016;13:e1002008.
184. Armaroli P, Villain P, Suonio E, et al. European Code against Cancer, 4<sup>th</sup> ed.: Cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39 Suppl 1:S139-52.
185. Ananda S, Wong H, Faragher I, et al. Survival impact of the Australian National Bowel Cancer Screening Programme. *Intern Med J*. 2016;46:166-71.
186. Kaminski MF, Kraszewska E, Rupinski M, et al. Design of the Polish Colonoscopy Screening Program: a randomized health services study. *Endoscopy*. 2015;47:1144-50.
187. Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, et al. Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology*. 2015;149:356-66 e1.
188. Logan RF, Patnick J, Nickerson C, et al. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut*. 2012;61:1439-46.
189. Van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*. 2009;125:746-50.
190. Van Roon AHC, van Dam L, Zauber AG, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8): CD009276.
191. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 2010;59:1511-5.
192. Australian Institute of Health and Welfare. National Bowel Cancer Screening. Program monitoring report: phase 2, July 2008-June 2011. Marzo de 2012.
193. Doubeni CA, Jensen CD, Fedewa SA, et al. Fecal Immunochemical Test (FIT) for Colon Cancer Screening: Variable Performance with Ambient Temperature. *J Am Board Fam Med*. 2016;29:672-81.
194. Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: an overview of colorectal cancer screening tests. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8:793-800.
195. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008;149:441-50, W81.
196. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287-97.
197. 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: 2704-14.
198. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med*. 2002;346:311-20.
199. Traverso G, Shuber A, Olsson L, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*. 2002;359:403-4.
200. Luo YX, Chen DK, Song SX, et al. Aberrant methylation of genes in stool samples as diagnostic biomarkers for colorectal cancer or adenomas: a meta-analysis. *Int J Clin Pr*. 2011;65:1313-20.
201. Yang H, Xia BQ, Jiang B, et al. Diagnostic value of stool DNA testing for multiple markers of colorectal cancer and advanced adenoma: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:467-75.
202. Zhai RL, Xu F, Zhang P, et al. The Diagnostic Performance of Stool DNA Testing for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2129.
203. Zhang H, Qi J, Wu YQ, et al. Accuracy of early detection of colorectal tumours by stool methylation markers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14040-50.
204. Redwood DG, Asay ED, Blake ID, et al. Stool DNA Testing for Screening Detection of Colorectal Neoplasia in Alaska Native People. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:61-70.
205. Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2016; 151:427-39 e6.
206. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, et al. No Title. In: Cost-Effectiveness of DNA Stool Testing to Screen for Colorectal Cancer [internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
207. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2012;44:444-51.

208. Jover R, Zapater P, Polanía E, et al. Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:381-9.e1.
209. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Endoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355:2533-41.
210. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:894-902.
211. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, et al. Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1736-46.
212. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467.
213. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369:1095-105.
214. Pan J, Xin L, Ma YF, et al. Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:355-65.
215. Singh H, Turner D, Xue L, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 2006;295:2366-73.
216. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2008;359:1218-24.
217. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut.* 2006;55:1145-50.
218. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:343-50.
219. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol.* 2012;30:2664-9.
220. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299:1027-35.
221. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet.* 2000;355:1211-4.
222. Khalid-de Bakker C, Jonkers D, Smits K, et al. Participation in colorectal cancer screening trials after first-time invitation: a systematic review. *Endoscopy.* 2011;43:1059-86.
223. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, et al. Equivalency of fecal immunochemical tests and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2014;147:1021-30.e1; quiz e16-7.
224. Salas D, Vanaeloch M, Ibáñez J, et al. 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.
225. De Stoop EM, Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:55-64.
226. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366:2345-57.
227. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, et al. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:307-14.
228. Rabeneck L, Saskin R, Paszat LF. Onset and clinical course of bleeding and perforation after outpatient colonoscopy: a population-based study. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:520-3.
229. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112:594-642.
230. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:910-23.
231. Day LW, Walter LC, Velayos F. Colorectal cancer screening and surveillance in the elderly patient. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1197-206; quiz 1207.
232. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:373-84.
233. Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy: a meta-analysis. *Color Dis.* 2006;8:247-58.
234. Layton JB, Klemmer PJ, Christiansen CF, et al. Sodium phosphate does not increase risk for acute kidney injury after routine colonoscopy, compared with polyethylene glycol. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1514-21 e3.
235. Weir MA, Fleet JL, Vinden C, et al. Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:686-94.
236. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20:659-71.
237. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:606-15.
238. Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, et al. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut.* 2005;54:807-13.

239. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:638-58.
240. 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;343:169-74.
241. Senore C, Segnan N, Bonelli L, et al. Predicting proximal advanced neoplasms at screening sigmoidoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1331-40.
242. 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;105:878-86.
243. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009259.
244. 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;375:1624-33.
245. 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;103:1310-22.
246. Liang PS, Wheat CL, Abhat A, et al. Adherence to Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening Over 3 Years. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:105-14.
247. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:210-7.
248. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, et al. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:382-90.
249. Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:501-9; quiz 510.
250. Dodou D, Winter JC. The relationship between distal and proximal colonic neoplasia: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2012;27:361-70.
251. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1763-72.
252. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:989-97.
253. Atkin WS, Hart A, Edwards R, et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut.* 1998;42:560-5.
254. Zubarik R, Ganguly E, Benway D, et al. Procedure-related abdominal discomfort in patients undergoing colorectal cancer screening: a comparison of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3056-61.
255. Fletcher JG, Silva AC, Fidler JL, et al. Noncathartic CT colonography: image quality assessment and performance and in a screening cohort. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201:787-94.
256. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med.* 2012;156:692-702.
257. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2007;357:1403-12.
258. Johnson CD, Herman BA, Chen MH, et al. The National CT Colonography Trial: assessment of accuracy in participants 65 years of age and older. *Radiology.* 2012;263:401-8.
259. Pickhardt PJ, Pooler BD, Mbah I, et al. Colorectal Findings at Repeat CT Colonography Screening after Initial CT Colonography Screening Negative for Polyps Larger than 5 mm. *Radiology.* 2017;282:139-48.
260. Bosworth HB, Rockey DC, Paulson EK, et al. Prospective comparison of patient experience with colon imaging tests. *Am J Med.* 2006;119:791-9.
261. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168:696-705.
262. Wernli KJ, Rutter CM, Dachman AH, et al. Suspected extracolonic neoplasms detected on CT colonography: literature review and possible outcomes. *Acad Radiol.* 2013;20:667-74.
263. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology.* 2005;236:3-9.
264. González-Suárez B, Llach J. [The new generation of the Pillcam Colon Capsule: a non-invasive alternative in colorectal cancer screening?]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:346-51.
265. Spada C, Hassan C, Sturniolo GC, et al. Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2011;43:251-8.
266. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2012;44:527-36.
267. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology.* 2015;148:948-57 e2.
268. Health Quality O. Colon Capsule Endoscopy for the Detection of Colorectal Polyps: An Evidence-Based Analysis. *Ont Heal Technol Assess Ser.* 2015;15:1-39.
269. Spada C, Pasha SF, Gross SA, et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1533-43 e8.

270. Adrian de Ganzo Z, Alarcón-Fernández O, Ramos L, et al. Uptake of Colon Capsule Endoscopy vs Colonoscopy for Screening Relatives of Patients With Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2293-301 e1.
271. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014;63:317-25.
272. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*. 2011;33:88-100.
273. Patel SS, Kilgore ML. Cost Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies. *Cancer Control*. 2015;22:248-58.
274. Zauber AG. Cost-effectiveness of colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20:751-70.
275. Whynes DK, Nottingham FOBST. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen*. 2004;11:11-5.
276. Van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer*. 2011;128:1908-17.
277. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:659-69.
278. Barzi A, Lenz HJ, Quinn DI, et al. Comparative effectiveness of screening strategies for colorectal cancer. *Cancer*. 2017;123:1516-27.
279. Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, et al. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ*. 2010;182:1307-13.
280. Lucidarme O, Cadi M, Berger G, et al. Cost-effectiveness modeling of colorectal cancer: computed tomography colonography vs colonoscopy or fecal occult blood tests. *Eur J Radiol*. 2012;81:1413-9.
281. Sharp L, Tilson L, Whyte S, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer*. 2012;106:805-16.
282. López Bastida J, Sassi F, Bellas-Beceiro B, et al. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2010.
283. Pawa N, Arulampalam T, Norton JD. Screening for colorectal cancer: established and emerging modalities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:711-22.
284. Van Gils P, van den Berg M, van Kranen H, et al. A literature review of assumptions on test characteristics and adherence in economic evaluations of colonoscopy and CT-colonography screening. *Eur J Cancer*. 2009;45:1554-9.
285. Hanly P, Skally M, Fenlon H, et al. Cost-effectiveness of computed tomography colonography in colorectal cancer screening: a systematic review. *Int J Technol Assess Heal Care*. 2012;28:415-23.
286. Hassan C, Zullo A, Winn S, et al. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008;40:414-21.
287. Malila N, Senore C, Armario P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First ed.: Organisation. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 3:SE31-48.
288. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Lyon: IARC; 2017.
289. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, et al. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:464.
290. Giorgi Rossi P, Grazzini G, Anti M, et al. Direct mailing of faecal occult blood tests for colorectal cancer screening: a randomized population study from Central Italy. *J Med Screen*. 2011;18:121-7.
291. Sequist TD, Franz C, Ayanian JZ. Cost-effectiveness of patient mailings to promote colorectal cancer screening. *Med Care*. 2010;48:553-7.
292. Tinmouth J, Patel J, Austin PC, et al. Increasing participation in colorectal cancer screening: results from a cluster randomized trial of directly mailed gFOBT kits to previous nonresponders. *Int J Cancer*. 2015;136:E697-703.
293. Burón A, Grau J, Andreu M, et al. [Colorectal Cancer Early Screening Program of Barcelona, Spain: Indicators of the first round of a program with participation of community pharmacies]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:141-6.
294. Pippa G, Ferrara M, Valle S, et al. [Feasibility of colorectal cancer screening with fecal occult blood test distributed by public pharmacies]. *Recent Prog Med*. 2009;100:348-51.
295. Hanks H, Veitch PC, Harris MF. A rural/urban comparison of the roles of the general practitioner in colorectal cancer management. *Aust J Rural Heal*. 2008;16:376-82.
296. Barthe J, Perrodeau E, Gilberg S, et al. Impact of a Doctor's Invitation on Participation in Colorectal Cancer Screening: A Cluster Randomized Trial. *Am J Med*. 2015;128:1024 e1-7.
297. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11:209-13.
298. Senore C, Ederle A, DePretis G, et al. Invitation strategies for colorectal cancer screening programmes: the impact of an advance notification letter. *Prev Med*. 2015;73:106-11.
299. Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás-Pérez D, et al. Colorectal cancer screening in a Spanish population. *Med Clin*. 2009;133:736-40.
300. Gimeno García AZ, Hernández Álvarez Buylla N, Nicolás-Pérez D, et al. Public awareness of colorectal cancer screening: knowledge, attitudes, and interventions for increasing screening uptake. *ISRN Oncol*. 2014;2014:425787.
301. Hol L, de Jonge V, van Leerdam ME, et al. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immuno-

- chemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer*. 2010;46:2059-66.
302. Wools A, Dapper EA, de Leeuw JR. Colorectal cancer screening participation: a systematic review. *Eur J Public Heal*. 2016;26:158-68.
  303. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;136:641-51.
  304. Albrecht T, Kiasuwa R, van den Bulcke M. European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control. National Institute of Public Health Ljubljana, Slovenia and Scientific Institute of Public health, Brussels, Belgium; 2017.
  305. Ministerio de Sanidad Seguridad Social e Igualdad. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014:91369.
  306. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer. 2003;2003/878/C.
  307. Steele RJ, McClements PL, Libby G, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut*. 2009;58:530-5.
  308. Network CSP. Situation of Colorectal Cancer Screening programmes in Spain. 2017;2017. Disponible en: <http://www.cribadocancer.org>.
  309. Moss SM, Campbell C, Melia J, et al. Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. *Gut*. 2012;61:101-7.
  310. Red de Programas de cribado de cáncer. Situación de los programas de cribado de cáncer colorrectal en España. Año 2014. 2016. Disponible en: <http://www.cribadocancer.es>.
  311. Lyng E, Tornberg S, von Karsa L, et al. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2012;48:743-8.
  312. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working G, von Karsa L, Patnick J, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45:51-9.
  313. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007;71:427-33.
  314. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121:198-213.
  315. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*. 2001;121:195-7.
  316. Järvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut*. 2003;52 Suppl 2:ii19-22.
  317. Dunlop MG, British Society for Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002;51 Suppl 5:V21-7.
  318. Esteban-Jurado C, Garre P, Vila M, et al. New genes emerging for colorectal cancer predisposition. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1961-71.
  319. Gallego CJ, Shirts BH, Bennette CS, et al. Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33:2084-91.
  320. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
  321. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994;331:1694-702.
  322. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-98.
  323. Bishop DT, Hall NR. The genetics of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1946-56.
  324. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
  325. Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:54.
  326. Newton KF, Mallinson EKL, Bowen J, et al. Genotype-phenotype correlation in colorectal polyposis. *Clin Genet*. 2012;81:521-31.
  327. Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. Correlations between mutation site in APC and phenotype of Familial Adenomatous Polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61:153-61.
  328. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 2001;10:721-33.
  329. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012;308:485-92.
  330. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:52-8.
  331. Out AA, Tops CMJ, Nielsen M, et al. Leiden Open Variation Database of the MUTYH gene. *Hum Mutat*. 2010;31:1205-15.
  332. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991;100:1658-64.
  333. Carballal S, Leoz M-LL, Moreira L. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Color Cancer*. 2014;3:1-20.
  334. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:180-5.

335. Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 1998;85:742-50.
336. Sawada T, Muto T. Role of upper gastrointestinal surveillance in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997;7:99-111.
337. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53:381-6.
338. Biasco G, Pantaleo MA, Febo G Di, et al. Risk of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2004;53:1547; author reply 1547.
339. Balaguer F, Leoz M, Carballal S, et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015;95:107.
340. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2439-50.
341. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Familial Adenomatous Polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57:704-13.
342. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1996;39:867-9.
343. Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:286-92.
344. Herráiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:367-73.
345. Brevet M, Brehant O, Dumont F, et al. [Adenomatous polyposis of the gallbladder and Gardner's syndrome. A rare association]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:425-7.
346. Walsh N, Qizilbash A, Banerjee R, et al. Biliary neoplasia in Gardner's syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:76-7.
347. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003;124:1574-94.
348. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:839-47.
349. Barel D, Cohen IJ, Mor C, et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome. *Cancer Lett*. 1998;132:119-25.
350. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1994;35:377-81.
351. Galletto P, Leoz ML, Castells A, et al. [Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:580-6.
352. Laurent-Puig P, Bérout C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res*. 1998;26:269-70.
353. Reyes Moreno J, Ginard Vicens D, Vanrell M, et al. [Impact of a registry on survival in familial adenomatous polyposis]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:51-2.
354. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223-62; quiz 263.
355. Matsumoto T, Esaki M, Fujisawa R, et al. Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1160-5.
356. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet (London)*. 1989;2:783-5.
357. Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology*. 2001;121:1127-35.
358. Brosens LAA, Keller JJ, Offerhaus GJA, et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2005;54:1034-43.
359. Burke C. Risk stratification for periampullary carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: does theodore know what to do now? *Gastroenterology*. 2001;121:1246-8.
360. Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:721-5.
361. Iaquinto G, Fornasari M, Quiaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:61-7.
362. Burke CA, Santisi J, Church J, et al. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1498-502.
363. Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1992;33:125-31.
364. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*. 2006;93:407-17.
365. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet (London)*. 1996;348:433-5.
366. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119:1454-60.
367. Groves CJ, Beveridge Iain G, Swain DJ, et al. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:816-23.
368. Gluck N, Strul H, Rozner G, et al. Endoscopy and EUS are key for effective surveillance and management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:960-6.

369. Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, et al. Prevalence of adenomas and carcinomas in the ileal pouch after proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1266-73.
370. Smith JC, Schäffer MW, Ballard BR, et al. Adenocarcinomas After Prophylactic Surgery For Familial Adenomatous Polyposis. *J Cancer Ther.* 2013;4:260-70.
371. Moussata D, Nancey S, Lapalus MG, et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy.* 2008;40:120-5.
372. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;328:1313-6.
373. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000;342:1946-52.
374. Moreira L, Castells A. Cyclooxygenase as a target for colorectal cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets.* 2011;12:1888-94.
375. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30:227-32.
376. 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;348:791-9.
377. Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor: genetics, function and disease. *Mol Med Today.* 2000;6:462-9.
378. 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;5:379-87.
379. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet.* 2007;71:427-33.
380. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut.* 2008;57:71-6.
381. Nielsen M, Morreau H, Vasen HFA, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:1-16.
382. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer.* 2006;119:807-14.
383. Balaguer F. [Hereditary and familial colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37 Suppl 3:77-84.
384. Palles C, Cazier J-B, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013;45:136-44.
385. Briggs S, Tomlinson I. Germline and somatic polymerase  $\epsilon$  and  $\delta$  mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol.* 2013;230:148-53.
386. Spier I, Holzapfel S, Altmüller J, et al. Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer.* 2015;137:320-31.
387. Esteban-Jurado C, Giménez-Zaragoza D, Muñoz J, et al. POLE and POLD1 screening in 155 patients with multiple polyps and early-onset colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8:26732-43.
388. Weren RDA, Ligtgenberg MJL, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet.* 2015;47:668-71.
389. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391:184-7.
390. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
391. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:408-15.
392. Brown G, Fraser C, Schofield G, et al. Video capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy.* 2006;38:385-90.
393. Schreiberman IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:476-90.
394. Latchford AR, Neale K, Phillips RKS, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1038-43.
395. Sweet K, Willis J, Zhou X-P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA.* 2005;294:2465-73.
396. Van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WWJ, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut.* 2008;57:623-7.
397. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927-33.
398. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1607-16.
399. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology.* 2010;138:2088-100.
400. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42:1-10.
401. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1315-29; quiz 1314, 30.

402. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010;59:1094-100.
403. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2101-4.
404. Lockett MA. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut*. 2001;48:A4.
405. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. En: Bosman ST, Carneiro F, Hruban RH TN (eds.). *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC; 2010. p. 160-5.
406. Biswas S, Ellis AJ, Guy R, et al. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut*. 2013;62:475.
407. Moreira L, Pellisé M, Carballal S, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut*. 2013;62:476-7.
408. Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology*. 2006;131:30-9.
409. Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1779-84.
410. Ferrández A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2012-8.
411. Kastrinos F, Allen JI, Stockwell DH, et al. Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1508-18.
412. Couch FJ, Wang X, McGuffog L, et al. Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003212.
413. IJspeert JEG, Rana SAQ, Atkinson NSS, et al. Clinical risk factors of colorectal cancer in patients with serrated polyposis syndrome: a multicentre cohort analysis. *Gut*. 2017;66:278-84.
414. IJspeert JEG, Bossuyt PM, Kuipers EJ, et al. Smoking status informs about the risk of advanced serrated polyps in a screening population. *Endosc Int Open*. 2016;4:E73-8.
415. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, et al. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:703-12.
416. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*. 2014;146:520-9.
417. Roberts A, Nancarrow D, Clendenning M, et al. Linkage to chromosome 2q32.2-q33.3 in familial serrated neoplasia (Jass syndrome). *Fam Cancer*. 2011;10:245-54.
418. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, et al. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2003;290:2959-67.
419. Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, van Leerdam ME, et al. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: a multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:531-8.
420. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:916-24.
421. Boparai KS, van den Broek FJC, van Eeden S, et al. Increased polyp detection using narrow band imaging compared with high resolution endoscopy in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Endoscopy*. 2011;43:676-82.
422. Rivero-Sánchez L, López-Cerón M, Carballal S, et al. Reassessment colonoscopy to diagnose serrated polyposis syndrome in a colorectal cancer screening population. *Endoscopy*. 2017;49:44-53.
423. López-Vicente D. Usefulness of Panchroendoscopy With Indigo Carmine for the Detection of Polyps in Patients With Hyperplastic Polyposis Syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:AB373-4.
424. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut*. 2010;59:1222-5.
425. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76:1-18.
426. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet*. 2009;41:112-7.
427. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008;123:444-9.
428. Kastrinos F, Stoffel EM. History, genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:715-27; quiz e41-3.
429. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea A-M, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133:48-56.
430. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007;21:2525-38.
431. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009;11:42-65.
432. 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;293:1986-94.

433. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1758-62.
434. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5783-8.
435. Bessa X, Ballesté B, Andreu M, et al. A prospective, multi-center, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:206-14.
436. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res.* 1997;57:808-11.
437. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene.* 2005;24:3995-8.
438. Pérez-Carbonell L, Alenda C, Payá A, et al. Methylation analysis of MLH1 improves the selection of patients for genetic testing in Lynch syndrome. *J Mol Diagn.* 2010;12:498-504.
439. Moreira L, Muñoz J, Cuatrecasas M, et al. Prevalence of somatic mutl homolog 1 promoter hypermethylation in Lynch syndrome colorectal cancer. *Cancer.* 2015;121:1395-404.
440. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA.* 2006;296:1469-78.
441. Balaguer F, Balmaña J, Castellví-Bel S, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 2008;134:39-46.
442. Rodríguez-Moranta F, Castells A, Andreu M, et al. Clinical performance of original and revised Bethesda guidelines for the identification of MSH2/MLH1 gene carriers in patients with newly diagnosed colorectal cancer: proposal of a new and simpler set of recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1104-11.
443. Canard G, Lefevre JH, Colas C, et al. Screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: are we doing enough? *Ann Surg Oncol.* 2012;19:809-16.
444. Julié C, Trésallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2825-35; quiz 2836.
445. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308:1555-65.
446. 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;147:502-26.
447. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005;352:1851-60.
448. Ladabaum U, Ford JM, Martel M, et al. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2015;149:783e20-813.
449. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, et al. The PREMM (1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology.* 2011;140:73-81.
450. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA.* 2006;296:1479-87.
451. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:2751-63.
452. Kastrinos F, Ojha RP, Leenen C, et al. Comparison of Prediction Models for Lynch Syndrome Among Individuals With Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(2).
453. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2015;149:777-82.
454. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34:424-5.
455. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116:1453-6.
456. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261-8.
457. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2197.e1-7.
458. Van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;44:123-38.
459. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology.* 2008;135:419-28.
460. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome carriers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:193-201.
461. Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1997;113:1146-58.

462. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003;138:560-70.
463. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2017;66:464-72.
464. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut.* 2017;66:1657-64.
465. Plaschke J, Engel C, Krüger S, et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2004;22:4486-94.
466. Bonadona V, Bonati B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305:2304-10.
467. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2044-51.
468. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, et al. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2001;135:577-88.
469. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1997;336:823-7.
470. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:223-62; quiz 263.
471. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:829-34.
472. Lindberg LJ, Ladelund S, Frederiksen BL, et al. Outcome of 24 years national surveillance in different hereditary colorectal cancer subgroups leading to more individualised surveillance. *J Med Genet.* 2016.
473. Lynch P. If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? *Gastroenterology.* 2000;118:969-71.
474. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet (London).* 1995;345:1183-4.
475. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:340-3.
476. Vasen HFA, Abdrahman M, Brohet R, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2010;138:2300-6.
477. Stuckless S, Green JS, Morgenstern M, et al. Impact of colonoscopic screening in male and female Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet.* 2012;82:439-45.
478. Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:174-82.
479. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62:812-23.
480. Hüneburg R, Lammer F, Rabe C, et al. Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy.* 2009;41:316-22.
481. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, et al. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut.* 2008;57:65-70.
482. Rahmi G, Lecomte T, Malka D, et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:288-98.
483. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer.* 1998;82:1632-7.
484. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81:214-8.
485. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA.* 1997;277:915-9.
486. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002;94:1708-12.
487. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:27-43.
488. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:574-7.
489. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2015;33:209-17.
490. Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer.* 2007;120:821-4.

491. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*. 2001;19:4074-80.
492. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*. 1996;110:1020-7.
493. Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1829-36.
494. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60:950-7.
495. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer*. 1996;69:38-43.
496. Mecklin J-P, Aarnio M, Läärä E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2007;133:1093-8.
497. Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:137-43.
498. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261-9.
499. Yang KY, Caughey AB, Little SE, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer*. 2011;10:535-43.
500. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1588-94.
501. Rodríguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg*. 1997;225:202-7.
502. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet (London)*. 2011;378:2081-7.
503. Carethers JM. Differentiating Lynch-like from Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:602-4.
504. Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9253-61.
505. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology*. 2013;144:926-32.e1; quiz e13-4.
506. 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;293:1979-85.
507. Wei C, Peng B, Han Y, et al. Mutations of HNRNPA0 and WIF1 predispose members of a large family to multiple cancers. *Fam Cancer*. 2015;14:297-306.
508. Schulz E, Klampfl P, Holzapfel S, et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nat Commun*. 2014;5:5191.
509. Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, Ristimäki A, et al. BMPR1A mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology*. 2011;141:e23-6.
510. Nieminen TT, O'Donohue M-F, Wu Y, et al. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. *Gastroenterology*. 2014;147:595-8.e5.
511. Llor X, Pons E, Xicola RM, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7304-10.
512. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
513. 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;42:216-27.
514. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:114-24.
515. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, et al. [Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. Asociación Española de Gastroenterología]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:717.e1-58.
516. Levin B, Lieberman DA, 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. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:130-60.
517. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, et al. Colorectal Cancer Screening, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:959-68; quiz 968.
518. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:739-50.
519. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1600-8.
520. Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM, et al. Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:739-43.
521. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2001;94:743-8.

522. Jenkins MA, Baglietto L, Dite GS, et al. After hMSH2 and hMLH1--what next? Analysis of three-generational, population-based, early-onset colorectal cancer families. *Int J Cancer*. 2002;102:166-71.
523. Johns LE, Kee F, Collins BJ, et al. Colorectal cancer mortality in first-degree relatives of early-onset colorectal cancer cases. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:681-6.
524. 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;56:1714-8.
525. Puente Gutiérrez JJ, Marin Moreno MA, Domínguez Jiménez JL, et al. Effectiveness of a colonoscopic screening programme in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011;13:e145-53.
526. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015;149:1438-45.e1.
527. Noe M, Schroy P, Demierre M-F, et al. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1-12.
528. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*. 2015;17:702-12.
529. Kharazmi E, Fallah M, Sundquist K, et al. Familial risk of early and late onset cancer: nationwide prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e8076.
530. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 2010;138:877-85.
531. Scheuner MT, McNeel TS, Freedman AN. Population prevalence of familial cancer and common hereditary cancer syndromes. The 2005 California Health Interview Survey. *Genet Med*. 2010;12:726-35.
532. Murphy G, Shu X-O, Gao Y-T, et al. Family cancer history affecting risk of colorectal cancer in a prospective cohort of Chinese women. *Cancer Causes Control*. 2009;20:1517-21.
533. Leu M, Reilly M, Czene K. Evaluation of bias in familial risk estimates: a study of common cancers using Swedish population-based registers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1318-25.
534. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, et al. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Gastroenterology*. 2014;147:814-21.e5; quiz e15-6.
535. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2305-11.e1-2.
536. Dekker N, van Rossum LGM, van Vugt-van Pinxteren M, et al. Adding familial risk assessment to faecal occult blood test can increase the effectiveness of population-based colorectal cancer screening. *Eur J Cancer*. 2011;47:1571-7.
537. Weigl K, Jansen L, Chang-Claude J, et al. Family history and the risk of colorectal cancer: the importance of patients' history of colonoscopy. *Int J Cancer*. 2016;139:2213-20.
538. Wong MCS, Ching JYL, Chiu H-M, et al. Risk of Colorectal Neoplasia in Individuals With Self-Reported Family History: A Prospective Colonoscopy Study from 16 Asia-Pacific Regions. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1621-9.
539. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-96.
540. Menges M, Fischinger J, Gärtner B, et al. Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:301-7.
541. Bazzoli F, Fossi S, Sottili S, et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer. *Gastroenterology*. 1995;109:783-8.
542. Pariente A, Milan C, Lafon J, et al. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with "sporadic" colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology*. 1998;115:7-12.
543. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:523-9.
544. Armelao F, Paternolli C, Franceschini G, et al. Colonoscopic findings in first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a population-based screening program. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:527-34.e2.
545. Aitken JF, Bain CJ, Ward M, et al. Risk of colorectal adenomas in patients with a family history of colorectal cancer: some implications for screening programmes. *Gut*. 1996;39:105-8.
546. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120:35-42.
547. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Bexx MCJM, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut*. 2011;60:73-6.
548. Neklason DW, Thorpe BL, Ferrández A, et al. Colonic adenoma risk in familial colorectal cancer: a study of six extended kindreds. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2577-84.
549. Dowling DJ, St John DJ, Macrae FA, et al. Yield from colonoscopic screening in people with a strong family history of common colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:939-44.
550. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, et al. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut*. 2003;52:1748-51.
551. Ng SC, Lau JYW, Chan FKL, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:544-50.

552. 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;331:1047.
553. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:4188-93.
554. Zorzi M, Senore C, Turrin A, et al. Appropriateness of endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut*. 2016;65:1822-8.
555. Lieberman DA, Holub J, Eisen G, et al. Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:875-83.
556. Marzo-Castillejo M, Almeda J, Mascort JJ, et al. Appropriateness of colonoscopy requests according to EPAGE-II in the Spanish region of Catalonia. *BMC Fam Pract*. 2015;16:154.
557. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56:1585-9.
558. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143:844-57.
559. Cottet V, Jooste V, Fournel I, et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut*. 2012;61:1180-6.
560. Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, et al. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2969-76.
561. Lieberman D a, Weiss DG, Harford W V, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2007;133:1077-85.
562. Martínez ME, Baron J a, Lieberman D a, et al. A Pooled Analysis of Advanced Colorectal Neoplasia Diagnoses After Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136:832-41.
563. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, et al. Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials. *Endoscopy*. 2016;48:571-8.
564. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45:842-51.
565. East JE, Atkin WS, Bateman AC, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017;66:1181-96.
566. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Prevención del Cáncer Colorrectal. 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. Disponible en: [www.guiasgastro.net](http://www.guiasgastro.net).
567. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:614-26.
568. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18:823-34.
569. Ransohoff DF, Yankaskas B, Gizlice Z, et al. Recommendations for post-polypectomy surveillance in community practice. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2623-30.
570. Jover R, Dekker E. Surveillance after colorectal polyp removal. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:937-48.
571. Gupta S, Jacobs ET, Barón JA, et al. Risk stratification of individuals with low-risk colorectal adenomas using clinical characteristics: a pooled analysis. *Gut*. 2017;66:446-53.
572. Murcia O, Juárez M, Hernández-Illán E, et al. Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3516-30.
573. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138:2088-100.
574. Lu F-I, Niekerk DW van, Owen D, et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colon: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:927-34.
575. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients with Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2015;150:895-902.e5.
576. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139:1497-502.
577. Holme Ø, Bretthauer M, Eide T J, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut*. 2015;64:929-36.
578. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;139:1503-10, 1510.e1-3.
579. Hazewinkel Y, Wijkerslooth TR de, Stoop EM, et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy*. 2014;46:219-24.
580. Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, et al. Risk of Metachronous High-Risk Adenomas and Large Serrated Polyps in Individuals With Serrated Polyps on Index Colonoscopy: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastroenterology*. 2018;154:117-27.e2.
581. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;326:658-62.
582. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, et al. Long-Term Colorectal-Cancer Mortality after Adenoma Removal. *N Engl J Med*. 2014;371:799-807.

583. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:686-92.
584. Miller HL, Mukherjee R, Tian J, et al. Colonoscopy surveillance after polypectomy may be extended beyond five years. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:e162-6.
585. Huang Y, Gong W, Su B, et al. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol.* 2010;45:838-45.
586. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut.* 2011;60:1537-43.
587. Hassan C, Gimeno-García A, Kalager M, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence of advanced neoplasia after polypectomy in patients with and without low-risk adenomas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:905-12.
588. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut.* 2004;53:568-72.
589. De Jonge V, Sint Nicolaas J, van Leerdam ME, et al. Systematic literature review and pooled analyses of risk factors for finding adenomas at surveillance colonoscopy. *Endoscopy.* 2011;43:560-72.
590. Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, et al. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:562-7; quiz 497.
591. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;328:901-6.
592. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59:666-89.
593. Carballo F, Riquelme P, Ono A, et al. Seguimiento de pacientes con adenomas en los programas de cribado de cáncer colorrectal: ¿debemos aplicar la guía europea? *Rev Esp Enf Dig.* 2011;103:181.
594. Cubiella J, Carballo F, Portillo I, et al. Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines. *Endoscopy.* 2016;48:995-1002.
595. Martínez ME, Thompson P, Messer K, et al. One-year risk for advanced colorectal neoplasia: US versus UK risk-stratification guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;157:856-64.
596. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut.* 2014;63:949-56.
597. Le Clercq CMC, Bouwens MWE, Rondagh EJA, et al. Post-colonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut.* 2014;63:957-63.
598. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology.* 2013;144:74-80.e1.
599. Knabe M, Pohl J, Gerges C, et al. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:183-9.
600. Lim SH, Levenick JM, Mathew A, et al. Endoscopic Management of Large ( $\geq 2$  cm) Non-pedunculated Colorectal Polyps: Impact of Polyp Morphology on Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2016;61:3572-83.
601. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:385-91.
602. Khashab M, Eid E, Rusche M, et al. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:344-9.
603. Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2014;46:388-402.
604. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy.* 2012;44:444-51.
605. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2017;49:378-97.
606. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1158-68.
607. Pérez Segura P, Balaguer F. [Need for coordinated, multidisciplinary care in the Spanish population at elevated risk of colorectal cancer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:129-33.
608. Egoavil C, Juárez M, Guarinos C, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Multiple Serrated Polyps and Their First-Degree Relatives. *Gastroenterology.* 2017;153:106-12.e2.
609. Boparai KS, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut.* 2010;59:1094-100.
610. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. *Ann Intern Med.* 2009;151:103-9.
611. Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:86-92.
612. Morelli MS, Glowinski EA, Juluri R, et al. Yield of the second surveillance colonoscopy based on the results of the index and first surveillance colonoscopies. *Endoscopy.* 2013;45:821-6.

613. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es) [Consultado en diciembre de 2017].
614. Argüello L, Pertejo V, Ponce M, et al. The appropriateness of colonoscopies at a teaching hospital: magnitude, associated factors, and comparison of EPAGE and EPAGE-II criteria. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:138-45.
615. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Utilization of surveillance colonoscopy in community practice. *Gastroenterology.* 2010;138:73-81.
616. Rapuri S, Spencer J, Eckels D. Importance of postpolypectomy surveillance and postpolypectomy compliance to follow-up screening: review of literature. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:453-9.
617. Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T, et al. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection. *Dig Endosc.* 2016;28:324-9.
618. Suh JH, Han KS, Kim BC, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy.* 2012;44:590-5.
619. Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1057-62.
620. Bosch S, Teerenstra S, de Wilt JW, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013;45:827-34.
621. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Color Dis.* 2013;15:788-97.
622. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2013;27:2692-703.
623. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol.* 2015;50:727-34.
624. Choi JY, Jung S-A, Shim K-N, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2015;30:398-406.
625. Hassan C, Pickhardt PJ, di Giulio E, et al. Value-of-information analysis to guide future research in the management of the colorectal malignant polyp. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:135-42.
626. Samadder NJ, Curtin K, Wong J, et al. Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2078-84.e1-2.
627. Lee SY, Kim BC, Han KS, et al. Incidence and risk factors of metachronous colorectal neoplasm after curative resection of colorectal cancer in Korean patients. *J Dig Dis.* 2014;15:367-76.
628. Le Clercq CMC, Winkens B, Bakker CM, et al. Metachronous colorectal cancers result from missed lesions and non-compliance with surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:325-33.e2.
629. Milsom JW, Shukla PJ. Should intraoperative colonoscopy play a role in the surveillance for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2011;54:504-6.
630. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150:758-68.e11.
631. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:522-31.
632. Juhl G, Larson GM, Mullins R, et al. Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer. *World J Surg.* 14:255-60; discussion 260-1.
633. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, et al. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:388-93.
634. Hassan C, Pickhardt PJ, Zullo A, et al. Cost-effectiveness of early colonoscopy surveillance after cancer resection. *Dig Liver Dis.* 2009;41:881-5.
635. Wang T, Cui Y, Huang W-S, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:609-15.
636. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:127-33.
637. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:15-24.
638. Sajid MS, Farag S, Leung P, et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16:2-14.
639. Repici A, Hassan C, de Paula Pessoa D, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy.* 2012;44:137-50.
640. Paty PB, Nash GM, Baron P, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg.* 2002;236:522-29; discussion 529-30.
641. García-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg.* 2000;231:345-51.
642. Chang AJBA, Nahas CSR, Araujo SEA, et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? *J Surg Educ.* 65:67-72.
643. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011;140:1807-16.
644. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1441-52.

645. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152:313-21.e2.
646. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 19:789-99.
647. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology*. 2012; 143:382-9.
648. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143:375-81.e1; quiz e13-4.
649. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:645-59.
650. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
651. Adami H-O, Bretthauer M, Emilsson L, et al. The continuing uncertainty about cancer risk in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2016;65:889-93.
652. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:639-45.
653. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35:950-4.
654. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145:166-75.e8.
655. Choi C-HR, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1022-34.
656. Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res*. 2016;14:202-10.
657. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.
658. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1601-8.e1-4.
659. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133:1099-105; quiz 1340-1.
660. Korelitz BI, Sultan K, Kothari M, et al. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4980-6.
661. Nieminen U, Jussila A, Nordling S, et al. Inflammation and disease duration have a cumulative effect on the risk of dysplasia and carcinoma in IBD: a case-control observational study based on registry data. *Int J Cancer*. 2014;134:189-96.
662. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53:1813-6.
663. Velayos FS, Loftus E V, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130: 1941-9.
664. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1770-5.
665. Sonnenberg A, Genta RM. Epithelial Dysplasia and Cancer in IBD Strictures. *J Crohns Colitis*. 2015;9:769-75.
666. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:1356-62.
667. De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1956-71.
668. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58: 2045-55.
669. Zheng H-H, Jiang X-L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:383-90.
670. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus E V, et al. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2013;19:1361-9.
671. Cheddani H, Dauchet L, Fumery M, et al. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1428-36.
672. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, et al. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol*. 2012;47:1308-22.
673. Söderlund S, Granath F, Broström O, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology*. 2010;138:1697-703.
674. Aalykke C, Jensen MD, Fallingborg J, et al. Colonoscopy surveillance for dysplasia and colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Dan Med J*. 2015;62:B4995.
675. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-70.

676. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1101-21.e1-13.
677. Annesse V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:982-1018.
678. Derikx LAAP, Nissen LHC, Smits LJT, et al. Risk of Neoplasia After Colectomy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:798-806.e20.
679. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, et al. Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1055-60.e2.
680. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, et al. Systematic review of cuff and pouch cancer in patients with ileal pelvic pouch for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1296-308.
681. Ståhlberg D, Veress B, Tribukait B, et al. Atrophy and neoplastic transformation of the ileal pouch mucosa in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:770-8.
682. Veress B, Reinhold FP, Lindquist K, et al. Long-term histomorphological surveillance of the pelvic ileal pouch: dysplasia develops in a subgroup of patients. *Gastroenterology.* 1995;109:1090-7.
683. Gullberg K, Ståhlberg D, Liljeqvist L, et al. Neoplastic transformation of the pelvic pouch mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1997;112:1487-92.
684. Derikx LAAP, Kievit W, Drenth JPH, et al. Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;146:119-28.e1.
685. Kariv R, Remzi FH, Lian L, et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology.* 2010;139:806-12, 812.e1-2.
686. Da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2010;97:65-9.
687. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, Vleggaar FP, et al. Risk factors for rectal stump cancer in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:191-6.
688. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:576-83.
689. Annesse V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015;9:945-65.
690. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, et al. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:66-73.
691. Wisniewski A, Fléjou J-F, Siproudhis L, et al. Anal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Classification Proposal, Epidemiology, Carcinogenesis, and Risk Management Perspectives. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1011-8.
692. Shwaartz C, Munger JA, Deliz JR, et al. Fistula-Associated Anorectal Cancer in the Setting of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:1168-73.
693. Pellino G, Kontovounisios C, Tait D, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Anal Transitional Zone after Ileal Pouch Surgery for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Treatment Perspectives. *Case Rep Oncol.* 2017;10:112-22.
694. Robles AI, Traverso G, Zhang M, et al. Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology.* 2016;150:931-43.
695. Sebastian S, Hernández V, Myrelid P, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis.* 2014;8:5-18.
696. Grivnenkov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell.* 2009;15:103-13.
697. Choi C-HR, Bakir I AI, Hart AL, et al. Clonal evolution of colorectal cancer in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:218-29.
698. Chen R, Lai LA, Brentnall TA, et al. Biomarkers for colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:7882-91.
699. Francescone R, Hou V, Grivnenkov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J.* 2014;20:181-9.
700. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14:931-68.
701. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:79-92.
702. Choi CR, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, et al. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1461-71; quiz 1472.
703. Ording AG, Horváth-Puhó E, Erichsen R, et al. Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a nationwide population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:800-5.
704. Ou B, Zhao J, Guan S, et al. Survival of Colorectal Cancer in Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:881-9.
705. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:802-8.
706. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Manejo clínico de la displasia. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. 6.ª ed.; 2014.

707. Velayos FS, Liu L, Lewis JD, et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology*. 2010;139:1511-8.
708. Van Rijn AF, Fockens P, Siersema PD, et al. Adherence to surveillance guidelines for dysplasia and colorectal carcinoma in ulcerative and Crohn's colitis patients in the Netherlands. *World J Gastroenterol*. 2009;15:226-30.
709. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, et al. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1245-55.e8.
710. Römkens TEH, Kampschreur MT, Drenth JPH, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2190-8.
711. Stolfi C, de Simone V, Pallone F, et al. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14:17972-85.
712. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345-53.
713. Zhao L-N, Li J-Y, Yu T, et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e94208.
714. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1298-304; quiz 1297, 1305.
715. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, et al. Mesalazine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2562-9.
716. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1179-92.
717. Assche G Van, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013;7:1-33.
718. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138:738-45.
719. Jess T, López A, Andersson M, et al. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1793-800.e1.
720. Gordillo J, Cabré E, García-Planella E, et al. Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 2015;9:1063-70.
721. Carrat F, Seksik P, Colombel J-F, et al. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:533-41.
722. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:847-58.e4; quiz e48-50.
723. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:163-9.
724. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:646-59; quiz 660.
725. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660-78.
726. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-67.
727. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1)CD003626.
728. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:901-10.
729. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1638-45.
730. Singh S, Khanna S, Pardi DS, et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1631-8.
731. Hansen JD, Kumar S, Lo W-K, et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3079-87.
732. Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, et al. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:487-91.
733. Keum N, Giovannucci EL. Folic acid fortification and colorectal cancer risk. *Am J Prev Med*. 2014;46:S65-72.
734. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:247-53.

735. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1858-70.
736. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:973-9.
737. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Does aspirin or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use prevent colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.* 2016;22:3679-86.
738. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1298-313; quiz 1314.
739. Meyer R, Freitag-Wolf S, Blindow S, et al. Combining aneuploidy and dysplasia for colitis' cancer risk assessment outperforms current surveillance efficiency: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:171-82.
740. Van Schaik FDM, Oldenburg B, Offerhaus GJA, et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:480-8.
741. Azuara D, Rodríguez-Moranta F, de Oca J, et al. Novel methylation panel for the early detection of neoplasia in high-risk ulcerative colitis and Crohn's colitis patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:165-73.
742. Kisiel JB, Yab TC, Nazer Hussain FT, et al. Stool DNA testing for the detection of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:546-54.
743. Kisiel JB, Konijeti GG, Piscitello AJ, et al. Stool DNA Analysis is Cost-Effective for Colorectal Cancer Surveillance in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1778-87.e8.
744. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2)CD000279.
745. Lutgens MWMD, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer.* 2009;101:1671-5.
746. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:322-9.e1.
747. Howdle P, Atkin W RM. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 118. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg118> [Consultado en julio de 2017].
748. Mooiweer E, van der Meulen AE, van Bodegraven AA, et al. Neoplasia yield and colonoscopic workload of surveillance regimens for colorectal cancer in colitis patients: a retrospective study comparing the performance of the updated AGA and BSG guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2603-10.
749. Lutgens M, van Oijen M, Mooiweer E, et al. A risk-profiling approach for surveillance of inflammatory bowel disease-colorectal carcinoma is more cost-effective: a comparative cost-effectiveness analysis between international guidelines. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:842-8.
750. Konijeti GG, Shrimme MG, Ananthakrishnan AN, et al. Cost-effectiveness analysis of chromoendoscopy for colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:455-65.
751. Negrón ME, Kaplan GG, Barkema HW, et al. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: an economic evaluation. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2046-55.
752. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:239-54.
753. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:1246-51.
754. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:46-55.
755. Roda G, Narula N, Pinotti R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1481-92.
756. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-53.
757. Derikx LAAP, Smits LJT, van Vliet S, et al. Colorectal Cancer Risk in Patients With Lynch Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:454-8.e1.
758. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:827-51.
759. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol.* 2002;15:379-86.
760. Van Schaik FDM, Kate ten FJW, Offerhaus GJA, et al. Misclassification of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: consequences for progression rates to advanced neoplasia. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1108-16.
761. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:665-74.e5.

762. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:489-501.e26.
763. Marion JF, Wayne JD, Israel Y, et al. Chromoendoscopy Is More Effective Than Standard Colonoscopy in Detecting Dysplasia During Long-term Surveillance of Patients With Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:713-9.
764. Deepak P, Hanson GJ, Fletcher JG, et al. Incremental diagnostic yield of chromoendoscopy and outcomes in inflammatory bowel disease patients with a history of colorectal dysplasia on white-light endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:1005-12.
765. Mohammed N, Kant P, Abid F, et al. High definition white light endoscopy (Hdwl) versus high definition with chromoendoscopy (Hdce) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2015;81:AB148.
766. Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterization in long-standing IBD. *Gut.* 2016;67(1).
767. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:840-8.
768. Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1684-97.
769. Bisschops R, Bessisow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomized controlled trial. *Gut.* 2017 (publicado *online* en julio).
770. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2014;46:435-49.
771. Gasia MF, Ghosh S, Panaccione R, et al. Targeted Biopsies Identify Larger Proportions of Patients With Colonic Neoplasia Undergoing High-Definition Colonoscopy, Dye Chromoendoscopy, or Electronic Virtual Chromoendoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:704-12.e4.
772. Awais D, Siegel CA, Higgins PDR. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity. *Gut.* 2009;58:1498-503.
773. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut.* 2018;67:616-24.
774. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:334-9.
775. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc.* 2007;65:998-1004.
776. Soetikno R, Sanduleanu S, Kaltenbach T. An atlas of the nonpolypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24:483-520.
777. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:S3-43.
778. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144:1349-52, 1352.e1-6.
779. East JE, Toyonaga T, Suzuki N. Endoscopic management of nonpolypoid colorectal lesions in colonic IBD. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014;24:435-45.
780. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet (London).* 1994;343:71-4.
781. Kiran RP, Ahmed Ali U, Nisar PJ, et al. Risk and location of cancer in patients with preoperative colitis-associated dysplasia undergoing proctocolectomy. *Ann Surg.* 2014;259:302-9.
782. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:756-64.
783. Iacopini F, Saito Y, Yamada M, et al. Curative endoscopic submucosal dissection of large nonpolypoid superficial neoplasms in ulcerative colitis (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2015;82:734-8.
784. Krugliak Cleveland N, Colman RJ, Rodríguez D, et al. Surveillance of IBD Using High Definition Colonoscopes Does Not Miss Adenocarcinoma in Patients with Low-grade Dysplasia. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:631-7.
785. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:993-8; quiz 953-4.
786. Murphy J, Kalkbrenner KA, Pemberton JH, et al. Dysplasia in ulcerative colitis as a predictor of unsuspected synchronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:993-8.
787. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:657-68.
788. Wu X-R, Remzi FH, Liu X-L, et al. Disease course and management strategy of pouch neoplasia in patients with underlying inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2073-82.
789. Liu Z-X, Kiran RP, Bennett AE, et al. Diagnosis and management of dysplasia and cancer of the ileal pouch in patients with underlying inflammatory bowel disease. *Cancer.* 2011;117:3081-92.
790. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1225-30; quiz 1177.
791. Pekow JR, Hetzel JT, Rothe JA, et al. Outcome after surveillance of low-grade and indefinite dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1352-6.

792. Wang YR, Cangemi JR, Loftus EV, et al. Rate of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in older patients with or without inflammatory bowel disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:444-9.
793. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, et al. Incidence of Interval Colorectal Cancer Among Inflammatory Bowel Disease Patients Undergoing Regular Colonoscopic Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1656-61.
794. Reid BJ. Genomics, Endoscopy, and Control of Gastroesophageal Cancers: A Perspective. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3:359-66.
795. Rubio CA, Johansson C, Slezak P, et al. Villous dysplasia. An ominous histologic sign in colitic patients. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:283-7.
796. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, et al. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:304-12.
797. Levi GS, Harpaz N. Intestinal low-grade tubuloglandular adenocarcinoma in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1022-9.
798. Srivastava A, Redston M, Farraye FA, et al. Hyperplastic/serrated polyposis in inflammatory bowel disease: a case series of a previously undescribed entity. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:296-303.
799. Sanduleanu S, Rutter MD. Interval colorectal cancers in inflammatory bowel disease: the grim statistics and true stories. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24:337-48.
800. Friedman S, Cheifetz AS, Farraye FA, et al. Factors that affect adherence to surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:534-9.
801. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4-25.
802. Coviello LC, Stein SL. Surgical management of nonpolypoid colorectal lesions and strictures in colonic inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24:447-54.
803. Bollegala N, Jackson TD, Nguyen GC. Increased Postoperative Mortality and Complications Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Diseases: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1274-81.
804. Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:262-70.
805. Friedman S, Cheifetz AS, Farraye FA, et al. Doctor message can alter patients' behavior and attitudes regarding inflammatory bowel disease and colon cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1531-9.
806. Ng SC, Lau JYW, Chan FKL, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:544-50.
807. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:192-7.
808. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6.
809. Geerts W, Ray JG, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3775-6.
810. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ*. 2001 Nov 24;323(7323):1218-22.



# ANEXOS

## ANEXO 1. EL SISTEMA GRADE

El sistema GRADE tiene algunos aspectos diferenciales que se pueden resumir en tres: inicialmente categoriza las variables de resultado (p. ej., muerte) y su importancia relativa, posteriormente evalúa la calidad de la evidencia en cuatro categorías para cada uno de los desenlaces para después obtener una calidad global de evidencia y finalmente gradúa la fuerza de las recomendaciones en dos únicas categorías (recomendaciones fuertes o débiles).

Es importante partir de una definición común de los dos conceptos clave en la formulación de las recomendaciones: la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE propone las siguientes definiciones:

- **Calidad de la evidencia:** indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación.
- **Fuerza de la recomendación:** indica hasta qué punto podemos confiar si poner en práctica la recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

GRADE, al tener dos etapas claramente diferenciadas (calidad y fuerza), puede ser utilizado para evaluar únicamente la calidad de la información disponible sobre un tema (p. ej., al evaluar la calidad en una RS) o además para formular recomendaciones en el marco de la elaboración de una guía.

### **Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado**

En esta etapa inicial es necesario que el grupo elaborador defina los desenlaces de interés para las preguntas que abordará su guía y califique la importancia relativa de las mismas. Estas variables de resultado pueden tener una importancia muy diferente a la hora de tomar decisiones y, por otra parte, a menudo los pacientes y cuidadores pueden valorar su importancia de manera diferente respecto a los clínicos.

Se sugiere clasificar su importancia mediante la siguiente escala de nueve puntos:

- 1-3: variable de resultado no importante. No tiene un papel importante en la formulación de las recomendaciones ni se incluyen en la tabla de evaluación de la calidad o de los resultados. En el caso de la GPC sobre prevención de CCR se consideran variables de resultado no importante:
  - Incidencia de neoplasia colorrectal.
  - Precisión diagnóstica para la detección de neoplasia colorrectal.
- 4-6: variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones. Se consideran variables de resultado importante:
  - Incidencia de neoplasia colorrectal avanzada.
  - Precisión diagnóstica para la detección de neoplasia avanzada.
  - Incidencia de complicaciones asociadas con el diagnóstico/cribado.
- 7-9: variable de resultado clave para la toma de decisiones. Se consideran variables de resultado clave:
  - Mortalidad por CCR.
  - Incidencia de CCR.
  - AVAC ganados.
  - Precisión diagnóstica para la detección de CCR.

## Evaluación de la calidad de la evidencia

Según el sistema GRADE la calidad de la evidencia en las GPC refleja el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación<sup>(808)</sup>. Esta evaluación de la calidad de la evidencia se realiza para cada una de las variables de resultado consideradas clave o importantes, de forma que las distintas variables de resultado evaluadas para una intervención pueden presentar distinta calidad dependiendo del número y de las características de los estudios que las hayan incluido.

La calidad de la evidencia según GRADE tiene un significado más amplio que la evaluación del riesgo de sesgo. Es por tanto posible disponer, para un determinado desenlace, de un conjunto de estudios sin limitaciones en el diseño (con un bajo riesgo de sesgo) pero que la confianza en que el estimador del efecto sirva para apoyar una recomendación se encuentre limitada por otros factores<sup>(4)</sup>.

Aunque la calidad de la evidencia es un continuo, se propone la clasificación en cuatro categorías por razones prácticas. El significado de calidad alta, moderada, baja o muy baja se presenta en la tabla 1. En la propuesta GRADE los estudios se clasifican de forma que los ECA corresponden de entrada a “calidad

alta” y los observacionales a “calidad baja”. Existen además otros cinco factores que pueden justificar disminuir la calidad y otros tres que pueden justificar aumentar la calidad de la evidencia.

## Significado de los niveles de calidad de la evidencia

**Tabla 1** SIGNIFICADO DE LOS NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que se encuentre cercano al efecto real pero existe la posibilidad de que haya diferencias sustanciales
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto real
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que sea sustancialmente diferente del efecto real

## Evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño de los estudios

**Tabla 2** EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA SEGÚN EL TIPO DE DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Diseño del estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
ECA	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Importantes (-1)</li> <li>• Muy importantes (-2)</li> </ul>	Fuerza de asociación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuerte (+1)</li> <li>• Muy fuerte (+2)</li> </ul>	Alta
		Inconsistencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Importante (-1)</li> <li>• Muy importante (-2)</li> </ul>	Gradiente dosis-respuesta Presente (+1)	Moderada
Estudios observacionales	Baja	Incertidumbre en que la evidencia sea directa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Importante (-1)</li> <li>• Muy importante (-2)</li> </ul>	Consideración de los posibles factores de confusión que habrían reducido el efecto (+1) Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto (+1)	Baja

**Tabla 2** EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA SEGÚN EL TIPO DE DISEÑO DE LOS ESTUDIOS (continuación)

Diseño del estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
Estudios observacionales	Baja	Imprecisión: • Importante (-1) • Muy importante (-2)		Muy baja
		Sesgo de publicación: • Importante (-1) • Muy importante (-2)		

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

## Aspectos que pueden disminuir la calidad

Tanto para los ECA, que de antemano se consideran calidad alta para evaluar el efecto de diferentes intervenciones, como para los estudios observacionales, que de antemano se consideran calidad baja, existen factores que pueden disminuir la calidad o, más concretamente, la confianza en la estimación del efecto observado para los distintos desenlaces evaluados<sup>(808)</sup>.

- 1. Limitaciones en el diseño o en la ejecución:** en los ECA se consideran: la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, un enmascaramiento inadecuado, unas pérdidas de seguimiento importantes y la ausencia de análisis por intención de tratar, la notificación selectiva de las variables de resultado de interés, además de otros factores menos frecuentes, como la finalización prematura del estudio por razones de beneficio, el uso de medidas no validadas, el efecto arrastre (*carryover*) en los ensayos cruzados o la presencia de sesgo de reclutamiento en ensayos aleatorizados por grupos<sup>(4)</sup>. En los estudios observacionales se consideran: la presencia de unos criterios de selección de la población inapropiados, las mediciones inapropiadas para la exposición o el desenlace de interés, el control inadecuado de los factores de confusión y el seguimiento incompleto<sup>(4)</sup>.
- 2. Resultados inconsistentes:** se debe considerar disminuir la calidad de la evidencia si persisten diferencias importantes en los resultados de los distintos estudios disponibles (heterogeneidad) tras haber explorado las fuentes de esta variabilidad, principalmente las diferencias en la población, la inter-

vención, las variables de resultado o el riesgo de sesgo de los estudios. En estas circunstancias pueden existir diferencias reales entre las estimaciones del efecto y, por este motivo, disminuye nuestra confianza en el resultado global<sup>(4)</sup>.

3. **Ausencia de evidencia directa:** la confianza en un estimador común se reduce si se detectan diferencias importantes entre la población donde se aplicará la GPC y la incluida en los estudios o, por ejemplo, entre la intervención que se pretende evaluar y la que se practicó en los estudios disponibles. También se debe considerar disminuir la calidad de la evidencia ante la ausencia de comparaciones directas entre las intervenciones de interés<sup>(4)</sup>.
4. **Imprecisión:** para evaluarla se debe considerar el intervalo de confianza del estimador del efecto, preferiblemente del efecto absoluto (más que el relativo) de una intervención. Si una decisión clínica o recomendación pueden ser diferentes dependiendo de si se interpreta un extremo u otro del intervalo de confianza como el efecto real de una intervención, la confianza en el estimador del efecto debería disminuir. Además, incluso en los estimadores del efecto con un intervalo de confianza considerado como preciso, si el número de eventos o el número de sujetos evaluados en los diferentes estudios son escasos, se debe considerar disminuir la calidad<sup>(4)</sup>.
5. **Sesgo de publicación:** la calidad, y por tanto nuestra confianza, puede disminuir si se tiene la duda razonable de que, en el contexto de una RS, no se hayan incluido todos los estudios realizados, situación probable con los estudios que han mostrado resultados “negativos”. Existen pruebas estadísticas que pueden orientar hacia la existencia de un sesgo de publicación, como la revisión de los gráficos de embudo (funnel plots). Esta situación puede llegar a ser más frecuente y difícil de detectar en los estudios observacionales<sup>(4)</sup>.

## Aspectos que pueden aumentar la calidad

Las situaciones que pueden llevar a incrementar la confianza con los resultados de los estudios son poco comunes e implican sobre todo a estudios observacionales. Estos aspectos se deberían evaluar después de constatar que no se encuentra presente ninguna condición para disminuir la calidad de la evidencia debido a un potencial riesgo de sesgo<sup>(4)</sup>.

1. **Fuerza de la asociación:** cuando el efecto observado muestra una asociación fuerte ( $RR$  u  $OR > 2$  o  $< 0,5$ ) o muy fuerte ( $RR$  u  $OR > 5$  o  $< 0,2$ ), es improbable

que este efecto sea debido a una sobreestimación y que el efecto observado se encuentre muy cercano al efecto real<sup>(4)</sup>.

2. **Presencia de un gradiente dosis-respuesta:** la existencia de un gradiente dosis-respuesta es un factor reconocido para establecer con mayor certidumbre una relación causa-efecto. En estas circunstancias este gradiente puede aumentar nuestra confianza en los resultados<sup>(4)</sup>.
3. **Consideración de los potenciales factores de confusión:** pueden existir situaciones en las que se observa un efecto asociado a una intervención y que, después de considerar los potenciales factores de confusión (que podrían explicar el efecto detectado), se llegue a la conclusión de que estos no alteran el resultado sino que incluso refuerzan la asociación<sup>(4)</sup>.

Una vez evaluada la calidad de la evidencia científica para cada variable de resultado, el sistema GRADE propone que las variables de resultado clave son las únicas que se tienen que tomar en cuenta para evaluar la calidad de forma global. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de las mujeres con osteoporosis y fractura vertebral previa, se puede considerar variables de resultado clave la fractura de cadera y la fractura vertebral, pero no la densidad mineral ósea o los marcadores óseos en la orina. Por tanto, a la hora de evaluar la calidad global, tendrá en cuenta la calidad de las variables de resultado clave y, si la calidad es diferente, la calidad más baja de todas las variables clave.

## Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La fuerza de una recomendación refleja el grado hasta el que podemos confiar en que los efectos deseados de una intervención sean superiores a los adversos<sup>(4)</sup>. En relación con dos estrategias terapéuticas, refleja hasta qué punto podemos confiar en que existe un beneficio neto a favor de una de ellas.

El sistema GRADE considera dos categorías en relación con la fuerza de las recomendaciones:

1. **Recomendación fuerte:** se formula una recomendación fuerte a favor de una intervención cuando se confía en que los efectos deseables de la intervención superan los indeseables; o fuerte en contra en la situación inversa, en la que los efectos indeseables de la intervención superan los deseables.
2. **Recomendación débil:** tanto a favor como en contra de una intervención, se formulan cuando no se dispone de pruebas concluyentes sobre los efectos de la intervención.

## Implicaciones de las recomendaciones

**Tabla 3** IMPLICACIONES DE LAS RECOMENDACIONES

Implicaciones de una recomendación fuerte	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría
Para los clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada
Para los gestores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Implicaciones de una recomendación débil	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no
Para los clínicos	Se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias
Para los gestores	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés

### Factores que hay que tener en cuenta en la graduación de las recomendaciones

- 1. Balance entre beneficios y riesgos:** al elaborar una recomendación se debe considerar el balance entre beneficios y riesgos de la intervención. Por ejemplo, en el asma moderada-grave los corticoides inhalados presentan importantes beneficios en términos de una reducción del número y de la gravedad de las exacerbaciones junto con bajo riesgo de eventos adversos sistémicos. Sin embargo, en niños pequeños con sibilancias recidivantes el balance es más incierto y su uso debería sopesarse individualmente. Por tanto, en el primer caso sería más adecuada una recomendación fuerte a favor y en el segundo una débil a favor (en función de una valoración individualizada del balance riesgo-beneficio).
- 2. Calidad de la evidencia:** antes de formular una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observado. Si la calidad de la evidencia no es alta a pesar de que la magnitud del efecto sea importante, debería disminuir la confianza, y por tanto la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación. Por ejemplo, las medias de compresión graduada producen un amplio efecto aparente en la reducción de la trombosis venosa profunda en los individuos que hacen viajes largos en avión, pero los ensayos aleatorizados en los que se basa el efecto presentan problemas metodológicos<sup>(809)</sup>, así que, a pesar del amplio beneficio aparente, el uso de medias de compresión solo merece una recomendación débil a favor.

**3. Valores y preferencias:** los valores y preferencias de la población diana a la cual va dirigida la guía constituye otro de los factores a tener en cuenta. Los valores y preferencias del personal sanitario, el colectivo de pacientes o la sociedad en general deberían influir en el proceso de formulación y graduación de las recomendaciones. Por ejemplo, la warfarina reduce el riesgo de ictus en aproximadamente el 65 % pero aumenta el de hemorragia gastrointestinal grave en los pacientes con fibrilación auricular. La mayoría de pacientes otorgan una elevada importancia a evitar un ictus y están dispuestos a aceptar un riesgo de hemorragia del 22 % para reducir su probabilidad de experimentar un ictus en un 8 %. Sin embargo, existe una gran diversidad de valores y preferencias entre los pacientes<sup>(810)</sup>. Estos datos indican que una recomendación fuerte de la administración de warfarina solo estaría justificada en los pacientes con riesgo elevado de ictus.

**4. Costes:** a diferencia de otras variables de resultado, son mucho más variables en el tiempo, en distintas áreas geográficas y en función de las implicaciones de los recursos. Así, aunque un coste elevado disminuye la probabilidad de graduar una recomendación como fuerte, el contexto será crítico en la valoración final.

Así, la fuerza de las recomendaciones está determinada por el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables de las estrategias de tratamiento, la calidad de la evidencia, la variabilidad en los valores y preferencias y el uso de recursos.

### Fuentes para elaborar esta información

- <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>.
- Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud.
- Manual Metodológico (<http://www.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>).

## ANEXO 2. INSTRUCCIONES PARA LA DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN LAS HECES

El test de SOHi se basa en una reacción específica entre la Hb humana y anticuerpos monoclonales o policlonales identificada por técnicas de aglutinación en látex, hemaglutinación pasiva e inmunocromatografía. El test inmunológico de aglutinación con látex es el más extendido en países con programas de cribado poblacional basados en SOH, incluido España. Estos métodos permiten detectar Hb humana fecal en un rango entre 10 y 300 µg Hb/g de heces (equivalente a 50-1.500 ng/ml de estabilizador [*buffer*], respectivamente) y se dispone de test de lectura cualitativa o cuantitativa. No requieren restricciones dietéticas en los días previos ni de la toma de fármacos y es suficiente con la toma de una sola muestra de heces. Ante la presencia de hemorroides sangrante o menstruación, es aconsejable no realizar la prueba hasta que hayan transcurrido 3 días seguidos sin pérdidas objetivas de sangre. En el caso de que se utilice para evaluar a pacientes con síntomas digestivos bajos, se recomienda recoger una muestra donde no se visualice sangre visible. Para tomar la muestra es necesario evitar la contaminación de las heces con orina y es suficiente con introducir la varilla del kit varias veces en las heces en distintos lugares y con diferentes ángulos. Una vez introducida la varilla en el tubo contenedor, se debe conservar en la nevera a 4° C (recomendable 3 días) y entregarlo para su procesamiento con la menor demora posible.

## ANEXO 3. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO FAMILIAR

Autor	Diseño	Objetivo	Participantes N.º de estudios	Resultados	Conclusión	Limitaciones	Nivel de evidencia
Johns <sup>(512)</sup>	Metaanálisis	Riesgo de CCR en FPG	27 estudios 20 casos/ control 7 cohortes (1 prospectivo)	Tabla 2, capítulo 9	RR incrementado con número de CI y menor edad del CI	Sesgo de memoria Sesgo de publicación Diseño mayoritariamente retrospectivo	Moderada
Butterworth <sup>(513)</sup>	Metaanálisis	Riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares	60 estudios 43 transversales casos/control 17 cohortes (4 prospectivos)	Tabla 2, capítulo 9	RR incrementado con número de CI, menor edad del CI y menor edad del familiar en riesgo	Sesgo de memoria Sesgo de publicación Diseño mayoritariamente retrospectivo	Moderada
Baglietto <sup>(514)</sup>	Metaanálisis	Riesgo de CCR en FPG	33 estudios 25 casos/ control 5 cohortes (1 prospectivo)	Tabla 2, capítulo 9	RR incrementado con número de CI y menor edad del CI	Sesgo de memoria Sesgo de publicación Diseño mayoritariamente retrospectivo Objetivo principal diferente	Moderada
Leu <sup>(533)</sup>	Retrospectivo Casos y controles	Riesgo de CCR en hijos de CI	7 x 10 <sup>6</sup> casos 7 x 10 <sup>6</sup> controles	· ≥ 1 FPG: RR: 1,99; IC 95 %: 1,85-2,14 · CI < 60 años: RR: 3,33; IC 95 %: 2,14-4,53 · CI ≥ 60 años: RR: 1,81; IC 95 %: 1,57-2,08	Aumento de riesgo en hijos de CI Mayor riesgo si CI < 60 años	Diseño Muestra control simulada Ausencia de categorización por número de familiares o parentesco	Baja
Murphy <sup>(532)</sup>	Cohortes prospectivo (encuesta de salud)	Riesgo de CCR en FPG (mujeres) de CI	73.358 FPG 391 CI	· ≥ 1 FPG: HR: 2,07 (1,07-4,01) Solo aumento de riesgo en progenitores	Aumento de riesgo en FPG de CI	Sesgo de memoria (encuesta no verificación histológica) Ausencia de categorización por número de familiares o edad del CI	Baja
Scheuner <sup>(531)</sup>	Transversal (encuesta de salud)	Probabilidad de CCR en sujetos con antecedentes familiares	33.187 respondedores	· 1 FPG ≥ 50 o 2 FSG: HR: 2,6; IC 95 %: 1,2-5,7 · 1 FPG < 50 o ≥ 2 FPG: HR: 5,2; IC 95 %: 1,7-15,8	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si CI < 50 años o 2 o más CI	Sesgo de memoria Estratificación por parentesco Diseño	Baja
Taylor <sup>(530)</sup>	Cohortes retrospectivo (base poblacional de Utah)	Riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares	2,3 x 10 <sup>6</sup> sujetos registrados	· ≥ 1 FPG. CI ≥ 60: RR: 1,99; IC 95 %: 1,90-2,09 · ≥ 1 FPG. CI ≥ 50-59: RR: 2,53; IC 95 %: 2,24-2,85 · ≥ 1 FPG. CI < 50: RR: 3,31; IC 95 %: 2,79-2,85	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si CI < 50 años	Diseño Sesgo de selección No se evalúa el RR con solo CI afecto Falta generalización (sur de Europa) Inclusión de síndromes hereditarios	Moderada

Autor	Diseño	Objetivo	Participantes N.º de estudios	Resultados	Conclusión	Limitaciones	Nivel de evidencia
Kharazmi <sup>(529)</sup>	Cohortes prospectivo (Registro nacional sueco de cáncer)	Riesgo de CCR en FPG (hijos) de CI	12,2 x 10 <sup>6</sup> sujetos registrados	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ≥ 1 FPG. CI ≥ 50-59 años: HR: 2,8; IC 95 %: 2,5-3,2</li> <li>· ≥ 1 FPG. CI ≥ 60-69 años: HR: 2,1; IC 95 %: 2-2,3</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si menor edad de CI y del FPG	Sesgo de selección No se categoriza según historia familiar (n.º de FPG, parentesco) Generalización	Moderada-baja
Samadder <sup>(534)</sup>	Casos y controles Retrospectivo	Riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares	3.804 casos 13.234 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ≥ 1 FPG: HR: 1,79; IC 95 %: 1,59-2,03</li> <li>· ≥ 1 FPG. CI &lt; 60 años: HR: 2,11; IC 95 %: 1,74-2,39</li> <li>· ≥ 1 FPG. CI ≥ 60 años: HR: 1,77; IC 95 %: 1,58-1,99</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si menor edad de CI	Sesgo de selección No se evalúa el RR con solo CI afecto Falta generalización (sur de Europa) Inclusión de síndromes hereditarios No se categoriza según historia familiar (n.º de FPG, parentesco)	Moderada
Samadder <sup>(535)</sup>	Casos y controles Retrospectivo	Riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares	18.208 casos 181.522 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ≥ 1 FPG: HR: 1,85; IC 95 %: 1,74-1,96</li> <li>· ≥ 1 FPG. CI &lt; 60 años: HR: 2,28; IC 95 %: 1,96-2,65</li> <li>· ≥ 1 FPG. CI ≥ 60 años: HR: 1,71; IC 95 %: 1,58-1,86</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si menor edad de CI y del FPG	Sesgo de selección No se evalúa el RR con solo CI afecto Falta generalización (sur de Europa) Inclusión de síndromes hereditarios No se categoriza según historia familiar (n.º de FPG, parentesco)	Moderada
Schoen <sup>(526)</sup>	Cohortes prospectivo (anidado en el estudio PLCO)	Riesgo de CCR en FPG > 55 años	14.961 sujetos 273 CI	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 1 FPG: HR: 1,23; IC 95 %: 1,07-1,42</li> <li>· 2 FPG: HR: 2,04; IC 95 %: 1,44-2,86</li> <li>· 1 FPG. CI &lt; 60 años: HR: 1,27; IC 95 %: 0,97-1,63</li> <li>· 1 FPG. CI 60-70 años: HR: 1,33; IC 95 %: 1,06-1,62</li> <li>· 1 FPG. CI &gt; 70 años: HR: 1,14; IC 95 %: 0,93-1,45</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI pero de forma moderada	Sesgo de memoria	Moderada
Weigl <sup>(537)</sup>	Casos y controles (encuesta)	Riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares	4.313 casos 3.153 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 1 FPG: OR: 1,72; IC 95 %: 1,46-2,03</li> <li>· 2 FPG: OR: 1,86; IC 95 %: 1,08-3,26</li> <li>· CI &lt; 50 años: OR: 3,32; IC 95 %: 1,95-5,65</li> <li>· CI 50-59 años: OR: 2,02; IC 95 %: 1,37-2,99</li> <li>· CI &gt; 60 años: OR: 1,65; IC 95 %: 1,25-2,18</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si menor edad de CI	Sesgo de memoria Sesgo de selección Estratificación por parentesco Diseño	Baja
Wong <sup>(538)</sup>	Transversal	Riesgo de CCR en sujetos con FPG	2.006 FPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CI hermano: OR: 2,25; IC 95 %: 1-5,04</li> <li>· CI progenitor: OR: 2,02; IC 95 %: 1,03-3,96</li> <li>· ≥ 2 FPG: OR: 7,89; IC 95 %: 2,34-26,54</li> <li>· Similar si CI &gt; 0 &lt; de 50 o 60 años</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI. No depende de la edad del CI o del parentesco	Reclutamiento no organizado Sesgo de memoria Sesgo de selección	Baja

CCR: cáncer colorrectal; CI: caso índice; FPG: familiar de primer grado.

## ANEXO 4. RIESGO DE NEOPLASIA COLORRECTAL AVANZADA (ADENOMA AVANZADO O CÁNCER COLORRECTAL) EN LA POBLACIÓN DE RIESGO FAMILIAR

Autor	Diseño	Objetivo	Participantes N.º de estudios	Resultados	Conclusión	Limitaciones	Nivel de evidencia
Bazzoli <sup>(541)</sup>	Cohortes prospectivo	Riesgo de adenoma en FPG	39 FPG de pacientes con CCR 358 controles	1 FPG: OR: 2,9; IC 95 %: 1-7,8	Aumento de riesgo en FPG de CI	Ausencia cálculo de tamaño muestral Controles sintomáticos Sesgo de memoria Ausencia de estratificación de riesgo por edad	Baja
Aitken <sup>(545)</sup>	Casos y controles (retrospectivo)	Riesgo de adenoma en FPG	141 casos (FPG) 882 controles	· $\geq 1$ FPG: OR (adenoma avanzado): 1,7; IC 95 %: 0,4-5,3 · $\geq 2$ FPG: OR: 14,1; IC 95 %: 2-62,9	Aumento de riesgo en FPG de CI, especialmente si $> 1$ CI	Diseño retrospectivo Ausencia cálculo de tamaño muestral	Baja
Pariente <sup>(542)</sup>	Casos y controles (prospectivo)	Riesgo de adenoma en FPG con 1 solo CI	476 casos (FPG) 952 controles	OR (adenoma avanzado): 2,6; IC 95 %: 1,3-5,1	Aumento de riesgo en FPG de CI	Ausencia cálculo de tamaño muestral Controles sintomáticos	Moderada
Menges <sup>(540)</sup>	Casos y controles (prospectivo)	Riesgo de adenoma en FPG	228 casos 220 controles	· $\geq 1$ FPG: OR (adenoma avanzado): 2,56; IC 95 %: 0,87-7,47	Aumento de riesgo en FPG de CI	Ausencia cálculo de tamaño muestral Número limitado de pacientes Ausencia categorización por riesgo	Baja
Regula <sup>(181)</sup>	Trasversal (programa nacional de cribado polaco)	Evaluar factores predictivos de NCA	10.443 FPG 39.705 controles	· 1 FPG $< 60$ años: OR (NCA): 1,87; IC 95 % (1,53-1,30): 1,33; IC 95 %: 0,96-1,85 · 1 FPG $\geq 60$ años: OR (NCA): 1,43; IC 95 % (1,24-1,64): 1,41; IC 95 %: 1,16-1,71 · 2 FPG: OR (NCA): 2,10; IC 95 % (1,41-3,13): 2,49; IC 95 %: 1,42-4,38	Aumento de riesgo en FPG de CI pero de forma moderada	Subanálisis Sesgo de memoria	Moderada
Armela <sup>(544)</sup>	Casos y controles (prospectivo)	Riesgo de neoplasia colorrectal en FPG	1.252 FPG 765 controles	$\geq 1$ FPG: OR (NCA): 2,41; IC 95 %: 1,69-3,43	Aumento de riesgo en FPG de CI	Ausencia de categorización por número de familiares o edad del CI Ausencia cálculo de tamaño muestral Grupo control voluntario	Baja

Autor	Diseño	Objetivo	Participantes N.º de estudios	Resultados	Conclusión	Limitaciones	Nivel de evidencia
NG <sup>(42,806)</sup>	Casos y controles (prospectivo)	Riesgo de NCA en FPG (hermanos)	374 FPG 374 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>· FPG: OR: 3,07; IC 95 %: 1,5-6,3</li> <li>· FPG &lt; 60 años: OR: 3,06; IC 95 %: 0,96-9,75</li> <li>· FPG ≥ 60 años: 3,09; IC 95 %: 1,24-7,73</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI (mayor si CI ≥ 60)	Sesgo de selección	Moderada
Quintero <sup>(183)</sup>	Transversal	Riesgo de NCA en FPG	3.015 FPG 3.038 controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 1 FPG. CI ≥ 60 años: OR: 1,03; IC 95 %: 0,83-1,27</li> <li>· 1 FPG. CI &lt; 60 años: OR: 1,19; IC 95 %: 0,90-1,58</li> <li>· ≥ 2 FPG: OR: 1,90; IC 95 %: 1,36-2,66</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de 2 o más CI	Sesgo de memoria Inclusión retrospectiva en el 45 % de los FPG	Moderada
Wong <sup>(538)</sup>	Transversal	Riesgo de NCA en sujetos con FPG	2.006 FPG	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CI hermano: OR: 2,25; IC 95 %: 1-5,04</li> <li>· CI progenitor: OR: 2,02; IC 95 %: 1,03-3,96</li> <li>· ≥ 2 FPG: OR: 7,89; IC 95 %: 2,34-26,54</li> <li>· Similar si CI &gt; 0 &lt; de 50 o 60 años</li> </ul>	Aumento de riesgo en FPG de CI No depende de la edad del CI o del parentesco	Reclutamiento no organizado Sesgo de memoria Sesgo de selección	Baja

CCR: cáncer colorrectal; CI: caso índice; FPG: familiar de primer grado; NCA: neoplasia colorrectal avanzada.

## ANEXO 5. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL Y NEOPLASIA COLORRECTAL AVANZADA TRAS LA RESECCIÓN DE ADENOMAS

Año	Título	Revista	Primer autor	Diseño del estudio	Objetivo primario	Sujetos	Variable	Eventos	Resultados
2004	Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese	Gut	Yamaji Y <sup>(588)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia y recidiva de neoplasias colorrectales	Pacientes con cribado colorrectal entre 1988 y 2002	Lesiones avanzadas: carcinoma <i>in situ</i> , DAG o adenomas $\geq 10$ mm	Total de pacientes: 6.225 - Sin neoplasia: 4.084 - Adenomas < 10 mm: 1.818 - Lesiones avanzadas: 323 Neoplasia colorrectal: - Sin neoplasia: 7,2 %/año. Mediana: 2,89 años - Adenomas < 10 mm: 19,3 %/año. Mediana: 2,34 años - Lesiones avanzadas: 22,9 %/año. Mediana: 2,19 años Lesiones avanzadas: - Sin neoplasia: 0,21% /año. Mediana: 3,45 años - Adenomas < 10 mm: 0,64 %/año. Mediana: 3,46 años - Lesiones avanzadas: 1,88 %/año. Mediana: 3,29 años	Neoplasia colorrectal: - Adenomas < 10 mm: OR: 2,4 (IC 95 %: 2-2,7); $p < 0,001$ - Lesiones avanzadas: OR: 2,6 (IC 95 %: 2,2-3,1); $p < 0,001$ Lesiones avanzadas: - Adenomas < 10 mm: OR: 2,6 (IC 95 %: 1,6-4,2); $p < 0,001$ - Lesiones avanzadas: OR: 6,6 (IC 95 %: 3,7-12); $p < 0,001$
2006	Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review	Gastrointest Endosc	Saini SD <sup>(567)</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis de 4 estudios	Incidencia de adenomas avanzados a los 3 años	- Bajo riesgo: 1-2 adenomas < 1 cm - Alto riesgo: $\geq 3$ adenomas o adenomas avanzados en la colonoscopia basal	Adenomas y adenomas avanzados	Total de paciente: 3.254 - Seguimiento 3 años (3 estudios) y 4 años (1 estudio) - Riesgo de recidiva de adenomas: $\geq 3$ adenomas en la colonoscopia basal frente a 1-2 adenomas: RR: 2,52 (IC 95 %: 1,07-5,97) - Riesgo de recidiva de adenomas avanzados: pacientes con adenomas con DAG en la colonoscopia basal: RR: 1,84 (IC 95 %: 1,06-3,19)	
2007	Five-year colon surveillance after screening colonoscopy	Gastroenterology	Lieberman DA <sup>(561)</sup>	Observacional prospectivo	Incidencia de neoplasia avanzada metacróna a los 5 años	Total de pacientes en programa de cribado: 3.121	Neoplasia avanzada: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosa o CCR	- 1.171 con neoplasia en la colonoscopia basal $\rightarrow$ seguimiento: 895 (76,4 %) - 501 sin neoplasia en la colonoscopia basal $\rightarrow$ seguimiento: 298 (59,5 %)	Sin neoplasia: 2,4 % neoplasia avanzada Con neoplasia: - 1-2 adenomas tubulares < 10 mm: OR: 1,92 (IC 95 %: 0,83-4,42) - 3-4 adenomas tubulares < 10 mm: OR: 5,01 (IC 95 %: 2,10-11,96) - $\geq 10$ mm: OR: 6,40 (IC 95 %: 2,74-14,94) - Velloso: OR: 6,05 (IC 95 %: 2,48-14,71) - DAG: OR 6,7 (IC 95 %: 2,61-18,07)

Año	Título	Revista	Primer autor	Diseño del estudio	Objetivo primario	Sujetos	Variable	Eventos	Resultados
2010	Colonoscopy surveillance after polypectomy may be extended beyond five years	J Clin Gastroenterol	Miller HL <sup>(584)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia de neoplasia avanzada metacrónica a más de 5 años	Pacientes con o sin adenomas en la colonoscopia basal a los cuales se les realizó la vigilancia a los 5-10 años de la colonoscopia basal	Adenomas avanzados: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosos	Total de pacientes: 399 · 116 pacientes (29,1 %) presentaron adenomas en el seguimiento · 25 pacientes (6 %) con adenomas avanzados en el seguimiento	Riesgo de adenomas avanzados a los 5 años frente a 6-10 años: · Sin adenomas avanzados en la colonoscopia basal: 5 frente al 6,2 % ( $p = 0,39$ ) · Colonoscopia basal negativa: 7 frente al 3,6 % ( $p = 0,15$ ) · Adenomas avanzados en la colonoscopia basal: 26 % a los 5 años
2011	Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans	Gut	Chung SJ <sup>(586)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia de neoplasia avanzada metacrónica	3 grupos: · Normal: sin adenomas en la colonoscopia basal · Bajo riesgo: 1-2 adenomas $< 10$ mm · Alto riesgo: adenomas avanzados o $\geq 3$ adenomas	Adenomas avanzados: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosos  Tasa acumulada de adenomas avanzados a los 5 años	Total de pacientes: 3.803 (2.452 con seguimiento · Normal: 1.242 · Bajo riesgo: 671 · Alto riesgo: 539  Normal: 2 % · Bajo riesgo: 2,4 % · Alto riesgo: recidiva del 4,6, 7,4 y 9,6 % a 1, 2 y 3 años	Bajo riesgo frente a normal: HR: 1,14 (IC 95 %: 0,61-2,17)
2014	Systematic review with meta-analysis: the incidence of advanced neoplasia after polypectomy in patients with and without low-risk adenomas	Aliment Pharmacol Ther	Hassan C <sup>(587)</sup>	Revisión sistemática con metaanálisis: 7 estudios (3 retrospectivos y 4 prospectivos)	Incidencia de neoplasia avanzada metacrónica	· Experimental: 1-2 adenoma no avanzado $\leq 1$ cm · Control: pacientes sin adenomas	Neoplasia avanzada: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosos o CCR	Total de pacientes: 11.387 · Experimental: 3,6 % (148/4.079) · Control: 1,6 % (119/7.308)	OR: 1,83 (1,31-2,56) I <sup>2</sup> : 37 % Media seguimiento: 2-5 años
2017	Risk stratification of individuals with low-risk colorectal adenomas using clinical characteristics: a pooled analysis	Gut	Gupta S <sup>(571)</sup>	Observacional prospectivo	Riesgo de neoplasia avanzada metacrónica (neoplasia avanzada) en función de las características basales	1-2 adenoma no avanzado $< 1$ cm  Guías EU/EE.UU.: 1-2 AT $\leq 1$ cm sin DAG o sin componente vellosos	Neoplasia avanzada: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosos o CCR	Guías EU/EE.UU.: 7,6 % (188/2.477)  Media de seguimiento: 3-5 años	Edad: 50-69: OR: 2,99 (1,29-6,95) $\geq 70$ : OR: 4,08 (1,71-9,76) Historia previa de pólipos: OR: 2,25 (1,61-3,15) Localización distal y proximal: OR: 1,98 (1,04-3,79)
2016	Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines	Endoscopy	Cubiella J <sup>(594)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia de neoplasia avanzada y de CCR	Riesgo medio: 3-4 adenomas o al menos 1 adenoma 10-19 mm, vellosos o con DAG Alto riesgo: $\geq 5$ adenomas o adenomas $\geq 20$ mm	Neoplasia avanzada: $\geq 1$ cm o DAG o componente vellosos  CCR	Total de pacientes: 862 · Riesgo medio: 429 · Alto riesgo: 433 Neoplasia avanzada: 487 · Riesgo alto: 16 % · Riesgo medio: 12,3 % CCR: 19 · Riesgo alto: 0,5 % · Riesgo medio: 0,4 %	Neoplasia avanzada: HR: 1,5 (1,2-1,8) CCR: HR: 1,6 (0,6-3,8)
1992	Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas	N Engl J Med	Atkin WS <sup>(581)</sup>	Observacional prospectivo	Riesgo de CCR tras polipectomía	Pacientes con adenomas en recto-sigma	SIR: se calcula dividiendo los CCR observados por los CCR esperados	Total de pacientes: 1.618 SIR: 1,2 (IC 95 %: 0,7-2,1)	Bajo riesgo: 0,5 (IC 95 %: 0,1-1,3) Alto riesgo: 3,6 (IC 95 %: 2,4-5)

Año	Título	Revista	Primer autor	Diseño del estudio	Objetivo primario	Sujetos	Variable	Eventos	Resultados
2012	Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study	Gut	Cottet V <sup>(559)</sup>	Observacional prospectivo	Riesgo de CCR tras polipectomía	Pacientes con adenomas colorrectales entre 1990 y 1999	SIR: se calcula dividiendo los CCR observados por los CCR esperados	Total de pacientes: 5.779 CCR diagnosticados: 87 CCR esperados: 69 SIR: 1,26 (IC 95 %: 1,01-1,56)	Riesgo de CCR: Bajo: SIR: 0,68 (IC 95 %: 0,44-0,99) Alto: SIR: 2,23 (IC 95 %: 1,67-2,92) Riesgo de adenomas avanzados: Pacientes sin seguimiento endoscópico: SIR: 4,26 (IC 95 %: 2,89-6,04) Pacientes con seguimiento endoscópico: SIR: 1,10 (IC 95 %: 0,62-1,82)
2014	Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal	N Engl J Med	Løberg M <sup>(562)</sup>	Observacional prospectivo	Mortalidad por CCR	Bajo riesgo: · 1-2 adenoma no avanzado ≤ 1 cm ni componente vellosa  Alto riesgo: · ≥ 2 adenomas o DAG o componente vellosa	SMR: se calcula dividiendo las muertes observadas por las muertes esperadas	Total pacientes: 40.826 Mediana de seguimiento: 7,7 años CCR diagnosticados: 1.273 Muertes observadas: 383 Muertes esperadas: 398 SMR: 0,96 (IC 95 %: 0,87-1,06)	Bajo riesgo: Muertes observadas: 141 Muertes esperadas: 189 SMR: 0,75 (IC 95 %: 0,63-0,88) Alto riesgo: Muertes observadas: 242 Muertes esperadas: 209 SMR: 1,16 (IC 95 %: 1,02-1,31)

CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado; SIR: tasa de incidencia estandarizada; SMR: tasa de mortalidad estandarizada.

## ANEXO 6. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL Y NEOPLASIA COLORRECTAL AVANZADA TRAS LA RESECCIÓN DE LESIONES SERRADAS

Año	Título	Revista	Primer autor	Diseño del estudio	Objetivo primario	Sujetos	Variable	Eventos	Resultados
2008	Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy	N Engl J Med	Imperiale TF <sup>(216)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia de adenomas avanzados y neoplasia avanzada a los 5 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>199 pacientes con pólipos hiperplásicos en la colonoscopia basal</li> <li>1,057 pacientes sin pólipos hiperplásicos en la colonoscopia basal</li> </ul>	Adenomas avanzados: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 cm o DAG o componente vellosos</li> </ul> Neoplasia avanzada: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ adenoma avanzado o CCR</li> </ul>	Pólipos hiperplásicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier adenoma: 24 %</li> <li>Adenomas avanzados: 2 %</li> <li>Sin pólipos</li> <li>Cualquier adenoma: 15 %</li> <li>Adenomas avanzados: 1 %</li> </ul>	Pólipos hiperplásicos frente a sin pólipos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier adenoma: OR: 1,98 (IC 95 %: 1,45-2,71)</li> <li>Adenomas avanzados: OR: 1,80 (IC 95 %: 0,56-5,74)</li> </ul>
2009	Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial	Clin Gastroenterol Hepatol	Laiyemo AO <sup>(87)</sup>	Observacional retrospectivo	Incidencia de adenomas metacronos en pacientes con pólipos hiperplásicos y adenomas			<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento: 3 años</li> <li>Riesgo de adenomas: OR: 1,2 (IC 95 %: 0,9-1,2)</li> <li>Riesgo de adenomas avanzados: OR: 1,3 (IC 95 %: 0,8-2)</li> </ul> Sin asociación entre la localización de los pólipos hiperplásicos y la recidiva de adenomas: <ul style="list-style-type: none"> <li>Proximales: OR: 1 (IC 95 %: 0,7-1,5)</li> <li>Distales: OR: 1,3 (IC 95 %: 0,96-1,7)</li> </ul>	
2010	Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia	Gastroenterology	Schreiner MA <sup>(578)</sup>	Observacional prospectivo	Determinar si la presencia de PS proximales sin displasia en la colonoscopia basal o en la vigilancia se asocia con neoplasia avanzada	PS sin displasia	Total de pacientes: 3.121  1.371 acudieron a la vigilancia	Seguimiento: 5,5 años Riesgo de adenomas en la vigilancia: <ul style="list-style-type: none"> <li>En ausencia de otras lesiones en la colonoscopia basal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de adenomas: OR: 3,1 (IC 95 %: 1,6-6,2)</li> <li>Riesgo de neoplasia avanzada: OR: 2,1 (IC 95 %: 0,4-9,9)</li> </ul> </li> <li>Adenomas tubulares en la colonoscopia basal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de adenomas: OR: 0,96 (IC 95 %: 0,6-1,6)</li> <li>Riesgo de neoplasia avanzada: OR: 1,2 (IC 95 %: 0,5-3,3)</li> </ul> </li> </ul>	
2014	Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy	Endoscopy	Hazewinkel Y <sup>(579)</sup>	Transversal sobre ECA	Incidencia de neoplasia avanzada sincrónica entre los subtipos de PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Total de pacientes: 1.426</li> <li>Hiperplásicos: 23,8 %</li> <li>SSA: 4,8 %</li> <li>TSA: 0,1 %</li> </ul>	Adenomas avanzados: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 cm o DAG o componente vellosos</li> </ul> Neoplasia avanzada: <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ adenomas avanzados o CCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 adenoma: 419 (29,4 %)</li> <li>≥ 1 adenomas avanzados: 125 (8,8 %)</li> <li>CCR: 8</li> <li>Neoplasia avanzada: 130 (9,1 %)</li> </ul>	Asociación con neoplasia avanzada sincrónica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pólipos hiperplásicos proximales: OR: 1,95 (IC 95 %: 1,13-3,36)</li> <li>Pólipos hiperplásicos ≥ 10 mm: OR: 3,18 (IC 95 %: 1,11-9,07)</li> <li>SSA proximales: OR: 3,04 (IC 95 %: 1,50-6,15)</li> <li>SSA ≥ 10 mm: OR: 5,02 (IC 95 %: 1,69-14,86)</li> </ul>

Año	Título	Revista	Primer autor	Diseño del estudio	Objetivo primario	Sujetos	Variable	Eventos	Resultados
2015	Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps	Gut	Holme Ø <sup>(577)</sup>	Observacional sobre ECA	Incidencia de CCR en pacientes con $\geq 1$ PS de $\geq 10$ mm en comparación con pacientes con adenomas en el cribado y evaluar los factores de riesgo de CCR a los 10 años	PS: $\geq 10$ mm	Adenomas avanzados: $\geq 3$ adenomas o $\geq 1$ adenoma y $\geq 10$ mm, vellosos o DAG	Total de pacientes: 12.955 · Sin pólipos: 10.685 · Sin adenoma avanzado: 1.488 · PS $\geq 10$ mm: 81 · Adenomas avanzados: 701  Casos de CCR tras 10,9 años de media de seguimiento: · Sin pólipos: 99 (0,9 %) · Sin adenomas avanzados: 16 (1 %) · PS $\geq 10$ mm: 3 (3,7 %) · Adenomas avanzados: 24 (3,4 %)	HR ajustada de CCR tras 10,9 años de media de seguimiento: · Sin pólipos: 1 · Sin adenomas avanzados: 1,1 (0,6-1,9) · PS $\geq 10$ mm: 4,2 (1,3-13,3) · Adenomas avanzados: 3,3 (2,1-5,2)
2015	Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps	Gastroenterology	Ericksen R <sup>(578)</sup>	Casos-control anidado	Riesgo de CCR en pacientes con antecedentes de PS (SSA o TSA)	· Total de pacientes: 272.342 · Casos de CCR: 2.045 · Controles: 8.105	SSA: · Casos: 79 (3-9 %) · Controles: 142 (1-8 %) · OR: 3-07 (2,30-4,10 %) SSA displasia: · Casos: 20 (1 %) · Controles: 25 (0,3 %) · OR: 4,76 (2,59-8,73) · 10 años de riesgo de CCR: 4,43 % SSA sin displasia: · Casos: 59 (2,9 %) · Controles: 117 (1,4 %) · OR: 2,75 (1,99-3,80) · 10 años de riesgo de CCR: 2,56 %	TSA: · Casos: 14 (0,7 %) · Controles: 17 (0,2 %) · OR: 4,84 (2,36-9,93) · 10 años de riesgo de CCR: 4,50 % Adenomas convencionales: · Casos: 757 (37 %) · Controles: 1.698 (21 %) · OR: 2,51 (2,25-2,80) · 10 años de riesgo de CCR: 2,33 % Hiperplásicos: · Casos: 105 (5,1 %) · Controles: 356 (4,4 %) · OR: 1,69 (1,34-2,14) · 10 años de riesgo de CCR: 1,21 %	

CCR: cáncer colorrectal; DAG: displasia de alto grado; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PS: pólipo serrado; SSA: adenoma serrado sesil, TSA: adenoma serrado tradicional.

## ANEXO. DEFINICIONES DE ENTIDADES Y TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

**Pólipo no neoplásico:** pólipo hiperplásico (presenta acúmulos celulares en “dientes de sierra” en la parte superior y media de la cripta, con proliferación normal en la cripta inferior) o inflamatorio.

**Adenoma o pólipo serrado sésil:** se caracteriza por presentar criptas con arquitectura anormal, caracterizada por dilatación y crecimiento desordenado, que se extienden a la parte inferior de la misma, observándose “dientes de sierra” en su base. Puede albergar DBG o DAG.

**Adenoma no avanzado:** comprende adenomas  $\leq 1$  cm que no presentan DAG ni componente vellosa en la histología.

**Adenoma avanzado:** comprende adenomas con tamaños  $> 1$  cm con componente vellosa, tubulovellosa o DAG o la presencia de  $\geq 3$  adenomas no avanzados.

**Neoplasia avanzada:** agrupa los adenomas avanzados y CCR detectados.

**CCR:** neoplasia con invasión como mínimo de la submucosa.

**Colonoscopia completa:** aquella que explora hasta el ciego y visualiza más del 90 % de la mucosa colorrectal

## ANEXO. ABREVIATURAS

5-ASA: 5-aminosalicilatos.	ECA: ensayo clínico aleatorizado.
AAS: ácido acetilsalicílico.	EDA: endoscopia digestiva alta.
ACV: accidente cerebrovascular.	EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
AD: autosómico dominante.	EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.
ADC: adenocarcinoma.	EPoS: European Polyp Surveillance.
ADN: ácido desoxirribonucleico.	EUROCARE: European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients.
AE: atención especializada.	FPG: familiares de primer grado.
AEG: Asociación Española de Gastroenterología.	FSG: familiares de segundo grado.
AINE: antiinflamatorio no esteroideo.	FTG: familiares de tercer grado.
AP: atención primaria.	GPC: guía de práctica clínica.
APC: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i> .	GRADE: <i>Grading of Recommendations Assessment: Development and Evaluation</i> .
AR: autosómico recesivo.	Hb: hemoglobina.
AUROC: área bajo la curva ROC.	HR: <i>Hazard Ratio</i> .
AVAC: años de vida ajustados a la calidad de vida.	IAM: infarto agudo de miocardio.
CAR: consulta de alto riesgo.	IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.
CAR-CCR: consulta de alto riesgo de cáncer colorrectal.	IC: intervalo de confianza.
CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.	ID: indefinido para displasia.
CCR: cáncer colorrectal.	IMC: índice de masa corporal.
CEC: cápsula endoscópica de colon.	IMS: inestabilidad de microsatélites.
CEP: colangitis esclerosante primaria.	IR: <i>Incidence Ratio</i> (tasa de incidencia).
COX: ciclooxigenasa.	MLPA: <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> .
CrE: cromoendoscopia.	NBI: Narrow Band Imaging.
CU: colitis ulcerosa.	
DAG: displasia de alto grado.	
DBG: displasia de bajo grado.	
EC: enfermedad de Crohn.	

- NCA: neoplasia colorrectal avanzada.
- NICE: National Institute for health and Care Excellence.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OR: *Odds Ratio* (razón de probabilidad).
- PAF: poliposis adenomatosa familiar.
- PAFa: poliposis adenomatosa familiar atenuada.
- PAM: poliposis adenomatosa asociada al gen *MUTYH*.
- PEG: polietilenglicol.
- PICO: paciente, intervención, comparación y resultados
- PLCO: próstata, pulmón, colon/recto y ovario.
- PS: pólipo serrado.
- REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.
- RM: resonancia magnética.
- ROC: *Receiver Operating Characteristic*.
- RR: riesgo relativo.
- RS: revisión sistemática.
- SAARP: síndrome asociado a la actividad reparadora de las polimerasas.
- SEE: Sociedad Española de Epidemiología.
- SEED: Sociedad Española de Endoscopia Digestiva.
- SEMFC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
- SIR: *Standardized Incidence Ratio* (tasa de incidencia estandarizada).
- SMR: tasa de mortalidad estandarizada.
- SOH: sangre oculta en las heces.
- SOHg: sangre oculta en las heces mediante el método guayaco.
- SOHi: sangre oculta en las heces inmunológico.
- SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers.
- SPS: síndrome de poliposis serrada.
- SSA: adenoma serrado sesil.
- SUCRA: superficie bajo las probabilidades de clasificación acumulada.
- TC: tomografía computarizada.
- TSA: adenoma serrado tradicional
- TWW: *Two Weeks Wait*.
- UDCA: ursodesoxicólico.
- USPSTF: US Preventive Services Task Force.
- VPN: valor predictivo negativo.
- VPP: valor predictivo positivo.
- WCRF-CUP: World Cancer Research Fund International Continuous Update Project.

## TEST DE EVALUACIÓN PARA ACREDITACIÓN

### Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

es una actividad de

FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA.

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

[www.manejo-ccr.com](http://www.manejo-ccr.com)

La evaluación se compone de 35 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80 % de respuestas correctas



# GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

## Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal

Patrocinado por



*NORGINE y su logo son marcas registradas del grupo de empresas Norgine  
Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento son propiedad de sus respectivos dueños*