

EVIDENCIA CIENTÍFICA

en

Cribado del cáncer colorrectal

MANUAL DE ACTUACIÓN



EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

Cribado del cáncer colorrectal

MANUAL DE ACTUACIÓN

Coordinador

Dr. Francisco Toquero de la Torre

Vicesecretario OMC.

Asesor

Dr. Miguel Muñoz-Navas

Director del Servicio de Digestivo.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Autores

Dra. Maite Betés Ibáñez

Servicio de Digestivo.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Dra. Cristina Carretero Ribón

Servicio de Digestivo.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Dr. Miguel Muñoz-Navas

Servicio de Digestivo.

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

© **IM&C, S.A.**

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

imc@imc-sa.es

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: 84-689-8456-0

Dep. Legal: M-13129-2006

ÍNDICE

PRÓLOGOS	5-7
INTRODUCCIÓN	9
ABREVIATURAS UTILIZADAS	11
NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO	13
PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL. INTRODUCCIÓN	15
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	19
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	21
MÉTODOS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN GENERAL. EVIDENCIAS DISPONIBLES	29
SEGUIMIENTO DE SUJETOS CON ADENOMAS DE COLON	77
SEGUIMIENTO DE SUJETOS TRAS EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CCR	83
BIBLIOGRAFÍA	87

PRÓLOGO

Dotar a los médicos de Atención Primaria y especialistas de una herramienta de trabajo como el manual que nos ocupa es una iniciativa excelente, dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel, y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente, tanto en el diagnóstico del proceso como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

D. Javier Rubio Rodríguez

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

PRÓLOGO

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los Manuales de Evidencia Científica que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permita como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las GBPC como los Manuales de Evidencia Científica ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitarle al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos, y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

Dr. Isacio Siguero Zurdo

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es, si excluimos los tumores cutáneos, el segundo tumor maligno más frecuente en los países occidentales, después del cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer, falleciendo en relación con esta enfermedad uno de cada tres pacientes que la padecen.

El CCR tiene varias características que lo hacen un objetivo muy interesante para realizar campañas de cribado poblacional y de seguimiento. La enfermedad es frecuente y letal si no se detecta precozmente; hay tratamientos efectivos cuando el CCR se diagnostica en estadios iniciales; existen unas lesiones precursoras, los pólipos de estirpe adenomatosa, que si se detectan y se extirpan previenen que aparezca el cáncer y disponemos de diversas técnicas de cribado que son utilizadas a diario en la clínica y a las que pueden acceder un gran número de pacientes.

Este *Manual de actuación sobre la evidencia científica* en el cribado y detección precoz del CCR desarrolla los más actuales y consensuados conceptos sobre el cribado en la población con riesgo estándar, cribado en la población con riesgo moderado, como son los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y los que tienen antecedentes de adenomas o CCR, y el cribado en aquellos pacientes que tienen un riesgo alto, como son los enfermos con cáncer hereditario no asociado a poliposis y la poliposis adenomatosa familiar. Se analiza también, desde el punto de vista de la evidencia científica, cuál debe ser el seguimiento de los sujetos a los que se les haya diagnosticado previamente un adenoma de colon o un CCR.

Queremos agradecer a la Organización Médica Colegial y al Ministerio de Sanidad y Consumo la oportunidad que nos han brindado de elaborar este manual, y al laboratorio Casen Fleet la esponsorización de esta monografía, por su sensibilidad ante las necesidades de los médicos interesados en este tema.

Dr. Miguel Muñoz-Navas

DIRECTOR DEL SERVICIO DE DIGESTIVO.
CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA. PAMPLONA

ABREVIATURAS UTILIZADAS

2D: Dos dimensiones.

3D: Tres dimensiones.

ACG: American College of Gastroenterology.

ACS: American Cancer Society.

AEG: Asociación Española de Gastroenterología.

AGA: American Gastroenterological Association.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

APC: Adenomatous Poliposis Coli.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

AUC: Ácido ursodesoxicólico.

Avg: Año de vida ganado.

CC: Colonoscopia completa.

CCHNP: Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

CCR: Carcinoma colorrectal.

CE: Colangitis esclerosante.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

CU: Colitis ulcerosa.

EB: Enema de bario.

EC: Enfermedad de Crohn.

ECAs: Ensayos clínicos aleatorizados.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

ESMO: European Society of Medical Oncology.

FPG: Familiares de primer grado.

HCEPR: Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

HNPCC: Hereditary non-poliposis colorectal cancer.

IC: Intervalo de confianza.

IHQ: Inmunohistoquímica.

IMS: Inestabilidad de microsatélites.

MMR: Mismatch Repair System.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NPS: The National US Polyp Study.

OR: Odds Ratio.

PAF: Poliposis adenomatosa familiar.

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud.

PFH: Pruebas de función hepática.

RR: Riesgo relativo.

SNC: Sistema nervioso central.

SOH: Sangre oculta en heces.

TC: Tomografía computarizada.

VPP: Valor predictivo positivo.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO

Un alto porcentaje de las decisiones que se toman en Medicina no tienen un buen fundamento científico, lo que va en detrimento de los pacientes. La literatura científica es cada vez más abundante, lo cual dificulta enormemente para el médico abarcar todos los temas de interés y distinguir lo que es válido de aquello que no lo es. La Medicina basada en la evidencia intenta dar respuestas a distintos temas, partiendo siempre del rigor científico. Para ello, y teniendo en cuenta el tipo de diseño de los estudios de investigación (a distinto diseño, diferentes probabilidades de incurrir en sesgos que limiten su validez), se establece una jerarquía y una clasificación de los artículos científicos, agrupándolos según distintos niveles de evidencia, si bien no se ha consensuado a nivel internacional una única clasificación. Una vez determinados los niveles de evidencia, se pueden establecer distintos grados de recomendación para cada actuación. El grado de recomendación A (el más alto) es extremadamente recomendable, el grado de recomendación B se entiende como una recomendación favorable, el grado de recomendación C se entiende como una recomendación favorable pero no concluyente, el grado de recomendación D ni recomienda ni desaprueba la intervención que se ha de realizar. Los niveles de evidencia y grados de recomendación de este texto se basan en los publicados por el Centre of Evidence Based Medicine de Oxford, con las modificaciones que se han publicado en *Evidence-based gastroenterology and hepatology* (1).

Grado A

Nivel 1a: Evidencia de grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o de revisiones sistemáticas (incluidos meta-análisis) de múltiples ensayos aleatorizados que, de forma colectiva, tienen más datos que un solo ensayo bien definido.

Nivel 1b: Evidencia de por lo menos un estudio de cohortes de alta calidad «*todos o ninguno*» (*todos los pacientes mue-*

ren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere *ninguno*).

Nivel 1c: Evidencia de por lo menos un ECA de moderado tamaño o un meta-análisis de pequeños ensayos que unidos obtienen un número de pacientes moderado.

Nivel 1d: Evidencia de por lo menos un ECA.

Grado B

Nivel 2: Evidencia de por lo menos un estudio de alta calidad de cohortes no aleatorizadas que recibieron y no recibieron nuevos tratamientos.

Nivel 3: Evidencia de por lo menos un estudio de alta calidad de casos y controles.

Nivel 4: Evidencia de por lo menos un estudio de alta calidad de serie de casos.

Grado C

Nivel 5: Opiniones de expertos sin referencia o acceso a ningún dato anterior.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL.

INTRODUCCIÓN

La medicina preventiva tiene distintas facetas según la evolución de la enfermedad. Así, se pueden distinguir tres tipos de prevención en medicina:

La **prevención primaria** es el conjunto de medidas que se aplican en el manejo del proceso salud-enfermedad antes que el individuo se enferme. En otras palabras, son las acciones destinadas a prevenir la aparición de enfermedades.

La **prevención secundaria** también se denomina diagnóstico precoz, cribado o *screening*. Un programa de detección precoz es un programa epidemiológico de aplicación sistemática o universal para detectar, en una población determinada y *asintomática*, una enfermedad grave en estadio inicial o precoz, con el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad asociada mediante un tratamiento eficaz o curativo.

La **prevención terciaria** es la restauración de la salud una vez que ha aparecido la enfermedad. Es aplicar un tratamiento para intentar curar o paliar una enfermedad o unos síntomas determinados.

Medicina preventiva en el cáncer colorrectal (CCR)

Sujetos con CCR establecido: prevención terciaria

El tratamiento de los casos ya manifiestos clínicamente encuentra importantes limitaciones a pesar de los avances experimentados tanto en las técnicas quirúrgicas como en la terapia adyuvante, ya que la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico está estrechamente relacionada con la supervivencia, y en la actualidad sólo un bajo porcentaje de los casos se diagnostica en estadios iniciales, como se muestra en la tabla 1.

Sujetos sin CCR establecido: prevención primaria y secundaria

Los programas de **prevención primaria** pretenden evitar el desarrollo de la enfermedad. Esto supone la identificación y modificación

TABLA 1. Pronóstico del CCR según el estadio

Estadio Dukes	Estadio	TNM		Proporción pacientes	Supervivencia 5 años	
A	I	T1/T2	N0	M0	20-25	90
B	II	T3/T4	N0	M0	40-45	75
C	III	Cualquier T	N1/N2	M0	15-20	35-60
D	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	20-30	< 10

Tabla modificada de: AJCC Cancer Staging Manual, 5.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

de los agentes etiológicos de la enfermedad. En este sentido, además de factores genéticos, no modificables, se acepta que los factores ambientales cumplen un papel fundamental en la patogé- nia del CCR.

- Aunque muchos de los factores ambientales no están bien esta- blecidos, basados en las evidencias científicas de que dispo- nemos actualmente, se han establecido diversas recomenda- ciones para la prevención primaria del CCR en la población general (véase tabla 2). Estas recomendaciones están acepta- das por el PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Pro- moción de la Salud) (2), el código europeo contra el cáncer (3) y el Colegio Americano de Gastroenterología (4).
- Una línea de investigación en auge es la prevención primaria del CCR mediante la utilización de agentes farmacológicos. Esta forma de prevención farmacológica es conocida como «qui- mioprofilaxis». La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroi- deos (AINEs) han sido los fármacos más ampliamente estuda- dos en la quimioprofilaxis del CCR (5). Su efectividad se ha evaluado sobre todo en los síndromes de poliposis hereditaria, observándose una reducción en el tamaño y en el número de adenomas (6, 7). En la población general, se ha observado que el uso regular de aspirina y otros AINEs puede conferir cierto grado de protección contra este cáncer (8). Los suplementos de folato (9) y calcio (10), y el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en mujeres postmenopáusicas (11) son otros agen- tes que han mostrado un posible efecto protector en algunos estudios. En la actualidad, no existe evidencia científica suficiente

TABLA 2. Recomendaciones para la prevención primaria del cáncer colorrectal

- Disminuir el consumo de grasas (que no superen el 20% del total de calorías de la dieta).
- Consumir preferentemente grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) y poliinsaturadas (aceite de pescado). Disminuir el consumo de carnes rojas y aumentar el de pescado y pollo.
- Tomar una cantidad de fibra de al menos 25 g diarios en forma de cereales y pan integral.
- Consumir cantidades óptimas de frutas y vegetales, especialmente del género *Brassica* (coliflor, coles de Bruselas, brócoli), así como de legumbres.
- Evitar el sobrepeso y el exceso de calorías en la dieta.
- Evitar el tabaco y el consumo excesivo de bebidas alcohólicas.
- Realizar ejercicio físico de manera regular.

para aceptar la eficacia de estrategias preventivas basadas en quimioprofilaxis en la población general no perteneciente a grupos de alto riesgo (12).

Los programas de prevención primaria, encaminados a cambiar hábitos higiénico-dietéticos potencialmente perjudiciales, están diseñados para obtener resultados a muy largo plazo, y si deseamos un impacto más próximo, deben complementarse con otras actuaciones sanitarias.

La **prevención secundaria** se basa en los cribados poblacionales. Para aplicarlos han de darse unas condiciones predeterminadas definidas en 1975 por Frame y Carlson, que justifican el *screening* de una patología (13):

1. Que la enfermedad represente un problema de salud importante con un marcado efecto en la calidad y duración del tiempo de vida.
2. Que la enfermedad tenga una etapa inicial asintomática prolongada y se conozca su historia natural.
3. Que se disponga de un tratamiento eficaz y aceptado por la población en caso de encontrar la enfermedad en estadio inicial.
4. Que se disponga de una prueba de cribado rápida, segura, fácil de realizar, con alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo, y bien aceptada por médicos y pacientes.

5. Que la prueba de cribado tenga una buena relación coste-efectividad.
6. Que la detección precoz de la enfermedad y su tratamiento en el período asintomático disminuyan la morbilidad y mortalidad global o cada una de ellas por separado.

A continuación revisamos la evidencia científica disponible hasta la actualidad respecto a la utilidad y justificación del establecimiento de programas de cribado del cáncer colorrectal.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

En términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 91.623 muertes en el año 2000, lo cual supuso el 25,6% de todas las defunciones (14). En 1999, el cáncer supuso la primera causa de muerte en hombres para el conjunto de España y para las comunidades autónomas de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla y León, Galicia, Madrid, Navarra, País Vasco y La Rioja. En mujeres, aunque aún se sitúa en segundo lugar tras las enfermedades cardiovasculares, el cáncer presenta una tasa truncada ajustada (para grupos de edad de 35 a 64 años) 3 veces mayor que aquéllas y provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos (15). Las localizaciones tumorales más frecuentes en España (excluyendo los tumores de piel no-melanoma) son: el cáncer de pulmón, los cánceres colorrectales, el cáncer de próstata y el de vejiga en hombres, y, en mujeres, el cáncer de mama, los tumores colorrectales, el cáncer de útero, ovario y el de estómago.

Los tumores de colon y recto suelen analizarse conjuntamente debido a los frecuentes errores de clasificación de los tumores de la porción recto-sigmoide, y constituyen la segunda causa de muerte por cáncer en España. El cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, según datos del año 2000. Se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21.000 en ambos sexos, frente a 11.900 defunciones (14).

Además de suponer la segunda causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres, existe una tendencia temporal ascendente, con un incremento medio del 2,6% sin modificaciones desde 1975 en hombres y mucho menor, del 0,8% anual, en mujeres.

En países como Estados Unidos e Inglaterra, con altas tasas de incidencia y mortalidad, esta última comenzó a descender hace años, un 50% desde 1950 hasta finales de los años noventa. Igual situación presentan la mayoría de los países de la Unión Europea, excepto Grecia, Portugal y España, donde la mortalidad en ambos sexos sigue aumentando. La mortalidad y la incidencia en España son sustancialmente menores que las de los países del norte de Europa,

estando nuestras tasas por debajo de las tasas promedio en Europa, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido y una tendencia temporal al incremento (16).

La variabilidad provincial de la mortalidad en España es muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en hombres (14).

Los datos expuestos indican que el cáncer colorrectal es una enfermedad que representa un problema de salud importante (y creciente) en nuestro medio, y que tiene un marcado efecto en la mortalidad en nuestro país. Por lo tanto, se cumple la primera condición exigida por Frame y Carlson para justificar la aplicación de programas de prevención secundaria en la población asintomática.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El cáncer colorrectal (CCR), desde el punto de vista genético, se puede clasificar en tres grupos: el «hereditario», propiamente dicho, condicionado por un gen con transmisión mendeliana; el «familiar», donde no se descubre el gen involucrado o sus portadores no se encajan en los requisitos de la herencia, pero en la familia se observan más casos que los habitualmente registrados en la población en general, y el «esporádico», donde no se cumplen los supuestos anteriores.

El CCR es el modelo sobre el cual se ha basado la mayor parte del conocimiento de la carcinogénesis. Se acepta que la mayoría de los cánceres se desarrollan a partir de adenomas de colon, que son displásicos pero no malignos (17). Los pólipos adenomatosos se forman en el colon cuando se alteran los mecanismos que regulan la regeneración epitelial. Típicamente, la proliferación ocurre en la base de las criptas. A medida que las células migran hacia la superficie luminal, dejan de proliferar, se diferencian y caen a la luz intestinal debido a procesos de exfoliación y de apoptosis. Este ordenado proceso se interrumpe de forma creciente a medida que los adenomas crecen, se hacen más displásicos y adquieren potencial invasivo. Ésta es la denominada *secuencia «adenoma-carcinoma»*.

Extirpación de los adenomas de colon

Aunque se acepta que la gran mayoría de los cánceres colorrectales se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos, es difícil obtener evidencia directa de esta afirmación, debido a los problemas éticos que conlleva el observar la evolución de estos adenomas hasta que se desarrolle el cáncer invasivo. Sin embargo, sí que se dispone de abundante evidencia indirecta a partir de estudios que han demostrado que el CCR raramente se desarrolla en ausencia de adenomas y que los sujetos con adenomas de colon tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer (18).

El tratamiento de los pólipos de colon es su extirpación endoscópica. Se trata de una técnica ampliamente extendida en la práctica

clínica habitual, de aplicación sencilla y con pocos efectos secundarios, y la extirpación de estas lesiones premalignas reduce la incidencia del CCR. La evidencia más fuerte se presentó en un estudio prospectivo de cohortes, el Estudio Nacional de Pólipos americano (NPS, The National US Polyp Study), que demostró una incidencia del CCR inferior a la esperada durante el seguimiento de sujetos sometidos a polipectomía endoscópica, con un efecto protector durante una media de 5,9 años de seguimiento (19). Dos estudios retrospectivos de casos y controles (20, 21) basados en la realización de sigmoidoscopias de cribado mostraron una reducción de la mortalidad en la región recto-sigmoide como resultado del *screening*. Otro estudio retrospectivo (22) mostró reducción en la incidencia del CCR tras cribado endoscópico. Un estudio aleatorizado y controlado realizado en Suecia (23) demostró también una reducción significativa en la incidencia del CCR en los sujetos sometidos a cribado y tratamiento mediante polipectomía endoscópica.

Una pregunta que surge a partir de estos estudios es saber si la magnitud del beneficio observado en un ensayo clínico prospectivo se observaría también en la práctica clínica habitual. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico italiano que muestra cómo la polipectomía endoscópica reduce sustancialmente la incidencia del CCR en la cohorte sometida a cribado comparada con la esperada en la población general (24). La reducción en la incidencia del CCR en el ámbito clínico fue muy similar a la observada en el ensayo clínico conducido por el NPS (19).

Alteraciones genéticas en el CCR

A nivel molecular, la secuencia adenoma-carcinoma queda definida por múltiples alteraciones genéticas que son las responsables del desarrollo del cáncer.

El origen de los síndromes hereditarios es la aparición de una *mutación germinal*. Las *células germinales* son aquellas que transmiten información genética a su descendencia (ovocito, espermatozoide, cigoto). Si la primera mutación tiene lugar en una célula germinal, todas las células de ese individuo estarán marcadas por ella desde su concepción. El alelo normal puede alterarse (segunda mutación)

en más de una célula y ocurrir la aparición de tumores múltiples (segunda mutación, somática). El hecho de que la primera mutación sea heredada explica que sea más probable que se produzcan otras mutaciones somáticas a lo largo de la vida, responsables de la aparición del cáncer. Por este motivo, los tumores en los síndromes hereditarios se producen en edades más tempranas que los casos esporádicos. Una segunda consecuencia de la mutación germinal es que puede ser transmitida a la descendencia del afectado. Las mutaciones somáticas no siempre ocurren, por lo que algunos portadores no llegan a padecer tumor (penetrancia incompleta).

Existen cambios genéticos específicos que son los responsables de la transformación del epitelio normal de colon en un cáncer invasivo, y en las últimas décadas se han conseguido grandes avances en el conocimiento de este proceso de «carcinogénesis». En 1990, Fearon y Vogelstein (17) describieron las bases moleculares del cáncer como un proceso en varios pasos en el que cada alteración genética que se va acumulando confiere una capacidad selectiva de crecimiento a la célula epitelial del colon que lo sufre. Estudios posteriores han servido para profundizar en el conocimiento de estas alteraciones y su significado. Aunque las alteraciones genéticas ocurren frecuentemente en una secuencia temporal determinada, es la acumulación de estas alteraciones más que el orden de adquisición de las mismas la que determina las características biológicas de la célula tumoral.

Los genes generalmente mutados en el cáncer humano pertenecen a tres clases diferentes, y afectan a distintas fases del ciclo celular (25).

Los *oncogenes* son genes anormales o activados que proceden de la mutación o activación de un gen normal llamado proto-oncogén, responsable de la estimulación de la proliferación celular. Esta mutación supone un descontrol en la proliferación celular que, en último término, puede dar lugar al cáncer. En contraste con los genes supresores, la mutación en uno solo de los alelos es suficiente para que se manifieste un efecto carcinogénico.

Los *genes supresores de tumores* son genes normales cuya función (inducción de apoptosis o muerte celular programada) se pierde sólo cuando las dos copias (o alelos) del gen están inactivadas.

Las alteraciones en estos genes se encuentran asociadas con el llamado «fenotipo supresor» del cáncer colorrectal. La poliposis adenomatosa familiar es un síndrome hereditario originado por la mutación germinal de un gen supresor, el APC.

Los *genes reparadores* son responsables de unas enzimas que monitorizan la formación del ADN y corrigen errores que se producen normalmente durante su replicación. Forman el llamado sistema MMR. Las alteraciones en estos genes están asociadas con el llamado «fenotipo mutador» del cáncer colorrectal. Las células con mutaciones en las dos copias genéticas del sistema MMR acumulan errores del ADN a lo largo del genoma, afectando a genes reguladores del crecimiento celular. El cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis se origina como consecuencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN.

Inestabilidad de microsatélites. La función del sistema de reparación MMR es eliminar errores en el apareamiento entre bases, así como los lazos de inserción-delección que surgen como consecuencia de que la ADN polimerasa pueda resbalar durante la replicación. Las primeras lesiones afectan al ADN no repetitivo y producen sustituciones de bases, mientras que los lazos afectan al ADN repetitivo y traen, como consecuencia, ganancias o pérdidas de unidades cortas repetitivas de ADN, denominadas microsatélites, que están distribuidos ampliamente a lo largo del genoma, lo cual constituye un marcador fenotípico de la enfermedad («*inestabilidad de microsatélites*»). La mayoría de los microsatélites están localizados en regiones no codificantes del genoma, pero también pueden encontrarse secuencias repetitivas (microsatélites) en regiones codificantes de ciertos genes relacionados con la regulación del crecimiento. Esta situación da lugar a un aumento en 100-1.000 veces mayor de la velocidad de mutación en comparación con la célula normal. Esto explica por qué, en estos pacientes, una vez que se inicia el desarrollo de un adenoma, su progresión a cáncer es más rápida que en los sujetos sin estas mutaciones (secuencia rápida adenoma-carcinoma). En el tejido tumoral de estos pacientes es posible detectar la existencia de inestabilidad de microsatélites.

Aunque se conocen muchos detalles biomoleculares en la carcinogénesis colorrectal, todavía existen varios interrogantes. Por ejem-

plo, en los últimos años se han detectado alteraciones moleculares similares a las descritas en pólipos hiperplásicos, sobre todo pólipos planos, localizados en el colon derecho, y preferentemente en mujeres (26). Podría ser que algunos de estos pólipos, sobre todo aquellos de mayor tamaño o con componente adenomatoso (adenomas «serrados»), tuviesen un papel como lesión premaligna en algunos casos de CCR esporádico. El porcentaje de cánceres que se desarrollan según esta vía no se conoce con precisión, aunque debe de ser bajo.

Duración de la secuencia adenoma-carcinoma

Conocer el tiempo que se requiere para que un adenoma pequeño evolucione a un cáncer invasivo es un dato primordial a la hora de establecer un programa de cribado, puesto que este tiempo se puede usar como un período ventana en el que el *screening* sería efectivo en cuanto a la prevención y detección precoz del CCR.

El 85% de los tumores colorrectales esporádicos, al igual que la poliposis adenomatosa familiar, surge a consecuencia de la acumulación de alteraciones en las células de la mucosa cólica, afectando principalmente a genes clave del ciclo celular (p. ej., *APC*, *K-ras* y *p53*). Estos tumores se desarrollarían según un tipo de inestabilidad genética conocida como «inestabilidad cromosómica», que es la asociada a la pérdida o ganancia de gran parte o todo un cromosoma produciendo la denominada pérdida de heterocigosidad (*Loss of Heterozygosity*).

En estos casos, un panel multidisciplinar de expertos estimó, en 1996, que el tiempo necesario para que el epitelio normal del colon pase a ser un cáncer invasivo es de aproximadamente 10 años (27).

El 15% restante de los cánceres colorrectales esporádicos comparte los mecanismos moleculares del cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), correspondiente al otro tipo de inestabilidad genética conocida, la «inestabilidad de microsátelites». Los tumores de esta vía se caracterizan por la alteración de uno o más genes reparadores del ADN (*MMR*), y otras mutaciones secundarias que afectan a genes involucrados en las vías de seña-

lización del crecimiento (p. ej., *TGFBR11* e *IGFR11*), y de la apoptosis (p. ej., *BAX*). Algunos de estos tumores podrían desarrollarse a partir de los llamados «adenomas aserrados» o incluso a partir de pólipos hiperplásicos (26, 28). En estos casos, la secuencia adenoma-carcinoma es más rápida (2-3 años).

Poblaciones de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal

El CCR se desarrolla de acuerdo con uno de estos tres patrones, con riesgo creciente: esporádico, familiar o hereditario. Los grupos de riesgo se definen en función de: 1) los antecedentes familiares/personales de cáncer, y 2) la existencia de enfermedades predisponentes, principalmente la enfermedad inflamatoria intestinal (figura 1).

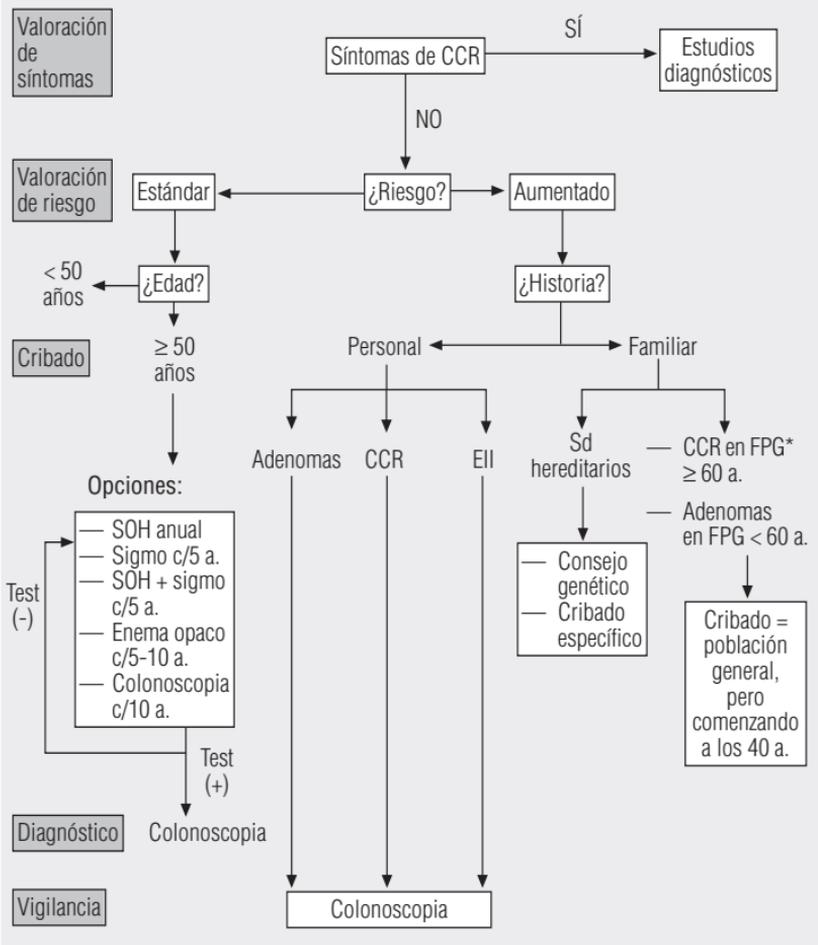
Grupos de riesgo alto. Pacientes con síndromes hereditarios. En este grupo se producen menos del 10% de todos los CCR.

Grupos de riesgo moderado. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de larga evolución y los casos con antecedentes familiares de CCR que no se incluyen en los síndromes hereditarios. En estas familias, el CCR se desarrolla con demasiada frecuencia para poderse considerar cáncer esporádico, pero no con un patrón propio de un síndrome hereditario. Un 20-25% de los CCR pertenece a este grupo.

Grupos con riesgo estándar (patrón esporádico). Este grupo, donde se desarrollan aproximadamente el 70% de los CCR, corresponde a la población general, sin EII y sin antecedentes familiares de CCR, en la que los únicos factores de riesgo reconocidos son los ambientales, los dietéticos y la edad. Este grupo es importante en un programa de cribado, ya que si estos programas se circunscribieran únicamente a los grupos de riesgo, se dejaría sin posibilidad de detección precoz o prevención a la mayoría (70%) de los CCR (casos esporádicos) con un escaso impacto en la reducción de la morbi-mortalidad.

De lo comentado hasta ahora se puede concluir que el cáncer colorrectal tiene, al menos en la mayoría de los casos, una etapa inicial asintomática que en un porcentaje alto de casos es prolongada, lo cual podría permitir desarrollar eficazmente programas de

FIGURA 1. Algoritmo para estratificar la población según su riesgo de CCR



*FPG: Familia de Primer Grado

cribado y detección precoz, dirigidos no sólo a la detección del cáncer en estadios curables, sino también a la detección y extirpación eficaz de lesiones premalignas para reducir la incidencia del CCR en el ámbito clínico habitual. El objetivo de un programa de cribado debe ser detectar las lesiones premalignas antes de que se desarrolle el cáncer, o detectar el cáncer en estadios precoces cuyo tratamiento permita mejorar la supervivencia.

MÉTODOS DE CRIBADO DEL CÁNCER

COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN GENERAL.

EVIDENCIAS DISPONIBLES

Una vez establecido que la historia natural del CCR tiene una fase inicial, asintomática y de duración suficiente como para poder detectar y tratar eficazmente lesiones premalignas, podemos aceptar que se trata de una enfermedad susceptible de cribado. El objetivo de un programa de cribado debe ser detectar las lesiones premalignas antes de que se desarrolle el cáncer, o detectar el cáncer en estadios precoces cuyo tratamiento permita mejorar la supervivencia. Sin embargo, para justificar la aplicación de programas de prevención secundaria en la población asintomática, es preciso aún demostrar la existencia de una (o unas) pruebas de cribado seguras y con alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo, que, además, deben ser bien aceptadas y tener una buena relación coste-efectividad. Finalmente, es preciso demostrar que, con el desarrollo de un programa de cribado, es posible mejorar la morbilidad y la mortalidad global.

Consideramos conveniente aclarar el significado de dos términos: método (prueba o test) de cribado y programa de cribado.

El primer paso en la prevención secundaria del CCR es aplicar un **método o test de cribado** que permita identificar, dentro de la población asintomática en la que se aplica, a aquellas personas que probablemente posean un cáncer o lesión premaligna y que aún no tengan síntomas. Cuando el resultado de la prueba o test del *screening* es positivo, siempre es preciso realizar más pruebas para confirmar o descartar el diagnóstico, tratar las lesiones en cuestión y hacer un seguimiento adecuado a cada caso. Todos estos pasos componen el **programa de cribado**.

Las medidas de cribado pueden establecerse aplicándolas a todos los sujetos de una población determinada, constituyendo el denominado cribado poblacional. Cuando se identifican grupos de individuos que presentan un riesgo significativamente mayor de desa-

rollar la enfermedad de interés que la media de la población, y la actividad de cribado se dirige sólo hacia ellos, la estrategia de cribado se denomina de alto riesgo (29).

Aunque resulta evidente que los programas de cribado en el CCR no pueden dirigirse exclusivamente a los grupos de alto riesgo, la estratificación de la población en grupos con diferente riesgo es el punto clave que permite establecer distintos programas de cribado específicos para cada grupo (figura 1).

La revisión sistemática de la literatura científica disponible ha sido elaborada y recientemente actualizada por diversas instituciones y sociedades científicas (27, 30, 41). La información que presentamos aquí es una síntesis actualizada de estas revisiones.

En la **población general**, sin especial riesgo para padecer CCR, se han desarrollado hasta la actualidad los siguientes métodos de cribado:

- Detección de sangre oculta en heces (SOH).
- Sigmoidoscopia.
- Sigmoidoscopia + SOH.
- Enema opaco.
- Colonoscopia.
- Detección de alteraciones del ADN en heces (en desarrollo).
- Colonoscopia virtual (en desarrollo).

DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES (SOH)

Este método de cribado del CCR se fundamenta en que algunos pólipos y la mayoría de neoplasias de colon pueden sangrar; si bien este sangrado no se produce de forma constante y la cuantía del mismo depende del tamaño de la lesión sangrante. El obtener un resultado positivo en el test de SOH no confirma la presencia de un tumor o de un pólipo, pero sugiere su existencia, por lo que debe seguirse de la realización de una colonoscopia (39).

El tipo de test de SOH utilizado más frecuentemente se basa en la detección de actividad peroxidasa o pseudoperoxidasa en heces

por su reacción (cambio de color) al contactar con una tarjeta impregnada de guayaco (42). Por su mecanismo de acción, este test no resulta específico para la hemoglobina humana y, por ello, puede dar falsos positivos si no se sigue la dieta estipulada (p. ej., por ingerir carnes rojas). Los falsos negativos suelen deberse a realizar el test en un momento en el que la lesión no sangra, aunque también pueden ser debidos a la ingesta de grandes cantidades de vitamina C (42). La sensibilidad del test de SOH es de aproximadamente un 40% (43), y la especificidad de un 98% (42). Aplicando la técnica de rehidratación (adición de agua destilada a las tarjetas reactivas), se consigue un aumento de la sensibilidad, pudiendo alcanzar el 60% (43), en detrimento de la especificidad que disminuye a un 90% (42). Por otra parte, la rehidratación también modifica el valor predictivo positivo (VPP) del test de SOH, que oscila entre un 5 y un 18% para los cánceres, y entre un 20 y un 40% si se trata de tumores en estadios iniciales o pólipos grandes (43) frente a un 2,2% (44) en el caso de muestras rehidratadas. Estos cambios en la especificidad y en el VPP hacen que no se recomiende la realización del test de SOH con rehidratación como método de *screening* de CCR (41), ya que aumentaría notablemente el número de colonoscopias a realizar sin hallazgos positivos en la endoscopia.

Existe otro tipo de test de SOH llamado inmunoquímico. Se basa en anticuerpos que reconocen secuencias parciales de epítomos antigénicos presentes en la molécula de globina de la hemoglobina humana. Este test aporta una serie de ventajas frente al basado en guayaco: en primer lugar, no requiere realizar una dieta específica previa, con lo que aumenta la adhesión de los pacientes al programa de *screening* de un 53 a un 66% (45), y, en segundo lugar, no se obtienen resultados positivos en los casos de hemorragia digestiva alta, ya que la globina es degradada por las enzimas del tracto gastrointestinal superior (42). La desventaja de este tipo de test es que su precio resulta superior al test de guayaco, por lo que son necesarios estudios de coste-efectividad antes de poder implantarlos como sustituto del test de guayaco.

Tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado una reducción en la mortalidad por CCR en aquellos pacientes incluidos en un programa de *screening* basado en el test de SOH. El primero de ellos se llevó a cabo en Minnesota, y comparaba el efecto en la reduc-

ción de mortalidad por CCR en pacientes incluidos en un programa de *screening* anual y bienal con test de SOH frente a un grupo control. Este estudio demostró que a los 18 años de seguimiento se producía un 33% de reducción de mortalidad por CCR en los pacientes que se realizaron test de SOH anualmente (44). Los primeros datos fueron el resultado de 13 años de seguimiento y no pudieron demostrar que el *screening* bienal disminuyese la mortalidad por CCR; si bien, tras 18 años, se evidenció una reducción de la mortalidad del 21% (46). Este ECA también demostró una disminución en la incidencia de CCR del 20% en el grupo de *screening* anual, y del 17% en el grupo bienal (47). En el grupo de pacientes que se sometían a un test de SOH anual, se realizó al menos una colonoscopia al 38% de los pacientes, encontrando CCR en el 49% de ellos. En el grupo de pacientes que se realizaban el test bienalmente, el 28% requirió la realización de una colonoscopia, encontrando lesiones tumorales en el 39% de ellos (43). Los otros dos ECA se han realizado en Europa (Reino Unido y Dinamarca), con un seguimiento de entre 8 y 10 años, empleando el test de SOH bienal. Los resultados obtenidos indican que sólo el 5% de los pacientes se sometió a una colonoscopia y que se consiguió detectar el 27% de los tumores (48, 49).

Actualmente se recomienda tomar muestras seriadas (1) (dos muestras de tres deposiciones consecutivas) (43), realizando una dieta específica los tres días previos a la recogida de muestras (43) para obtener menor número de falsos positivos.

TABLA 1. Evidencia disponible sobre el test de SOH como método de cribado del CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Disminución de mortalidad por CCR con SOH anual o bienal	1a	A
Aumento de sensibilidad con SOH anual	1a	A
Disminución de incidencia de CCR con SOH	1d	A
No utilizar la rehidratación de las muestras	1a	A

Para lograr disminuir aún más el riesgo de desarrollar CCR y reducir la mortalidad por este tipo de tumor, no es suficiente realizar el test de SOH una vez en la vida como un hecho aislado o realizarlo esporádicamente. Hay que efectuarlo dentro de un programa de *screening* establecido, tomando muestras cada uno o dos años, aumentando así la sensibilidad de la prueba (27). Es incluso recomendable enviar recordatorios a los pacientes para asegurar una mayor adherencia al programa.

En la tabla 1 se resume la evidencia disponible sobre la utilización del test de SOH como método de cribado de CCR.

Sigmoidoscopia

Base racional. Descripción del programa

La sigmoidoscopia proporciona una visión directa de la mucosa del colon izquierdo y permite la biopsia de las lesiones que se encuentren. La principal desventaja es que sólo examina la porción distal del colon. Está bien establecido que los pacientes con algún pólipo adenomatoso distal tienen una mayor probabilidad de presentar adenomas en tramos proximales (50-52), lo cual justifica que los pacientes con una sigmoidoscopia positiva deben someterse a una exploración completa del colon mediante colonoscopia.

Efectividad de la sigmoidoscopia como método de *screening* inicial

Sólo disponemos de evidencia indirecta con respecto a la efectividad de la sigmoidoscopia en el cribado del CCR, obtenida a partir de varios estudios de casos y controles (20, 21, 53, 54). El ensayo mejor diseñado es el de Selby *et al.* (20). En este estudio se compararon las historias de sujetos fallecidos por CCR con sujetos control, y se observó una reducción del 59% en la mortalidad por cáncer de recto y porción distal del colon en los sujetos que habían sido sometidos a evaluación mediante sigmoidoscopia. La mortalidad por cáncer localizado fuera del alcance del sigmoidoscopio no se modificó, lo cual afirma la validez del estudio. Newcomb *et al.* (21) comunicaron una reducción de la mortalidad por cáncer en recto-

sigma del 80% en personas que habían sido sometidas alguna vez a una sigmoidoscopia con respecto a las que no habían realizado este test. Este estudio tiene varias limitaciones, pero aporta un apoyo independiente en cuanto a la efectividad de los programas de cribado basados en sigmoidoscopia. Un ECA que incluye un número reducido de pacientes demuestra que la sigmoidoscopia, seguida de colonoscopia cuando se detectan pólipos, consigue una reducción no significativa de la mortalidad por CCR (RR = 0,50; IC al 95%: 0,10-2,72) (23), y se asocia a una reducción del 80% en la incidencia de este cáncer.

En Europa (Inglaterra e Italia) se están llevando a cabo dos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados que estudian la efectividad de una única sigmoidoscopia alrededor de los 60 años como prueba de cribado del CCR en la población con riesgo estándar. En la actualidad, sólo disponemos de resultados preliminares (55, 56), aunque se espera que los resultados a largo plazo aporten evidencia científica definitiva.

Intervalo entre sigmoidoscopias

Es importante establecer el intervalo óptimo de realización de sigmoidoscopias, cuando éste es el método inicial en el programa de cribado. En el estudio de Selby se observó que la efectividad del *screening* mediante sigmoidoscopia era similar para aquellos sujetos que se habían sometido a la exploración 9-10 años antes que en aquellos que se habían realizado la prueba recientemente (57). Se ha publicado una incidencia de adenomas avanzados del 0,8% tras 3 años después de la realización de una sigmoidoscopia negativa (58). Teniendo esto en cuenta, y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias (30). Un estudio observacional publicado recientemente respalda esta recomendación, ya que muestra que acortar el intervalo entre sigmoidoscopias negativas no aporta ventajas con respecto a su realización cada 5 años (59).

Definición de sigmoidoscopia positiva

La sigmoidoscopia posee una sensibilidad elevada (70-80%) para las lesiones situadas al alcance de ésta. Esta exploración se enmar-

ca dentro de los programas de cribado como un test inicial, y, por lo tanto, una exploración positiva debería seguirse de otra prueba que permita establecer un diagnóstico y/o un tratamiento. Son factores asociados con un mayor riesgo de presentar adenomas avanzados en tramos del colon proximales al ángulo esplénico (y, por tanto, fuera del alcance del sigmoidoscopio): edad mayor de 65 años, historia familiar de cáncer colorrectal y la existencia en el colon izquierdo de adenomas vellosos, de tamaño mayor o igual a 1 cm o múltiples (60-62). Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma mayor o igual a 1 cm, es preceptivo efectuar un estudio completo del colon, dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado (60, 61). Un meta-análisis reciente que incluye 13 estudios demuestra que el riesgo de presentar una neoplasia proximal es de 2,68 (IC del 95%: 1,93-3,73) para cualquier adenoma distal (63).

Sin embargo, existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detecta un solo adenoma menor de 10 mm, especialmente si es tubular y con displasia de bajo grado; en estos casos, se aconseja individualizar cada caso (30); sin embargo, en la práctica, en estos pacientes se suele indicar una colonoscopia completa (64). En cuanto al riesgo que suponen los pólipos hiperplásicos distales, existen en la literatura resultados contradictorios; en cualquier caso, son mayoría los estudios que indican que estos pólipos no suponen un riesgo aumentado de lesiones proximales, y en meta-análisis recientes se ha observado que el riesgo de los sujetos con sólo pólipos hiperplásicos distales es similar al de la población general sin pólipos distales (63, 65).

Complicaciones de la sigmoidoscopia

La sigmoidoscopia, en comparación con la colonoscopia, es una prueba con menos complicaciones, aunque no está exenta de riesgo. Según las estimaciones realizadas a partir del ECA inglés (55), se producen 0,3 casos de hemorragia asociada a la sigmoidoscopia, 0,025 perforaciones y 0,15 muertes por cada 1.000 exploraciones; el 14% de los individuos refieren dolor (acusado en el 0,4%) tras la realización de una sigmoidoscopia.

TABLA 2. Evidencia disponible sobre la sigmoidoscopia como método de cribado del CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Reducción de mortalidad por CCR con sigmoidoscopia	3	B
Intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias	5	C
Definición de test positivo: — Adenoma \geq 1 cm	1b	A

Sigmoidoscopia más detección de sangre oculta en heces

Hasta la fecha no existen ECAs que comparen la repercusión sobre la mortalidad por CCR de programas de *screening* basados en la combinación sigmoidoscopia y test de SOH con respecto a cada una de las pruebas por separado.

En 1992, Winawer (66) publicó un ensayo no aleatorizado que comparaba un grupo control en el que los pacientes se sometían a una sigmoidoscopia rígida anual y un grupo de intervención en el que se ofrecía a los pacientes realizar, además de la sigmoidoscopia, un test de SOH. Aquellos pacientes con un test de SOH positivo o con pólipos iguales o mayores de 3 mm en la sigmoidoscopia debían completar el estudio de todo el colon mediante una colonoscopia y un enema de bario. Winawer encontró una reducción de la mortalidad por CCR en el grupo de intervención (RR = 0,56; IC al 95%: 0,25-1,9). Este resultado sugiere que una estrategia de cribado que combine ambas técnicas obtendría mejores resultados en la supervivencia del CCR que la sigmoidoscopia aislada. En Europa se han llevado a cabo tres ECAs, en los que se añade el test de SOH a una estrategia de *screening* basada en sigmoidoscopia. Los resultados obtenidos por estos estudios reflejan que añadir un test de SOH a una estrategia de *screening* con sigmoidoscopia no aporta grandes beneficios. En el ECA realizado por Rasmussen *et al.* (67) se valoró el efecto del *screening* sobre

TABLA 3. Evidencia disponible sobre la combinación de sigmoidoscopia y SOH como método de cribado del CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
La combinación de SOH anual con sigmoidoscopia cada 5 años es más eficaz que cada estrategia por separado	4	B

la incidencia de CCR. La incidencia de CCR fue equiparable en ambos grupos, si bien se detectaron clínicamente más tumores en el grupo de SOH y sigmoidoscopia, siendo, además, tumores más avanzados. No se obtuvieron conclusiones sobre el efecto de esta estrategia sobre la mortalidad por CCR, ya que este estudio no tenía potencia estadística suficiente.

La recomendación actual es la realización de un test de SOH anual asociado a una sigmoidoscopia cada 5 años (43), seguidos de una colonoscopia si alguno de los dos da un resultado positivo. El año en que ambas técnicas coincidan es preferible comenzar con el test de SOH, ya que si da un resultado positivo, debe realizarse una colonoscopia completa, obviando así la sigmoidoscopia.

Enema opaco

El papel del enema de bario con doble contraste en el *screening* del CCR se basa en evidencias indirectas. El efecto que han tenido sobre la mortalidad y la incidencia de CCR otros métodos de *screening* basados en la detección de tumores y pólipos de colon hace sospechar que el enema de bario con doble contraste sea también útil en este sentido debido a su capacidad para diagnosticar esas mismas lesiones (1). A pesar de que aparentemente se pueda extrapolar la utilidad de otros métodos al enema opaco, es posible observar la diferente sensibilidad y especificidad del enema de bario para el diagnóstico de tumores y pólipos (27) en la tabla 4, y compararla con lo dicho anteriormente. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios de sensibilidad rea-

TABLA 4. Sensibilidad y especificidad del enema opaco en la detección de pólipos y CCR

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Tumores	84	97,5
Pólipos grandes (> 0,5 cm)	82	83,3
Pólipos pequeños (< 0,5 cm)	67	75

lizados con el enema opaco presentan sesgos de selección, ya que se realizaron en pacientes sintomáticos y no en sujetos de riesgo estándar de CCR.

En 1990 se publicó un ECA que comparaba la realización de una colonoscopia frente a una estrategia combinada de sigmoidoscopia con enema de bario. La colonoscopia resultó más sensible para la detección de pólipos pequeños, pero no se encontraron diferencias entre ambos grupos para la detección de pólipos grandes y tumores (68).

La frecuencia con la que debe realizarse el enema de bario tampoco ha sido bien establecida. Se ha sugerido un intervalo de 5 años basado en la secuencia adenoma carcinoma, en la baja sensibilidad para detectar pólipos de pequeño tamaño y por la menor sensibilidad del enema opaco con respecto a la colonoscopia para la detección de CCR (30).

A pesar de que se trata de un método más antiguo que otros utilizados hoy día en los programas de *screening* de CCR, hasta la fecha no disponemos de ningún ECA que evalúe la repercusión del enema de bario sobre la mortalidad por CCR, probablemente porque las técnicas más modernas, como la colonoscopia, se han mostrado superiores para la detección de adenomas y de CCR. Sí disponemos de un estudio de casos y controles que demuestra una reducción no significativa de la mortalidad (OR = 0,67; IC al 95% = 0,31-1,48) (67). Estas diferencias, junto con la necesidad de una nueva preparación para realizar una colonoscopia en caso de encontrar un enema opaco positivo, hacen que

TABLA 5. Evidencia disponible sobre el enema opaco como método de cribado del CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
El enema de bario no es útil para la detección de adenomas menores de 0,5 cm	1c	A
El intervalo para la realización del enema opaco debe ser de entre 5 y 10 años	5	C
No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el <i>screening</i> de CCR	4	B

el enema opaco sea una técnica cada vez menos utilizada como método de *screening*.

Colonoscopia

Base racional. Descripción del programa

La colonoscopia es la única técnica que ofrece un manejo completo (*screening*, diagnóstico y a veces tratamiento) en un solo procedimiento. Se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa de la totalidad del colon. Para considerarse completa debe llegar al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular), hecho que se consigue en el 80-95% de las exploraciones (27). Puede detectar tanto pólipos como cánceres, aunque es menos precisa para detectar lesiones muy pequeñas. En estudios que han evaluado la realización de la colonoscopia, se ha demostrado que hasta el 15% de los pólipos pequeños pueden pasar inadvertidos, pero es más difícil que ocurra con lesiones grandes (69). La sensibilidad de la colonoscopia es: 96,7%, para cáncer; 85%, para pólipos grandes, y 78,5%, para pólipos pequeños. La especificidad global es del 98% (27).

Dos estudios recientes indican que los adenomas planos o deprimidos suponen un 22-30% del total de adenomas (70, 71), y algunos autores consideran que es necesario el uso de colorantes para que estas lesiones no pasen inadvertidas durante la exploración; sin

embargo, la prevalencia exacta y el significado clínico de estas lesiones no se conocen actualmente con precisión (30).

Efectividad como método de *screening* inicial

No existen estudios que evalúen de forma directa si la colonoscopia sola reduce la incidencia o la mortalidad por CCR. Sin embargo, algunos estudios proporcionan evidencia indirecta sobre la efectividad de esta prueba como método de cribado inicial. La colonoscopia fue una parte integral de los programas de cribado basados en SOH como test inicial, en los que se demostró que se reducía la mortalidad por CCR (44, 46, 48, 49). La visualización de las lesiones del colon es al menos tan buena en la colonoscopia como en la sigmoidoscopia y existen estudios de casos y controles que demuestran que el *screening* mediante sigmoidoscopia reduce la mortalidad por CCR en los tramos explorados (20, 21). En dos estudios de cohortes en los que se realizó colonoscopia a sujetos con adenomas de colon, se ha demostrado una reducción en la incidencia del CCR en los sujetos sometidos a colonoscopia (19, 24). Un estudio de casos y controles (53) muestra que la colonoscopia reduce la mortalidad por CCR en un 57% (OR = 0,43; IC al 95% = 0,30-0,63). Por último, tres estudios de cribado con colonoscopia demuestran que aproximadamente el 50% de los pacientes con adenomas avanzados proximales no presentan neoplasias colónicas distales, por lo que no hubieran sido diagnosticados si se hubiese empleado la sigmoidoscopia como estrategia de cribado (60, 61, 65).

En la actualidad, se está llevando a cabo en Estados Unidos un estudio sobre la viabilidad de un programa de cribado basado en colonoscopia como método de *screening* inicial (72).

Aunque no existen estudios aleatorizados sobre el uso inicial de la colonoscopia en el cribado del CCR, recientemente se han publicado cuatro trabajos, dos de ellos españoles, que evalúan tres grupos grandes de sujetos con riesgo estándar sometidos a cribado mediante colonoscopia como método inicial (60, 61, 65, 73). La tasa de adenomas en estos grupos fue del 20 al 38%, y la tasa de adenomas avanzados, del 2 al 4%. La tasa de complicaciones fue baja, y se alcanzó ciego en un 97% de los casos. No hubo muertes relacionadas con el procedimiento en ninguno de los estudios.

Intervalo entre colonoscopias

No existen estudios que traten el intervalo óptimo entre exploraciones si se elige la colonoscopia como test de cribado inicial. Basándose en los datos conocidos sobre la historia natural de la enfermedad, y la gran precisión de la colonoscopia en la detección de pólipos, se ha sugerido que un intervalo adecuado sería la realización de la colonoscopia cada 10 años (27). Este consejo está respaldado por los resultados de un estudio de casos y controles (20) que evaluaba la sigmoidoscopia, demostrando un efecto hasta 10 años, y por algunos trabajos que muestran que el porcentaje de adenomas clínicamente significativos que pasan inadvertidos en una colonoscopia es bajo (6% o menos de los adenomas avanzados [74]). En una cohorte de 154 personas asintomáticas de riesgo medio con colonoscopia de *screening* normal, presentaron una incidencia de adenomas avanzados en la segunda colonoscopia, realizada 5 años después, menor del 1% (75).

Complicaciones de la colonoscopia

La tasa de perforación intestinal o hemorragia asociada a la colonoscopia es de 1 a 3 casos por 1.000 exploraciones (27). Otras complicaciones descritas son las infecciones y las asociadas a la

TABLA 6. Evidencia disponible sobre la colonoscopia como método inicial en el cribado del CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Reducción de mortalidad por CCR con colonoscopia:		
— Directo	No datos	
— Indirecto:		
• SOH	1a	A
• Sigmoidoscopia	3	B
Reducción de incidencia de CCR con colonoscopia	2	B
Intervalo de 10 años entre colonoscopias	5	C

sedación, sobre todo en pacientes ancianos con problemas cardiovasculares. Las complicaciones ocurren fundamentalmente cuando se realizan procedimientos terapéuticos como la polipectomía. La mortalidad asociada a la colonoscopia es de 0,3 casos por 1.000 exploraciones.

Detección de alteraciones del ADN en heces

La detección del ADN fecal se basa en analizar las células epiteliales colónicas exfoliadas y presentes en las heces. En estas células es posible detectar las mutaciones cromosómicas que conducen al desarrollo de CCR, y al producirse esta exfoliación de forma continua, se podrían encontrar las mutaciones en cualquier momento en el que realizáramos el *screening*. Por tanto, teóricamente, se trata de un test más sensible que el de SOH, ya que, como se ha comentado anteriormente, el sangrado no se produce de forma continua (76), con el consiguiente riesgo de falsos negativos.

Las mutaciones del ADN asociadas al CCR están bien establecidas (17) y el ADN es estable en las muestras fecales, por lo que este estudio tiene alta especificidad. Existe un test comercializado que es capaz de detectar 21 mutaciones de los genes *APC*, *p53* y *BAT-26*, además detecta fragmentos largos del ADN que pueden reflejar una alteración en la apoptosis.

En 2004, Imperiale publicó un estudio que comparaba el test de SOH con el análisis de ADN fecal (17). La sensibilidad para la detección de tumores invasivos fue para el test de SOH de 12,9% (IC del 95% = 5-29), mientras que la del ADN fecal fue de 51,6% (IC del 95% = 35-68). La sensibilidad para la detección de adenomas avanzados fue de 10,2% para el test de SOH, y de 13,2% para el ADN fecal.

Estudios recientes han estimado que el coste por año de vida ganado es de 47.700 dólares con el ADN fecal, 5.700 dólares con SOH y menor de 25.000 dólares con colonoscopia (77).

La mayoría de los expertos considera que todavía es un método caro; además, no existen evidencias suficientes que permitan contemplarla actualmente como una opción en el *screening* del CCR

en la población general, aunque puede convertirse en una alternativa válida en un futuro próximo.

Colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual se describió por primera vez en 1994 como una técnica radiológica en la que, mediante un sofisticado *software*, se podían conseguir imágenes 2D y 3D a partir de cortes finos obtenidos mediante tomografía axial. Los nuevos métodos de reconstrucción de imagen (*fly-through*) permiten «navegar» por el interior del colon como si de una colonoscopia convencional se tratase (78).

Existen varias formas de adquirir las imágenes y se están introduciendo cambios en la técnica para mejorar la sensibilidad de la prueba que permiten obtener mejores imágenes en un corto espacio de tiempo con mejoría en la calidad de la imagen y la resolución espacial (79, 80).

Una de las ventajas que aporta la colonoscopia virtual en comparación con la colonoscopia convencional es su no invasividad; sin embargo, ambas exploraciones comparten el inconveniente de necesitar la previa preparación del colon para una correcta evaluación de la mucosa. Uno de los últimos avances al respecto consiste en la administración de un contraste oral que permite, en el análisis posterior, la sustracción digital de las imágenes contrastadas (81, 82), consiguiendo una «limpieza virtual» del colon.

Un meta-análisis de 33 estudios prospectivos, con un total de 6.393 pacientes, ha comparado la colonoscopia virtual con la colonoscopia convencional o los hallazgos quirúrgicos. La sensibilidad de la colonoscopia virtual en este meta-análisis varía entre un 21 y un 96%, siendo la sensibilidad ponderada de un 70% (IC del 95% : 53-87) (78). La especificidad fue de un 86% (IC del 95% : 84-88).

La sensibilidad y la especificidad aumentan de forma progresiva a medida que aumenta el tamaño de los pólipos, tal y como refleja la tabla 7.

TABLA 7. Sensibilidad y especificidad de la colonoscopia virtual en la detección de pólipos

	Pólipos < 6 mm % (IC 95%)	Pólipos 6-9 mm % (IC 95%)	Pólipos > 9 mm % (IC 95%)
Sensibilidad (78)	48 (25-70)	70 (55-84)	85 (48-100)
Especificidad (78)	91 (89-95)	93 (91-95)	97 (96-97)

Los resultados de sensibilidad son muy heterogéneos y pueden deberse a distintas causas; por ejemplo, que los estudios realizados con multidetector presentan mejores sensibilidades, al igual que los estudios que emplean de forma rutinaria imágenes 2D y 3D o los que emplean el *fly-through* (78). El hecho de que la metodología en la realización de la colonoscopia virtual sea todavía muy heterogénea en los distintos estudios publicados hace que los resultados obtenidos no permitan extraer conclusiones fiables.

No disponemos actualmente de ECAs que evalúen la efectividad del cribado mediante colonoscopia virtual en términos de incidencia o de mortalidad por CCR. Los resultados publicados hasta ahora sobre esta técnica indican que tiene alta sensibilidad para pólipos mayores de 9 mm (78, 83), encontrando incluso un ECA no aleatorizado que demuestra que es igual de eficaz que la colonoscopia convencional en la detección de CCR en pacientes de riesgo medio (84). Es, por tanto, necesario que finalicen algunos estudios que se están realizando actualmente para poder establecer el papel de la colonoscopia virtual como método de cribado de CCR (41).

Resumen: recomendaciones actuales sobre el cribado del CCR en la población estándar

Existen diferentes guías que establecen recomendaciones sobre el cribado del CCR en la población con riesgo estándar, que son en general uniformes. Todos los grupos aconsejan comenzar el cribado a partir de los 50 años, ya que el rendimiento de comenzar en edades más jóvenes es suficientemente bajo como para recomendar esta edad de inicio (64, 85).

Las recomendaciones y los grupos responsables de ellas se muestran en la tabla 8.

Coste-efectividad del cribado del CCR en la población con riesgo estándar

En 2002, Pignone publicó una revisión (86) de estudios acerca del análisis coste-efectividad del *screening* de CCR.

Uno de los objetivos de esta revisión consistía en establecer si hacer *screening* de CCR –sea cual fuere la estrategia elegida– era coste-efectivo frente a no realizar ningún tipo de cribaje. Todos los estudios mostraron que la realización de *screening* de CCR en sujetos mayores de 50 años y con riesgo estándar para CCR reducía la mortalidad con independencia del método elegido.

La mayoría de las estrategias oscilaban en torno a 10.000-25.000 dólares por año de vida ganado, suponiendo unos modelos teóricos de enfermedad (en relación con la historia natural y costes reales) muy optimistas. También se estimó el coste-efectividad de modelos teóricos más pesimistas, obteniendo un coste-efectividad menor de 100.000

TABLA 8. Recomendaciones sobre el cribado del CCR y grupos de expertos que las respaldan

Método de cribado	ACG (año 2003)	AGA (año 2003)	ACS (año 2003)
SOH	Anual	Anual	Anual
Sigmoidoscopia	Cada 5 años	Cada 5 años	Cada 5 años
SOH + sigmoidoscopia	Anual / Cada 5 años	Anual / Cada 5 años	Anual / Cada 5 años (preferida a ambas por separado)
Enema opaco	Cada 5 años	Cada 5 años	Cada 5 años
Colonoscopia	Cada 10 años (preferida)	Cada 10 años	Cada 10 años

ACG: American College of Gastroenterology; AGA: American Gastroenterological Association; ACS: American Cancer Society.

dólares por año de vida ganado (86). Estos valores son perfectamente asumibles si tenemos en cuenta que el *screening* de cáncer de mama con mamografía anual a mujeres mayores de 50 años supone un coste-efectividad de 22.000 dólares por año de vida ganado (87).

En la tabla 9 se muestra el coste-efectividad de distintas técnicas enfrentadas a no realizar ningún *screening*.

Cinco estudios revisados por Pignone comparaban múltiples estrategias de *screening* (SOH anual, sigmoidoscopia cada 5 años, enema de bario cada 5 años, colonoscopia cada 10 años y la combinación de SOH anual asociada a sigmoidoscopia cada 5 años). Teniendo en cuenta la estrategia más efectiva definida como la que alcanza mayor número de años de vida ganados, la combinación de SOH y sigmoidoscopia cada 5 años era la más efectiva para tres de ellos (88, 89, 92). Para Khandker (90) y Sonnenberg (91), la realización de una colonoscopia cada 10 años era la estrategia más efectiva, aunque ninguno de ellos tuvo en cuenta la estrategia combinada de SOH + sigmoidoscopia.

En última instancia, la mejor estrategia coste-efectividad dependía del coste máximo que se esté dispuesto a admitir por año de vida ganado. La tabla 10 muestra cómo puede variar la mejor estrategia en función del gasto que se asuma.

TABLA 9. Coste-efectividad de distintas modalidades de cribado del CCR

	Wagner (88)	Frazier (89)	Khandker (90)	Sonnenberg (91)	Vijan (92)
SOH anual (\$)	11.725	17.805	13.656	10.463	5.691
Sigmo cada 5 años (\$)	12.477	15.630	12.804	39.359	19.068
SOH anual + sigmo cada 5 años (\$)	13.792	22.518	18.693		17.942
EB cada 5 años (\$)	11.168	21.712	25.624		
CC cada 10 años (\$)	10.933	21.889	22.012	11.840	9.038

SOH: sangre oculta en heces; sigmo: sigmoidoscopia; EB: enema de bario; CC: colonoscopia completa.

TABLA 10. Elección de la estrategia de cribado según el gasto que se acepta

Autor	Mejor estrategia coste-efectividad	Estrategia preferida si se asume como gasto			
		< 20.000 \$/avg	20.000 \$ – 30.000 \$/avg	30.000 \$ – 50.000 \$/avg	50.000 \$ – 100.000 \$/avg
Wagner (88)	SOH + sigmo	Colonos / 10 años	Colonos / 10 años	SOH + sigmo	SOH + sigmo
Frazier (89)	SOH + sigmo	SOH / año	SOH / año	SOH + sigmo	SOH + sigmo
Khandker (90)	Colonos / 10 años	Sigmo / 5 años	Sigmo / 5 años	SOH / año	Colonos / 10 años
Sonnenberg <i>et al.</i> (91)	Colonos / 10 años	Colonos / 10 años	Colonos / 10 años	Colonos / 10 años	Colonos / 10 años
Vijan (92)	SOH + sigmo	SOH / año	SOH / año	Colonos: a los 55 y 65 años	Colonos: a los 55 y 65 años

avg: año de vida ganado; SOH: sangre oculta en heces; colonos: colonoscopia; sigmo: sigmoidoscopia.

Como se observa de los datos anteriores, los autores diferían acerca de la mejor estrategia. Existen algunas variables implicadas en las diferencias encontradas en los cinco estudios antes citados, si bien Pignone no pudo identificar una única responsable. Entre ellas encontró la capacidad del modelo para asemejar la historia natural del tumor, así como la proporción de tumores que el modelo asumía que se desarrollan a partir de adenomas que era particularmente importante, ya que las estrategias basadas en la extirpación de pólipos parecerían más efectivas si se aceptaba que todos los tumores se desarrollan a partir de adenomas (89, 92). De forma similar, la duración de la fase pretumoral y la detección del tumor en forma precoz afectaban a la mayor parte de las estrategias de *screening*, ya que si este tiempo es largo, las estrategias que impliquen un test muy preciso en un intervalo amplio (p. ej., colonoscopia cada 10 años) parecerían las mejores, en comparación con los test menos precisos y más frecuentes (SOH anual) (86). Otros factores implicados eran la adhesión al programa de *screening* y los posibles efectos adversos (principalmente los de la colonoscopia) de las exploraciones. Estos últimos podían modificar los

estudios de coste efectividad, ya que si se subestimaban se tendía a apoyar el *screening* con colonoscopia como más coste-efectivo (86). Un problema en los estudios antes citados es que únicamente incluyeron costes directos de *screening*, sin tener en cuenta el coste que supone que el paciente invierta tiempo en el que se ausenta del trabajo para el *screening* y para el tratamiento (86).

El modelo de seguimiento tras polipectomía también era fuente de diversidad en los resultados de los estudios revisados por Pignone. Wagner (88) asumía que todos los pacientes con adenomas deberían repetirse la colonoscopia cada 4 años, y que ninguno de éstos desarrollaría otros pólipos o cáncer y que presumiblemente fallecerían por otras causas. Frazier (89) proponía que todos los pacientes con adenomas avanzados se repitiesen la colonoscopia cada 3 años hasta llegar a los 85 años. Khandker (90) empleó un modelo más complicado en el que tras la detección de un adenoma mayor de 1 cm, se realizaba una segunda colonoscopia a los 3 años, con intervalos posteriores de 5 años si se encontraban pólipos en las exploraciones. El grupo de Sonnenberg (91) planteó un modelo de colonoscopia 3 años tras la detección de pólipos, pero permitía suspender el *screening* durante 10 años tras una colonoscopia negativa. Vijan (92) también planteaba un seguimiento de 3 años tras la detección de un adenoma mayor de 1 cm, con intervalos posteriores de 5 años tras una colonoscopia negativa. Cuanto mayor fuese la agresividad en el seguimiento, mayor sería la efectividad, pero también los costes y el riesgo de complicaciones.

TABLA 11. Evidencia disponible sobre la realización de *screening* de CCR

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
El cribado de CCR es coste-efectivo, con independencia de la estrategia empleada	2	B
Se desconoce cuál es la mejor estrategia	4	C

Screening de CCR en población de riesgo medio: enfermedad inflamatoria intestinal. Historia familiar de CCR

Enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerosa (CU)

En 1925 se describió que el CCR podía ser una complicación de la CU (93). Desde entonces múltiples estudios epidemiológicos han podido confirmarlo, aunque la magnitud del riesgo está sujeta a controversia.

En 2001 se publicó un meta-análisis (94) de 116 estudios, que reflejaba que la duración media de la CU en el momento del diagnóstico del CCR es de 16,3 años (IC 95% = 15,0-17,6). Se estimaba una prevalencia global de CCR de 3,7% (IC 95% = 3,2-4,2%), siendo de 5,4% (IC 95% = 4,4-6,5%) en el caso de los pacientes con pancolitis. La incidencia del CCR global para los pacientes con CU es de 3 por 1.000 pacientes/año/duración de la enfermedad. En relación con la duración de la enfermedad, la probabilidad acumulada de desarrollar CCR es la siguiente: 3% a los 10 años (IC 95% = 2,2-3,8%), 5,9% a los 20 años (IC 95% = 4,3-7,4%) y del 8,7% a los 30 años (IC 95% = 6,4-10,9%). Si únicamente se tienen en cuenta los pacientes con pancolitis, los porcentajes aumentan a 4,4%, 8,6% y 12,7%, respectivamente. La extensión de la enfermedad también es factor de riesgo para el desarrollo de CCR, ya que la mayoría de tumores de colon que se desarrollan en pacientes con CU lo hacen sobre pancolitis o colitis extensa, siendo el riesgo de CCR similar al de la población general en los pacientes con rectosigmoiditis y riesgo intermedio en aquellos pacientes con colitis izquierda (95-97). Según Ekbohm, el riesgo para los pacientes con proctitis es del 1,7% (IC 95% = 0,8-3,2), 2,8% (IC 95% = 1,6-4,4) para los pacientes con colitis izquierda y de 14,8% (IC 95% = 11,4-18,9) para pacientes con pancolitis (98).

Como hemos visto, la extensión de la enfermedad, la localización geográfica y los años de evolución son factores de riesgo para CCR, pero no son los únicos, ya que la colangitis esclerosante (CE), la historia familiar y el tratamiento de mantenimiento de la CU (con posible efecto quimioproláctico) también lo son (99).

Entre un 2 y un 5% de los pacientes con CU presentan también CE, y según estudios publicados, este subgrupo de pacientes parece tener un mayor riesgo de CCR. El estudio de Broome (100), por ejemplo, reflejó que un 28% de los pacientes con CU y CCR presentaba, además, CE. Cabe destacar, por otro lado, que los pacientes con CE sometidos a trasplante hepático presentan un riesgo de CCR 4 veces mayor que los no trasplantados. Probablemente este hecho esté en relación con el tratamiento inmunosupresor, que podría acelerar la carcinogénesis colónica en estos pacientes (101).

Los familiares de primer grado de los pacientes con CCR esporádico tienen un riesgo entre dos y tres veces superior a la población general de padecer este mismo tumor, pero ¿cómo influye la historia familiar de CCR en el riesgo de desarrollar el tumor en pacientes con CU? Para dar respuesta a esta pregunta, en Suecia se llevó a cabo un estudio de cohortes (102) que evidenció un RR de 2 (IC 95% = 1,0-4,1) de desarrollar CCR en pacientes con CU e historia familiar frente aquellos con historia familiar negativa. Este estudio también demostró que, al igual que sucede en la población general, la edad de presentación de CCR del familiar afectado también influye en el paciente con CU. De este modo, los pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado antes de los 50 años tenían un RR de padecer CCR de 9,2 (IC 95% = 3,7-23). Sin embargo, no se ha visto relación entre la historia familiar de CU y el riesgo de desarrollar CCR en los pacientes con CU. Por todo ello, es recomendable realizar una historia familiar de CCR en los pacientes con CU, especialmente si el diagnóstico del tumor se ha producido antes de los 50 años.

Diferentes estudios han sugerido que la sulfasalazina puede ser un factor protector frente al desarrollo de CCR en los pacientes con CU, como el publicado en 1994 por Pinczowsky *et al.*, que observaron que la toma de sulfasalazina al menos durante tres meses comportaba una disminución del riesgo de CCR del 62% (103). La toma continua de mesalazina también podría disminuir el riesgo de CCR, tal y como se evidencia en el estudio de Eaden *et al.* (102), que, por otra parte, ha encontrado una reducción de hasta el 81%.

Se ha sugerido que el ácido ursodesoxicólico (AUC) empleado en el tratamiento de la CE disminuye el riesgo de displasia en los pacien-

tes con CU (OR 0,18 [IC 95% = 0,05-0,61]). Se trata de un estudio con pocos pacientes, pero resulta un dato muy interesante.

Screening de CCR en la CU

Se han propuesto dos métodos de prevención de CCR en la CU, que son, por una parte, la cirugía profiláctica (colectomía) y, por otra, la realización de colonoscopias con toma de biopsias para valorar displasias. La cirugía profiláctica consiste en la realización de una proctocolectomía con ileostomía o con reservorio ileal. Actualmente se recomienda cuando se evidencia displasia en la mucosa colónica (99).

El objetivo de la realización de colonoscopias periódicas es la detección de displasia o tumores en un estadio precoz que permita la curación mediante la colectomía, disminuyendo así la mortalidad por CCR (99).

Durante la colonoscopia se debe examinar toda la mucosa del colon, tomando al menos 4 biopsias de cada 10 cm: cuanto mayor sea el número de biopsias, mayor será la sensibilidad de la prueba. El motivo de «mapear» de este modo la mucosa colónica es que la displasia puede presentarse de forma parcheada y la identificación de la muestra estar sujeta al error de muestreo por parte del endoscopista. Una forma de mejorar la técnica es poder dirigir la toma de biopsias mediante la realización de cromoendoscopia, aumentando la sensibilidad (104).

Finalmente, es importante recordar que la displasia puede ser difícil de distinguir de los cambios regenerativos o inflamatorios, por lo que es mejor valorarla en un período quiescente de la enfermedad.

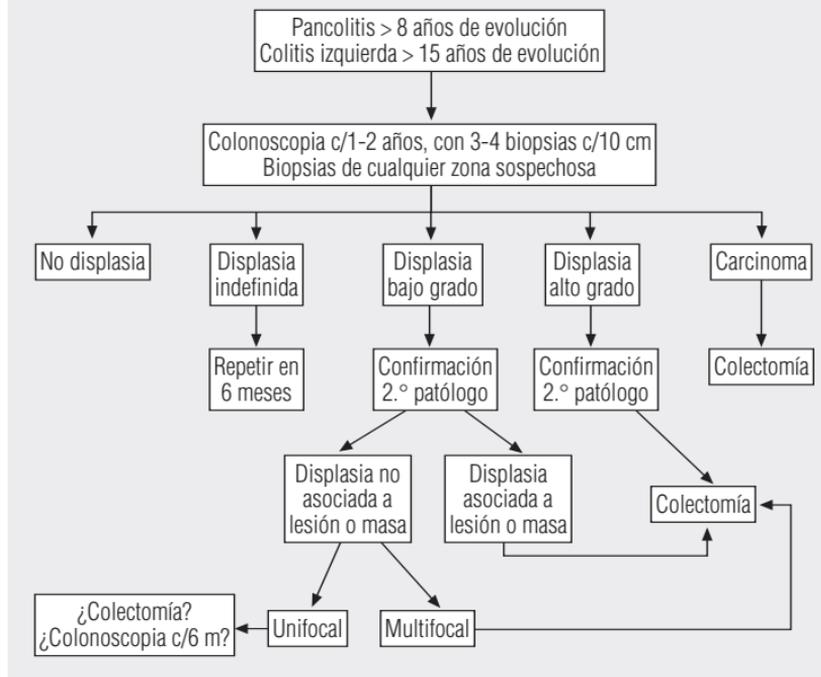
Valoración de los programas de seguimiento

Es necesario conocer el impacto de los programas de seguimiento sobre la mortalidad por CCR. Hay varios trabajos que han estudiado este impacto. En un estudio prospectivo con un seguimiento de 18 años, se observó que en el grupo de los pacientes que formaban parte del programa de seguimiento se detectó un 80% de los tumores precoces, mientras que se diagnosticó sólo

un 41% en el grupo que no pertenecía al programa de *screening* (105).

Las recomendaciones para prevención de CCR en la CU (99) se muestran en la figura 2.

FIGURA 2. Recomendaciones para prevención de CCR en la CU (100)



Enfermedad de Crohn (EC)

Existe mucha menos información sobre el CCR y la EC. Pocos trabajos se han publicado acerca de programas de *screening* de CCR en la EC, aunque el riesgo es probablemente similar al descrito en la CU, siendo la mayoría de los casos en pacientes con afectación colónica de la EC (106, 107). En el estudio publicado por Choi (108) se muestra que el desarrollo de CCR sobre EC y CU era prácticamente superponible, sugiriendo incluso un sustrato común, como puede ser la inflamación crónica.

En 2001, Friedman publicó un estudio de cribaje de CCR en EC en el que se lograba detectar displasia o cáncer en el 16% de los pacientes, y los factores de riesgo asociados a la displasia o cáncer fueron tener más de 45 años y presentar un aumento de la sintomatología (108).

Historia familiar de CCR

El CCR es, probablemente, uno de los tumores con mayor componente hereditario. Menos de un 10% de los tumores de colon se desarrollan en pacientes con síndromes hereditarios conocidos (PAF, CCHNP), pero en los pacientes que no cumplen criterios para los dos anteriores, también parece existir un componente hereditario que favorece el desarrollo de CCR.

Los pacientes con un familiar de primer grado afectado por CCR tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar este tumor que la población general (109-117), y el riesgo de desarrollarlo a los 40 años es equiparable al riesgo de la población general de 50 años (115). Los familiares de primer grado también tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar adenomas de colon (118) al igual que tener un familiar de primer grado con adenomas de colon aumenta el riesgo de desarrollar CCR (119). En la tabla 12 resumimos el riesgo de desarrollar CCR en función de la historia familiar (118).

TABLA 12. Riesgo de desarrollar CCR en función de la historia familiar

Historia familiar	Multiplica el riesgo por
1 familiar de primer grado	2-3 veces
2 familiares de primer grado	3-4 veces
1 familiar diagnosticado antes de los 50 años	3-4 veces
1 familiar de segundo o tercer grado	≈ 1,5 veces
2 familiares de segundo grado	≈ 2-3 veces
1 familiar de primer grado con adenomas de colon	≈ 2 veces

Hasta la fecha no existen estudios prospectivos controlados que evalúen el efecto del *screening* sobre la mortalidad por CCR de familiares de pacientes con dicho tumor; por tanto, las recomendaciones actuales se basan en datos empíricos.

Los estudios realizados hasta la fecha indican que el riesgo de desarrollar CCR se produce a una edad menor en el caso de pacientes con historia familiar con respecto a lo que sucede en la población general. Parece, por tanto, coherente comenzar el programa de *screening* a una edad más temprana: se recomienda iniciar el *screening* a los 40 años si el familiar fue diagnosticado con 60 años o más; en el caso de familiares diagnosticados antes de los 60 años, se aconseja iniciar el *screening* 10 años antes de la edad a la que se diagnosticó el familiar (27). Por lo demás, el método de *screening* es superponible al de la población general en los casos en los que el familiar se diagnostica con más de 60 años; sin embargo, la American Cancer Society aconseja un estudio completo del colon si dos o más familiares de primer grado han sido diagnosticados de CCR o adenomas de colon antes de los 60 años con un intervalo aconsejado entre cada exploración de 5 años (34). Por lo expuesto anteriormente, es recomendable que la anamnesis de los pacientes con historia familiar de CCR incluya la edad al diagnóstico de los familiares de primer grado con CCR y pólipos adenomatosos, el número

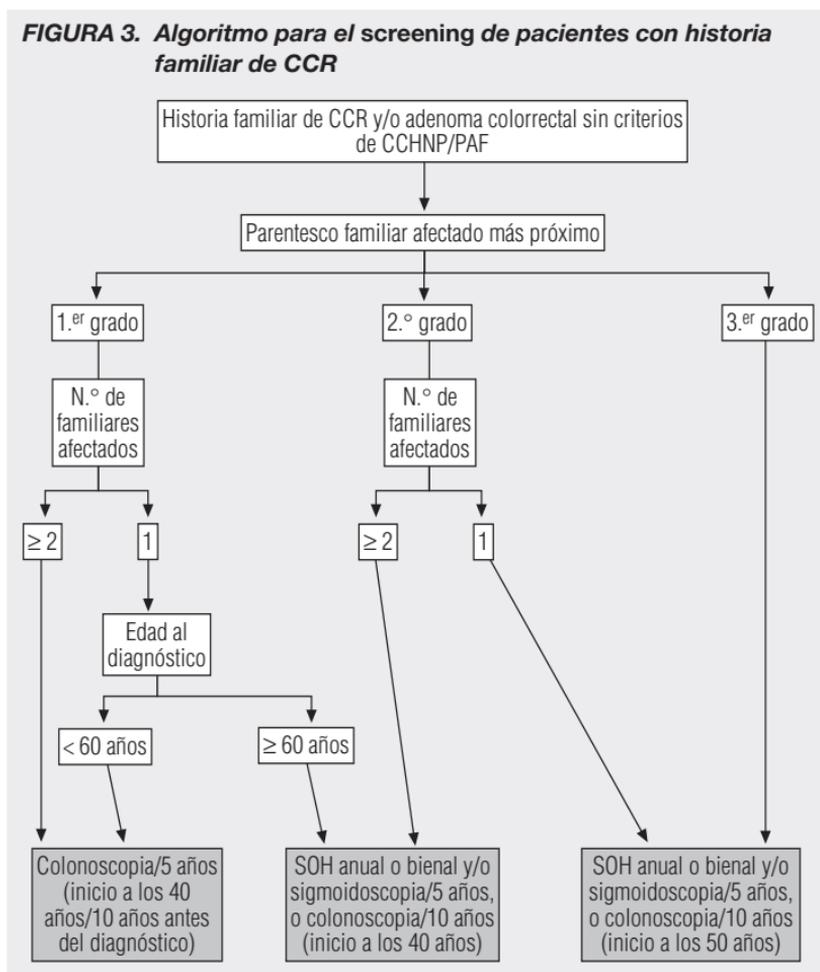
TABLA 13. Evidencia disponible con respecto al riesgo de CCR en población con antecedentes familiares de adenomas o cáncer

	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Tener un familiar de primer grado con CCR aumenta el riesgo de desarrollarlo	1a	A
Tener un familiar de primer grado con adenomas de colon aumenta el riesgo de CCR	1a	A
Realizar <i>screening</i> de CCR en familiares de primer grado de pacientes afectados disminuye la mortalidad por CCR en los últimos	5	C

de familiares afectados, el número de pólipos/tumores, la localización de los mismos, recoger datos sobre familiares de segundo grado siempre que exista un familiar de primer grado afectado y antecedentes familiares de otros tumores para descartar CCHNP.

La Asociación Española de Gastroenterología (AEG) propone el siguiente algoritmo expuesto en la figura 3 para el *screening* de pacientes con historia familiar de CCR.

FIGURA 3. Algoritmo para el screening de pacientes con historia familiar de CCR



Propuesto por la Asociación Española de Gastroenterología.

Grupos de alto riesgo. Síndromes hereditarios relacionados con el CCR

La principal importancia del CCR hereditario es el riesgo incrementado de CCR, y, frecuentemente, de otros tumores en las familias afectadas, generalmente en edades más jóvenes que los diagnosticados en la población general. Si no se detectan estos casos hereditarios, el cribado del CCR en estas familias no se realizará adecuadamente, lo cual conlleva un aumento de la mortalidad en edades tempranas en los sujetos afectados (120).

Las características clínicas que deben hacer sospechar una forma familiar de susceptibilidad al cáncer en un sujeto diagnosticado de cualquier tipo de enfermedad neoplásica son (121): 1) cáncer que ocurre en un sujeto joven comparado con la edad de presentación habitual para ese tumor; 2) desarrollo de múltiples tumores en un

TABLA 14. Clasificación de los síndromes hereditarios de CCR (120)

1. *Síndromes asociados a poliposis (< 1% de todos los CCR):*
 - Síndromes asociados a pólipos adenomatosos.
 - Poliposis adenomatosa familiar y variantes:
 - Síndrome de Gardner.
 - Síndrome de Turcot.
 - PAF atenuada.
 - Síndromes asociados a pólipos hamartomatosos.
 - Síndrome de Peutz-Jeghers.
 - Poliposis juvenil:
 - Síndrome de poliposis mixta hereditaria.
 - Síndrome de Cowden:
 - Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.
 - Síndrome de Ruvalcaba-Myhre.
 - Síndrome de Bannayan-Zonana.
 - Síndrome de Soto.
 - Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
 - Síndrome de Gorlin.
2. *CCR hereditario no asociado a poliposis (3-5% de todos los CCR):*
 - Síndrome de Lynch.
 - Síndrome de Muir-Torre.
 - Síndrome de Turcot.

órgano o de tumores bilaterales en órganos dobles; 3) desarrollo de más de una neoplasia primaria de cualquier tipo en un mismo sujeto; 4) historia familiar de cáncer del mismo tipo en uno o más familiares de primer grado, y 5) alta tasa de cáncer en la familia. Existen libros que recogen sumarios de los síndromes familiares relacionados con el cáncer (121).

El CCR hereditario se puede dividir en dos grupos (tabla 14) según se asocie o no a la presencia de múltiples pólipos en el colon (120). Los síndromes asociados a poliposis se clasifican según la histología de los pólipos. La forma más común e importante de los síndromes asociados a poliposis es la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Otras formas de poliposis hereditaria son los síndromes de pólipos hamartomatosos, de los cuales el más frecuente es el síndrome de Peutz-Jeghers. El CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) es mucho más frecuente que las formas asociadas a poliposis; en este síndrome, el riesgo de CCR a lo largo de la vida es el 70-80%, pero no se asocia a un incremento en el número de adenomas de colon.

Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

El CCHNP, también conocido como síndrome de Lynch, es una alteración autosómica dominante con alta penetrancia (aproximadamente el 80% de los sujetos con la alteración genética desarrollan CCR) que supone un 2-6% de todos los adenocarcinomas de colon. Está causado por mutaciones germinales de genes reparadores del ADN. Los CCR que se desarrollan en relación con este síndrome presentan algunas características diferenciales con respecto a los cánceres esporádicos (122): 1) se desarrollan en edades más jóvenes (edad media de 48 años); 2) principalmente se localizan en el colon derecho (70% son proximales al ángulo esplénico), y 3) los CCR sincrónicos (dos o más tumores simultáneos separados por mucosa de colon normal) y metacrónicos (tumores nuevos que se desarrollan al menos 6 meses tras el diagnóstico del cáncer inicial) son mucho más frecuentes que en los casos de CCR esporádicos. Los cánceres sincrónicos se producen en un 5-20% de los pacien-

TABLA 15. Criterios de Ámsterdam I**Criterios de Ámsterdam I (126)**

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

tes, y la tasa de cánceres metacrónicos es de 1-3% por año, dependiendo de la longitud del colon tras la resección inicial (123), lo cual es una tasa muy superior a la observada en los casos esporádicos. El término CCHNP es equívoco, porque en este síndrome los cánceres se desarrollan a partir de adenomas de colon (aunque no existan múltiples pólipos adenomatosos), pero la secuencia adenoma-carcinoma es más rápida que en los casos esporádicos (120).

Comparados con los CCR esporádicos, los cánceres desarrollados en el contexto de CCHNP se localizan más frecuentemente en el colon derecho, son menos diferenciados y tienen algunas características histológicas, como la infiltración linfocitaria del tumor. Algunos estudios han demostrado que la supervivencia es mejor que en el cáncer esporádico cuando se controla por el estadio tumoral (120). Las familias con CCHNP también tienen riesgo alto de presentar otros tumores extracolónicos, principalmente de endometrio (en el 42% de las mujeres pertenecientes a estas familias), pero también de estómago (19%), vía biliar (18%), urológicos (10%) y de ovario (9%) (124). Genéticamente no es posible en la actualidad determinar qué familias tienen predisposición a desarrollar cánceres extracolónicos (125).

Existen variantes de este síndrome, en las que se asocian otros cánceres, como los adenomas sebáceos, carcinomas y queratoacantomas en el síndrome de Muir-Torre, y el glioblastoma en el síndrome de Turcot (120).

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de CCHNP se establece a partir de la historia familiar y se basa en los siguientes criterios:

Criterios de Ámsterdam I: fueron establecidos en 1990 (126) por un grupo internacional de expertos (The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer).

Estos criterios fueron criticados por ser demasiado restrictivos para llegar al diagnóstico en el ámbito clínico, sobre todo en familias pequeñas, por lo que fueron modificados (*Criterios de Ámsterdam II*) para incluir el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas (127).

Criterios de Bethesda: con el desarrollo de los análisis genéticos, se hizo evidente que la sensibilidad de los criterios de Ámsterdam para detectar familias con CCHNP es baja, por lo cual en 1996 un grupo de expertos, patrocinados por el National Cancer Institute, propuso los criterios de Bethesda, menos restrictivos, para identificar a una mayor proporción de pacientes afectados de CCHNP; estos criterios han sido recientemente modificados con el apoyo de la Sociedad Americana de Gastroenterología y del National Cancer Institute en el año 2002, lo que ha dado lugar a nuevas recomendaciones respecto al diagnóstico de CCHNP (128). Los criterios de Bethesda se han desarrollado para identificar pacientes con una alta probabilidad de padecer CCHNP a los cuales estaría indicado determinar la existencia de mutaciones de los genes reparadores del ADN. En este sentido es importante señalar que los criterios de Bethesda no son criterios diagnósticos de CCHNP, cuyo diagnóstico clínico sigue basándose en los criterios de Ámsterdam. Los criterios de Bethesda modificados todavía están en proceso de validación.

Desde el punto de vista práctico, hay una serie de circunstancias que deben hacernos considerar la posibilidad de CCHNP: el diagnósti-

TABLA 16. Criterios de Ámsterdam II

Criterios de Ámsterdam II (127)

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

TABLA 17. Criterios de Bethesda**Criterios de Bethesda modificados (128, 129)**

- Pacientes con CCR que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.
- Pacientes con 2 neoplasias asociadas al CCHNP, incluyendo CCR sincrónico o metacrónico y cáncer extracolónico (endometrio, ovario, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado, uréter o pelvis renal).
- Pacientes con CCR y un familiar de primer grado con CCR, neoplasia extracolónica asociada al CCHNP o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años de edad y el adenoma antes de los 40 años de edad.
- Pacientes con CCR o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Pacientes con CCR localizado en el colon derecho e histológicamente indiferenciado diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Pacientes con CCR tipo células en anillo de sello (compuesto por más del 50% de células en anillo de sello) diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Pacientes con adenoma colorrectal diagnosticado antes de los 40 años de edad.

co de CCR o de ovario en pacientes jóvenes (< 50 años); la existencia de varios miembros en la familia con CCR, de endometrio u otro cáncer relacionado con el síndrome, o la concurrencia de varios tumores asociados con el CCHNP en el mismo individuo.

Diagnóstico genético

La identificación de una mutación germinal en algunos de los genes reparadores del ADN permite confirmar el diagnóstico molecular de CCHNP. Los genes más frecuentemente implicados son: *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, *hMSH3*, *hPMS2* y *hPMS1*. Más del 90% de los casos de CCHNP son debidos a mutaciones de los genes *hMSH2* y *hMLH1* (25). Entre un 5 y un 10% de familias con CCHNP, frecuentemente con formas atenuadas, se caracterizan por la mutación del gen *MSH6* (120).

Se detecta alguna mutación germinal en genes reparadores en un 45-65% de los pacientes que cumplen los criterios de Ámsterdam (130) y más del 90% de los casos genéticamente caracterizados presentan mutaciones en los genes *hMSH2* (38%) y *hMHL1* (59%) (131, 132). El porcentaje es menor en los casos que cumplen criterios menos estrictos.

Los tumores de los pacientes con CCHNP tienen un marcador fenotípico presente en más del 95% de los casos, la inestabilidad de microsatélites (véase Introducción), que sólo está presente en un 15% de los cánceres esporádicos (133). Esta circunstancia apoya la conveniencia de evaluar la presencia de inestabilidad de microsatélites como procedimiento de selección de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el CCHNP, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético (132). En la actualidad, se han consensuado los marcadores que deben utilizarse para establecer la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites en un tumor (*BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123*, *D17S250*) (134). De acuerdo con estas recomendaciones, los resultados deberían ser referidos como inestable alto (más de un marcador afectado), inestable bajo (un marcador afectado) o estable (ningún marcador afectado).

En los pacientes con tumores con inestabilidad alta está indicado realizar el análisis mutacional de los genes *hMSH2* y *hMLH1*. La realización de inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras *hMSH2* y *hMLH1* puede facilitar el análisis mutacional al dirigirlo hacia el gen concreto que codifica para la proteína no expresada.

TABLA 18. Probabilidad de detectar mutaciones germinales *MLH1* o *MSH2* según la historia familiar y el estudio de IMS en el tumor (120)

Criterios clínicos cumplidos	Probabilidad de detectar mutación (%)
Criterios de Ámsterdam	40-70
Criterios de Ámsterdam + tumor IMS alto	80
Criterios de Ámsterdam (todos menos uno)	20-50
Criterios de Ámsterdam (todos menos uno) + tumor IMS alto	50-60
Criterios de Bethesda	30
Criterios de Bethesda + tumor IMS alto	50
CCR en edad joven con historia familiar	0-30
CCR en edad joven y tumor IMS alto	30
CCR esporádico	< 1
CCR esporádico + tumor IMS alto	10

Algunos autores han propuesto estudiar la existencia de inestabilidad de microsátélites en todos los CCR para conseguir detectar el mayor número posible de familias con CCHNP, pero esta práctica no está recomendada en la actualidad por la mayoría de las guías clínicas, porque se trata de una propuesta compleja y cara; en el estudio más amplio que evalúa esta práctica se mostró que era necesario estudiar 213 casos de CCR para detectar un caso con CCHNP (135).

En la tabla 18 se muestra la probabilidad de detectar una mutación germinal de los genes reparadores *hMSH2* o *hMLH1* según los criterios previos que se cumplan.

En base a todo lo descrito hasta ahora, se pueden establecer, siguiendo el consenso de los expertos, las recomendaciones sobre el *screening* y el estudio genético de los sujetos con posible CCHNP que se muestran en la tabla 19.

TABLA 19. Recomendaciones sobre el screening genético de CCHNP en casos con cáncer

Se debe sospechar una forma de CCR hereditario en los pacientes que cumplan criterios de Ámsterdam o criterios de Bethesda. A estos pacientes se les debe ofrecer consejo genético y la posibilidad de realizar estudio genético que confirme el síndrome.

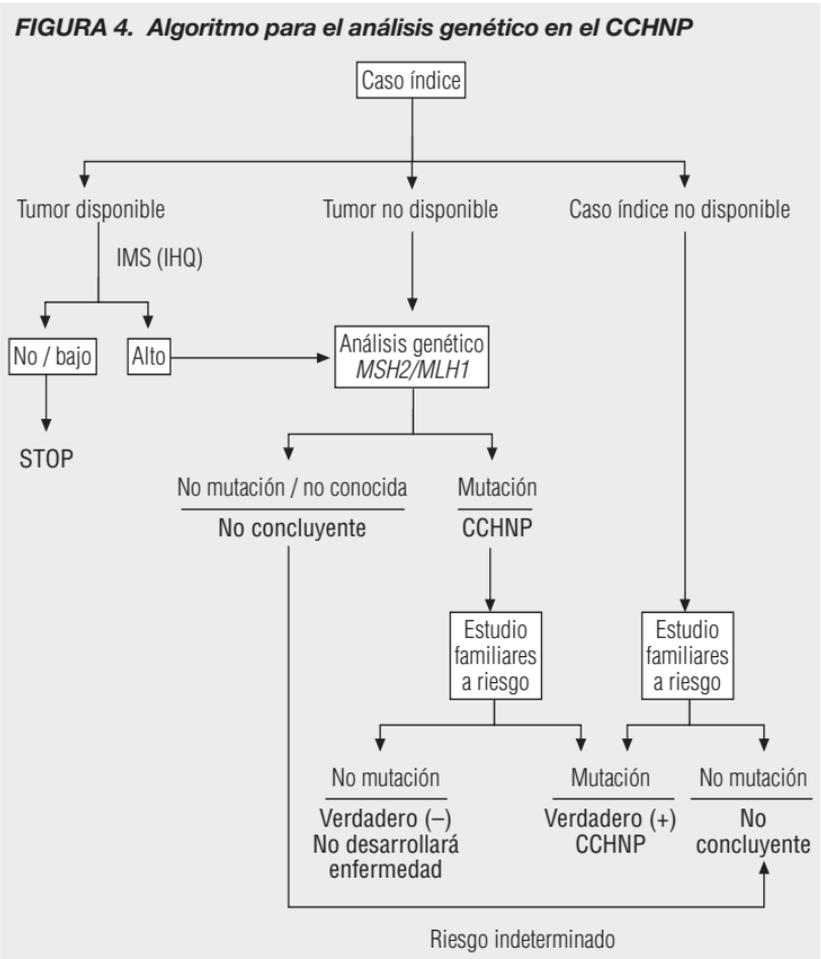
- A los pacientes que cumplan los *primeros 3 criterios de Bethesda* puede ofrecérseles estudio genético en sangre periférica para detectar mutaciones en los genes *MSH2* y *MLH1* (los más frecuentemente implicados). Si el estudio es negativo, es conveniente estudiar la existencia de IMS en el tejido tumoral y, en caso de confirmarse un caso inestable alto, podría valorarse el estudio de mutaciones en otros posibles genes implicados (*MSH6* o *PMS2*).
- Para los pacientes que cumplan uno de los criterios restantes de Bethesda, una aproximación diagnóstica adecuada puede ser el estudio de IMS o de IHQ en el tejido tumoral como primer paso, realizando secuenciación genética en sangre periférica en los casos positivos (IMS-alto o si no se detecta la proteína codificada por el gen en IHQ) (136).
- Las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam I pueden beneficiarse del estudio de IMS o IHQ como primer paso previo al análisis genético, puesto que una proporción amplia de estas familias pueden no tener alteraciones en el sistema reparador del ADN, y pueden tener un riesgo de CCR diferente al de los casos en los que sí se demuestran mutaciones de este sistema (128).

No se recomienda el estudio de IMS/IHQ de forma generalizada en todos los CCR como práctica clínica habitual.

Screening familiar del CCHNP

La evaluación de los individuos a riesgo en cualquier síndrome hereditario debe iniciarse siempre con el análisis de un familiar afectado, con el fin de establecer si la mutación responsable de la enfermedad en aquella familia concreta es detectable (133). Si se detecta la mutación en un individuo afectado, el análisis genético de los restantes familiares a riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos.

FIGURA 4. Algoritmo para el análisis genético en el CCHNP



Cuando no se dispone de un individuo afectado para su evaluación, el análisis genético puede efectuarse directamente en los familiares a riesgo. En esta eventualidad, el análisis únicamente puede proporcionar resultados positivos o no concluyentes, mientras que un resultado verdadero-negativo tan sólo puede establecerse si se obtiene un resultado positivo en otro familiar a riesgo (133).

La estrategia para el análisis genético en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis se muestra en la figura 4.

Seguimiento de pacientes pertenecientes a familias con CCHNP

El cribado del CCR en el CCHNP es eficaz, y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales de su desarrollo (30). Un ensayo clínico no aleatorizado en individuos pertenecientes a familias con CCHNP con seguimiento a 15 años muestra que el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asocia a una disminución del 62% en la incidencia de CCR ($p = 0,02$) y del 66% en la mortalidad global ($p = 0,003$) en relación con la no realización de cribado (137). No existen estudios dirigidos específicamente a establecer el intervalo idóneo entre exploraciones, aunque se ha descrito la aparición de CCR a los 2 ó 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa (137). Esta circunstancia, junto con el hecho de que la progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el CCHNP que en los tumores esporádicos (132), justificaría un intervalo más corto (1 ó 2 años) entre exploraciones.

Asimismo, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 20-25 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR en el familiar afectado más joven, escogiendo la opción que primero se produzca (25, 30).

Existen evidencias de que el cribado endoscópico de los individuos a riesgo pertenecientes a familias con CCHNP es efectivo y menos costoso que no efectuar cribado (137, 138).

Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares a riesgo presentan un riesgo incrementado de presentar una neo-

TABLA 20. Niveles de evidencia sobre el cribado del cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

Actuación	Nivel de evidencia
Estudio genético	
<ul style="list-style-type: none"> — Individuos con diagnóstico clínico de CCHNP (criterios de Ámsterdam I o criterios de Ámsterdam II, o criterios de Bethesda + detección de CCR inestable alto). — Individuos a riesgo de una familia cuando se ha detectado una mutación específica en un caso índice, a la edad en que se debe iniciar el cribado endoscópico. 	5
Cribado endoscópico. Colon	
<ul style="list-style-type: none"> — Colonoscopia completa cada 1-2 años desde los 25 años, o 10 años antes del diagnóstico de CCR en el familiar más joven (lo primero que ocurra). — Debe realizarse en individuos a riesgo o con riesgo indeterminado en función del estudio genético. — No existe edad para finalizar el cribado, ya que el riesgo aumenta con el tiempo. 	3
Cribado de manifestaciones extracolónicas*	
<ul style="list-style-type: none"> — Evaluación ginecológica anual (examen pélvico y aspirado endometrial con/sin ecografía transvaginal) en mujeres de familias con CCHNP (riesgo cierto o terminado). — Valorar cribado de otras neoplasias extracolónicas según las manifestaciones fenotípicas de cada familia particular*. Análisis de orina y citología anual desde los 25 años. Endoscopia alta periódica. Revisión dermatológica anual. 	3
Seguimiento en los casos que desarrollan la enfermedad	
<ul style="list-style-type: none"> — El desarrollo de CCR es indicación de colectomía. — Es posible valorar colectomía profiláctica en portadores de mutaciones de genes MMR que no vayan a seguir adecuadamente el programa de cribado. — No está indicada la colectomía profiláctica de forma generalizada en los sujetos con confirmación genética de CCHNP porque un 10-20% de los casos no desarrollarán la enfermedad (penetrancia del 80%). 	5

* Teniendo en cuenta que las neoplasias extracolónicas más frecuentes son las ginecológicas, la mayoría de los grupos aconsejan revisiones anuales. En el cribado de otras neoplasias hay grupos que aconsejan adecuar el cribado a la agregación familiar; por ejemplo, cribado mediante gastroscopia en familias con algún antecedente de cáncer gástrico (141). Sin embargo, los criterios clínicos hasta ahora no han permitido identificar grupos de riesgo, por lo que otros autores sugieren que se realice el cribado en todas las familias con CCHNP (140).

plasia extracolónica, lo que podría justificar el cribado de ésta (139). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el CCR, no está demostrada la eficacia de estas estrategias (120). 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 (139).

Las recomendaciones actuales (139, 140) sobre el seguimiento de las familias con CCHNP se muestran en la tabla 20.

Tratamiento quirúrgico en sujetos con CCHNP

Dado que los pacientes con CCHNP presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos, una progresión más rápida desde adenoma a carcinoma y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente, algunos grupos recomiendan la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales (139, 141). 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. El tratamiento habitual en mujeres afectadas de CCHNP que desarrollan un carcinoma de endometrio es la histerectomía y la ooforectomía bilateral (139).

En individuos a riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP no existen datos a favor o en contra para ofertar la realización de una colectomía o una histerectomía con o sin ooforectomía bilateral profiláctica.

Poliposis adenomatosa familiar

La PAF es una enfermedad autosómica dominante causada por la mutación germinal del gen *APC* (*Adenomatous Poliposis Coli*), localizado en el cromosoma 5q21. Aproximadamente 1/3 de los pacientes con PAF no tienen historia familiar y, probablemente, representan mutaciones germinales *de novo*. Su incidencia es de 1/10.000 a 1/30.000 nacimientos, y supone menos del 1% del total de CCR (142).

El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. La PAF posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un CCR antes de los 50 años de edad (121, 143).

Los pacientes con PAF presentan un riesgo alto de varias neoplasias extracolónicas (142):

- Tracto digestivo superior (30% en varias series) (144). Los pólipos duodenales (presentes en el 45-90% de los pacientes) son frecuentemente adenomatosos, y su riesgo de cáncer es del 4-12%, constituyendo la principal causa de muerte de los sujetos con PAF sometidos a colectomía (145). Los adenomas en el duodeno distal y en el estómago son menos frecuentes y tienen menos riesgo de malignización que los de duodeno proximal o ampulares. Es menos frecuente que aparezcan adenomas en la vía biliar, aunque existen casos documentados de adenocarcinoma en esta localización.
- Cáncer folicular o papilar de tiroides.
- Hepatoblastoma.
- Tumores del SNC (principalmente meduloblastomas).
- Cáncer de páncreas.

Aproximadamente 2/3 de los sujetos con PAF presentan hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR), detectable mediante oftalmoscopia. Aunque la HCEPR no afecta a la visión y no tiene potencial de malignización, es útil como marcador temprano de la enfermedad, ya que puede detectarse en el nacimiento. Por lo tanto, en las familias con PAF que presentan HCEPR, prácticamente todos los individuos que heredan la enfermedad tienen HCEPR, que puede detectarse de una forma simple en edades jóvenes (120). Sin embargo, no se ha demostrado la validez de esta técnica diagnóstica como alternativa al estudio genético (120).

Una variante de la PAF es el síndrome de Gardner, caracterizado por la presencia de osteomas y tumores desmoides. Otra variante, asociada con tumores del SNC, es el síndrome de Turcot (142).

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de PAF se basa en la detección de más de 100 adenomas distribuidos a lo largo del colon. Está descrita una forma atenuada de la enfermedad, también causada por mutaciones del gen *APC*, caracterizada por la existencia de menor número de adenomas de colon (de 20 a 100), localizados más frecuentemente en el colon derecho, con menor penetrancia en cuanto al desarrollo de CCR, y que se manifiesta en edades más avanzadas que la forma clásica (aproximadamente 10 años más tarde) (146).

Por lo tanto, el diagnóstico clínico de PAF puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF (133). La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica (147).

Diagnóstico genético

La detección de mutaciones germinales en el gen *APC* ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de ésta (133). 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, que no puede participar en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100% (25).

Existe una correlación genotipo-fenotipo, de tal forma que la localización de la mutación en el gen *APC* condiciona el espectro clínico de la enfermedad (25). Así, la edad de presentación, la densidad de pólipos y la presencia de manifestaciones extracolónicas se correlacionan con la localización de la mutación. En la actualidad, se está investigando esta correlación, y todavía no hay datos que permitan establecer consecuencias en la práctica clínica habitual.

El análisis genético de *APC* está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada (133), y debe considerarse en cual-

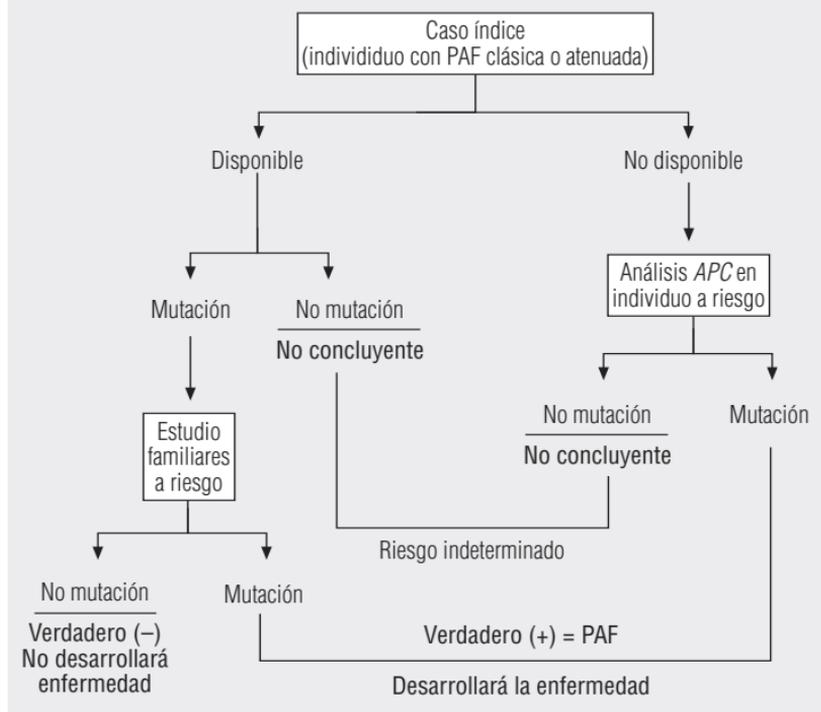
quier persona con diagnóstico clínico de PAF, especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad.

Existen múltiples métodos comercializados disponibles para el análisis del gen *APC* (secuenciación, análisis de ligamiento, prueba de la proteína truncada, CSGE, SSCP), todos ellos a partir de ADN leucocitario obtenido de sangre periférica (148). A pesar de que la secuenciación proporciona la máxima sensibilidad para la detección de mutaciones, la prueba de la proteína truncada es menos laboriosa y posee la ventaja de que selecciona aquellas mutaciones con potencial implicación patogénica, dirigiendo y facilitando el estudio genético posterior.

Recientemente, en un pequeño porcentaje de casos considerados PAF *de novo*, se ha detectado una mutación germinal del gen *MYH*. En estos casos, el patrón de herencia es autosómico recesivo, lo cual supone que para que se desarrolle la poliposis se requiere una mutación germinal en los dos alelos del gen (149).

Screening familiar de la PAF

El estudio genético en las familias con PAF se rige por los mismos principios que se han comentado en el CCHNP (133) (figura 5). Para que el estudio genético sea eficaz, es muy aconsejable contar con un caso índice (es decir, un sujeto de la familia en el que la enfermedad se haya desarrollado). La eficacia del estudio genético será máxima si en este caso índice se detecta la mutación causal. En este caso, el estudio de los familiares a riesgo permitirá discernir si este familiar va a desarrollar la enfermedad (si se detecta la misma mutación que en el caso índice) o si su riesgo es similar al de la población general (si no se detecta la mutación presente en el caso índice). En el caso de que no se cuente con el caso índice, los resultados del estudio genético son menos definitivos. En esta situación, si no se detecta la mutación en el sujeto estudiado, no se puede asumir que no está en riesgo. Por lo tanto, los sujetos con sospecha de cáncer hereditario en familias en las que no se disponga de un caso índice, deberán ser incluidos en un programa de cribado, independientemente de los resultados del estudio genético (véase figura 5).

FIGURA 5. Algoritmo para el análisis genético en la PAF

Se aconseja ofrecer el estudio genético a partir de los 10-12 años, ya que hacerlo en edades más precoces no supondría ningún cambio en la actitud médica y podría originar problemas psicosociales en el niño.

Seguimiento de pacientes pertenecientes a familias con PAF

Está indicado el cribado en todos los sujetos pertenecientes a familias con PAF en las que no ha sido posible detectar la mutación del gen *APC* y en aquellos casos en los que existe confirmación genética del síndrome. No es necesario este cribado en los sujetos pertenecientes a familias en las que se ha detectado una mutación germinal causante, y el estudio genético muestra que esta mutación no ha sido heredada por ellos.

Existen diversos estudios que demuestran la eficacia del cribado, en tanto que reduce la mortalidad por CCR en los miembros de

las familias con PAF en comparación con los que el diagnóstico del cáncer se efectúa en una fase sintomática (133, 147, 148).

Las recomendaciones actuales (141, 150) sobre el seguimiento de las familias con PAF se muestra en la tabla 21.

A los familiares a riesgo (individuos portadores de mutaciones y aquellos pertenecientes a familias con PAF en las que no ha sido posible identificar la mutación causal) debería ofrecérseles una endoscopia anual o bienal desde los 12-15 años hasta los 30-35 años, y posteriormente a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años (133, 141).

La decisión de a qué edad comenzar el cribado endoscópico se basa en el hecho de que un 1% de los pacientes con poliposis desarrolla cáncer antes de los 15 años. El 95% de los pacientes con

TABLA 21. Niveles de evidencia sobre el cribado de la poliposis adenomatosa familiar

Actuación	Nivel de evidencia
Cribado endoscópico. Colon	
— Sigmoidoscopia cada 1-2 años desde los 12-15 años (en individuos a riesgo o con riesgo indeterminado en función del estudio genético).	
— Si estudios negativos, sigmoidoscopia cada 3-5 años a partir de los 35 años.	
— Fin de cribado: 55 años (iguales medidas que la población general).	
— PAF atenuada: cribado por colonoscopia completa, desde los 18 hasta los 55 años.	3
Cribado endoscópico. Tracto digestivo superior	
— Gastroduodenoscopia (incluye uso de endoscopio de visión lateral) cada 1-3 años a partir de los 30-35 años.	
— Seguimiento según criterios de Spigelman.	
— Considerar cirugía o ampulectomía endoscópica en lesiones avanzadas pero benignas (estadio IV de Spigelman).	3
Seguimiento en los casos que desarrollan la enfermedad	
— El desarrollo de múltiples adenomas de colon es indicación de tratamiento quirúrgico (colectomía total con anastomosis ileo-rectal, o proctocolectomía con reservorio íleo-anal).	
— Si anastomosis colorrectal, considerar proctectomía en un segundo tiempo (45-50 años) por el riesgo alto de cáncer de recto.	3

PAF ha desarrollado adenomas a los 20 años (151). Por lo tanto, a partir de los 35 años, si todas las endoscopias previas han sido negativas en cuanto a la detección de adenomas, puede espaciarse el intervalo entre endoscopias y realizarlas cada 3-5 años hasta los 50-60 años; a partir de esta edad, si no se han detectado adenomas, las recomendaciones serían las mismas que para la población general.

En el caso de la PAF clásica, puesto que la expresión de la enfermedad es la existencia de adenomas múltiples en todo el colon, se acepta que el cribado se realice mediante sigmoidoscopia (133).

Si se sospecha una PAF atenuada (presencia de múltiples adenomas de colon, en número de 20 a 100, y desarrollo de CCR a edades más avanzadas), el cribado debe iniciarse alrededor de los 18 años y continuar hasta aproximadamente los 55 años. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa, debido a la tendencia a presentar pólipos exclusivamente en el colon derecho (30).

Tratamiento quirúrgico en los sujetos con PAF

En los sujetos en los que se desarrolla la enfermedad (detección de múltiples adenomas en colon) está indicada la colectomía profiláctica. Ésta supone una colectomía con anastomosis íleo-rectal o íleo-anal en los individuos con PAF (152), pero el riesgo relativo de muerte sigue siendo 3,35 veces superior que en la población general (153). La mayoría de las muertes postcolectomía (55%) son debidas a neoplasias (tracto digestivo superior, cáncer de recto en casos de anastomosis íleo-rectal), y un 10% adicional de muertes son debidas a tumores desmoides.

Seguimiento del tracto digestivo superior

Se aconseja realizar gastroscopia para detectar adenomas en tracto digestivo superior a intervalos de 1 a 3 años a partir de los 30-35 años, o desde el momento en el que se detectan adenomas de colon; sin embargo, hay pocos datos científicos que avalen la decisión de a qué edad comenzar la vigilancia o la frecuencia con que las revisiones endoscópicas deberían realizarse. Los endoscopios

de visión lateral ofrecen una mayor precisión en la obtención de biopsias de la región periampular respecto a los de visión frontal.

La mayoría de los adenomas avanzados en duodeno se desarrollan a partir de los 40 años (154). Si se indica una colectomía debe realizarse una gastroscopia previa para determinar la existencia de adenomas que pudieran ser tratados en el mismo tiempo quirúrgico. En la actualidad, no existen datos publicados que demuestren una reducción en la mortalidad por cáncer duodenal como consecuencia de la vigilancia endoscópica.

Para identificar los sujetos con mayor riesgo de presentar adenocarcinoma duodenal puede utilizarse la clasificación de Spigelman (tabla 22) (155, 156). Esta clasificación también puede usarse para determinar los intervalos entre endoscopias, realizándose cada 2-3 años para los estadios 0 a II, y cada 6-12 meses para los estadios III y IV (154). En un estudio de 106 individuos con PAF y adenomas duodenales con un intervalo medio entre las endoscopias de 46 meses, sólo se detectó una evolución en el estadio de estas lesiones en un 9% de los casos (157).

Un estudio del hospital de San Marcos ha publicado datos de 114 sujetos seguidos durante 10 años. Seis casos (edad media 64 años) desarrollaron adenocarcinoma duodenal, y 4 de ellos ya presentaban al principio un estadio IV de Spigelman (158). Estos datos

TABLA 22. Clasificación de Spigelman de los adenomas ampulares en la PAF

	Grados de enfermedad. Puntuación		
	1	2	3
Número de pólipos	1-4	5-20	> 20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	> 10
Histología	Tubular/hiperplásico	Túbulo-veloso	Veloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

Estadio 0 = 0 puntos; Estadio I = 1-4 puntos; Estadio II = 5-6 puntos; Estadio III = 7-8 puntos; Estadio IV = 9-12 puntos.

hacen que se aconseje valorar la resección (ampulectomía endoscópica o quirúrgica) en los casos con lesiones avanzadas pero benignas (estadio IV de Spigelman). La mortalidad por enfermedad metastática es alta (46%) en los pacientes intervenidos por adenocarcinoma duodenal, por lo que se recomienda indicar tratamiento quirúrgico antes de que se desarrolle el cáncer invasivo, y realizar posteriormente un seguimiento estrecho para detectar recidivas (159).

Seguimiento de otras lesiones extraintestinales

Los tumores desmoides son lesiones de crecimiento lento, localmente agresivos pero que no metastatizan. Se originan habitualmente en la pared abdominal y el mesenterio. Se desconoce la fisiopatología de estos tumores, aunque es habitual hallar el antecedente de cirugía abdominal previa e historia familiar de éstos.

Existen otras neoplasias extraintestinales asociadas a la PAF. Dada su baja incidencia y el reducido rendimiento del cribado específico, éste no está justificado. Algunos grupos sugieren la conveniencia de un examen anual o bienal del tiroides mediante ecografía (133).

Colectomía profiláctica y seguimiento

La mortalidad peroperatoria es baja en la actualidad. La elección entre anastomosis íleo-rectal o proctocolectomía con reservorio íleo-anal depende de la existencia y número de adenomas en recto, aunque cada vez más autores consideran que es la proctocolectomía total el tratamiento de elección (120).

Los pacientes con PAF tratados quirúrgicamente presentan riesgo de desarrollar nuevos adenomas (12-29%), tanto a nivel del remanente rectal en los tratados mediante colectomía como en el reservorio ileal en los tratados mediante proctocolectomía (141). Por este motivo, y a pesar de que no existen estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia endoscópica en pacientes con PAF intervenidos quirúrgicamente, se aconseja efectuar una exploración endoscópica del recto o del reservorio de manera periódica.

Teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia de adenomas es mayor en los pacientes en los que se ha preservado el recto, la

periodicidad de las exploraciones será de 6 a 12 meses en esta situación, mientras que se podrá espaciar a 3-5 años en los pacientes portadores de un reservorio (133). Si se detectan pólipos, está indicada la resección endoscópica.

El momento en el que indicar la colectomía debe individualizarse; el cáncer es muy raro que se desarrolle antes de los 20 años, por lo que generalmente se indica la cirugía hacia esta edad. Si se realiza anastomosis íleo-rectal, está indicada la revisión endoscópica anual del remanente rectal hasta que se realice una proctectomía con reservorio íleo-anal. Algunos autores recomiendan esta cirugía a la edad de 45-50 años, debido al riesgo creciente documentado de cáncer de recto (160, 161), y en edades más jóvenes si no se logra una vigilancia adecuada de los adenomas rectales o si se desarrolla cáncer de recto.

Quimiopprofilaxis

Como complemento al seguimiento endoscópico, se ha estudiado la efectividad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y de los inhibidores selectivos de la COX-2. En algunos estudios se ha mostrado una disminución del número y el tamaño de los adenomas de colon en sujetos con PAF tratados con estos fármacos, aunque su efectividad parece estar relacionada más con un enlentecimiento de la progresión de los adenomas que con una prevención real de su desarrollo, por lo que no es probable que pueda utilizarse la quimiopprofilaxis como alternativa al tratamiento quirúrgico (120).

SEGUIMIENTO DE SUJETOS

CON ADENOMAS DE COLON

Los pacientes en los que se han extirpado por completo todos los adenomas encontrados en una sigmoidoscopia tienen un riesgo de CCR multiplicado por dos, pero no tienen incrementado el riesgo de cáncer de recto (18). El riesgo residual tras la extirpación de adenomas mediante colonoscopia completa no se conoce en la actualidad, incluso es posible que la mayoría de los pacientes tengan un riesgo muy bajo tras una colonoscopia inicial en la que se hayan extirpado todas las lesiones encontradas (162).

El fundamento teórico que justifica la vigilancia mediante colonoscopia de los sujetos con adenomas de colon se basa en estudios que han mostrado una alta proporción de casos con adenomas en el seguimiento (30-50%) (163, 164). Sin embargo, el objetivo del seguimiento es la prevención del CCR más que la detección de pequeños adenomas, muchos de los cuales no llegarán a malignizarse. Puesto que los adenomas avanzados (mayores o iguales a 1 cm, con componente vellosos o con displasia grave) tienen un riesgo muy superior de malignización (165), el objetivo del *screening* es detectar estos pólipos antes de que se hagan invasivos. La efectividad y el coste-efectividad de la vigilancia de los pacientes con adenomas requiere establecer un equilibrio entre conseguir el efecto protector que supone extirpar los adenomas de colon y maximizar los intervalos entre exploraciones, de forma que los pacientes reciban la mejor atención y se utilicen los recursos apropiados (64). Algunos estudios indican que la colonoscopia se utiliza en exceso en la actualidad en el seguimiento de los pacientes con adenomas (166).

El National Polyp Study americano realizó una comparación aleatorizada de diferentes intervalos de seguimiento en 1.418 pacientes con algún adenoma extirpado en la colonoscopia basal. En este estudio, la tasa de detección de adenomas avanzados o cáncer fue del 3%, tanto si se habían sometido a una como si se les habían realizado 2 colonoscopias en el plazo de 3 años (163). En el estudio escandinavo de pólipos se mostró que la inciden-

cia de adenomas avanzados era mayor en sujetos evaluados a los 4 años con respecto a los vigilados a los 2 años (8,6% *versus* 5,2%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (164).

Estos resultados sugieren que la primera colonoscopia de seguimiento puede realizarse con seguridad a los 3 años de la exploración basal en la mayoría de los pacientes, excepto aquellos que pertenezcan a grupos de riesgo muy alto o muy bajo (162).

Estratificación del riesgo de desarrollar adenomas avanzados

El rendimiento global de la colonoscopia en el seguimiento de los pacientes con adenomas es bajo (aproximadamente 314 colonoscopias por cada CCR detectado) (167). Por este motivo, se intenta estratificar a los pacientes con adenomas en función de su riesgo de desarrollar adenomas avanzados metacrónicos, de modo que sean aquellos con mayor riesgo los que sean sometidos a un seguimiento más intensivo. Diversos estudios han mostrado que el riesgo de desarrollar adenomas avanzados o cánceres está en relación con las características de los adenomas extirpados, y que, por lo tanto, las colonoscopias de seguimiento podrían realizarse en diferentes intervalos de tiempo según este riesgo.

Grupo de bajo riesgo

Varios estudios han identificado un grupo de bajo riesgo, correspondiente a sujetos con 1 ó 2 adenomas inferiores a 1 cm, en los que sería suficiente realizar un control endoscópico a los 5 años (168, 169). Los diversos estudios muestran resultados discordantes con respecto a la importancia de la histología como predictora de riesgo. Por otro lado, la clasificación histológica de los adenomas es subjetiva y la reproductibilidad es baja.

Los estudios disponibles sugieren que el beneficio comparado con los riesgos de la colonoscopia parece ser pequeño en sujetos con sólo 1 ó 2 adenomas pequeños en el colon, y, por lo tanto, la colonoscopia de seguimiento, en caso de llevarse a cabo, podría demorarse hasta 5 años (162).

Grupo de alto riesgo

Existen evidencias de que los pacientes con 3 o más adenomas tienen un riesgo alto de desarrollar adenomas avanzados y cáncer, especialmente si uno de los adenomas es grande (≥ 10 mm).

En el National Polyp Study (163), el 9% de los pacientes con 3 ó más adenomas y el 5% de aquellos con un adenoma grande en la endoscopia basal desarrollaron algún adenoma avanzado durante el seguimiento, comparado con el 1% entre los sujetos con un solo adenoma basal. Un análisis del registro de adenomas de la Cleveland Clinic Foundation (168) mostró que, comparado con los sujetos con 1 ó 2 adenomas pequeños, el riesgo de desarrollar adenomas avanzados o cáncer en el seguimiento se multiplica por 5 para los casos con múltiples adenomas pequeños en la endoscopia basal y por 10 si se han extirpado múltiples adenomas, uno de los cuales es mayor de 1 cm. La alta tasa de recurrencia tras la extirpación de múltiples adenomas puede resultar, en parte, de que cuando hay muchos pólipos es más fácil que algunos pasen desapercibidos (69, 74).

Se han publicado 2 estudios que evalúan el riesgo a largo plazo de CCR tras la extirpación de pólipos grandes distales. El riesgo se multiplicó por 3 (comparado con el de la población general) en los pacientes con pólipos grandes (> 1 cm) y por 5 en los que presentaban pólipos grandes y múltiples (170). En el estudio del Hospital de San Marcos (18) el riesgo se incrementó 4 veces tras la extirpación de adenomas grandes o con componente veloso y 7 veces si, además, había múltiples adenomas.

Estos datos sugieren que está justificado realizar una colonoscopia de control a los 12 meses en los sujetos con múltiples adenomas pequeños o varios adenomas, siendo alguno de ellos mayor o igual a 10 mm (162).

En base a todo lo descrito hasta ahora, algunos autores han establecido las recomendaciones de vigilancia endoscópica que se muestran en la tabla 1.

Significado de una colonoscopia de seguimiento negativa

En pacientes con historia de adenomas, una colonoscopia negativa durante el seguimiento se asocia con una menor incidencia de adenomas en la colonoscopia siguiente (171).

TABLA 1. Resumen de los niveles de evidencia sobre el seguimiento de los sujetos con adenomas**A. Recomendaciones según el tamaño y el número de adenomas en la colonoscopia basal**

Recomendación	Nivel de evidencia
Riesgo de cáncer o adenomas avanzados Puede estratificarse según los hallazgos de la colonoscopia basal y según los hallazgos de las siguientes colonoscopias	1b
Riesgo bajo: 1-2 adenomas < 10 mm No seguimiento o control a los 5 años hasta que una colonoscopia sea negativa	5
Riesgo intermedio: 3-4 adenomas pequeños o 1 ≥ 10 mm Control a los 3 años hasta 2 colonoscopias consecutivas negativas	5
Riesgo alto: ≥ 5 adenomas o ≥ 3 adenomas, uno ≥ 10 mm Control inicial a los 12 meses y después según hallazgos	5

Tomado de Atkin y Saunders (163).

B. Recomendaciones sobre el seguimiento de adenomas de colon según otras sociedades médicas (64)

Sociedad	Intervalo (años)	Nivel de evidencia
ACG		
1-2 adenomas < 1 cm y sin AF de CCR	5	
> 2 adenomas / > 1 cm/velosos/displasia grave o AF de CCR	3	5
Colonoscopia negativa en el seguimiento	5	
AGA		
1-2 adenomas < 1 cm	5	
> 2 adenomas / > 1 cm/velosos o displasia grave	3	
Colonoscopia negativa en el seguimiento	5	5
ACS		
1 adenoma < 1 cm	3-6	
Colonoscopia negativa en el seguimiento	*	
1 adenoma > 1 cm / ≥ 2 adenomas/velosos/displasia grave	3	5
Colonoscopia negativa en el seguimiento	3	
Segunda colonoscopia negativa en el seguimiento	*	

ACG: American College of Gastroenterology; ACS: American Cancer Society; AGA: American Gastroenterological Association.

* Recomendaciones iguales a la población con riesgo estándar.

Ningún estudio ha aportado evidencia con respecto al grado de protección de una sola colonoscopia negativa en sujetos de «alto riesgo» en la colonoscopia basal. Un estudio mostró que una primera colonoscopia negativa en el seguimiento de sujetos con múltiples adenomas no excluye el desarrollo de adenomas en el seguimiento posterior (172). Por lo tanto, mientras no se disponga de otros datos, puede asumirse que en los pacientes de riesgo alto este riesgo persiste a pesar de que no se detecten lesiones en la primera colonoscopia de control.

Estos datos sugieren que una colonoscopia de seguimiento negativa puede ser suficiente en sujetos de bajo riesgo, pero que se requieren al menos dos colonoscopias negativas para que los pacientes con riesgo alto pasen a continuar el cribado como en la población general (162).

¿Cuándo se finaliza la vigilancia en un programa de cribado?

En general, se considera que el punto de corte para considerar finalizado un programa de cribado del CCR es 75 años, en base a que la esperanza de vida restante es probablemente inferior al tiempo que requieren los adenomas para desarrollarse y convertirse en cáncer invasivo. Este punto de corte se puede modificar en función de los deseos del paciente, el grupo de riesgo al que pertenezca y la existencia de otras enfermedades asociadas (162).

Efecto de la historia familiar de CCR en el seguimiento de pacientes con adenomas

Diversos estudios han mostrado que la prevalencia de adenomas en la colonoscopia basal de sujetos con antecedentes familiares de CCR es superior a la de la población general (60, 173).

No existen evidencias que aconsejen que las recomendaciones en el seguimiento de los adenomas sean diferentes en función de la historia familiar, a menos que se sospeche un síndrome hereditario relacionado con el CCR (162).

SEGUIMIENTO DE SUJETOS TRAS

EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CCR

Razones para hacer seguimiento en los pacientes tratados por CCR

1. Detección de problemas relacionados con la cirugía reciente (curación de la herida, problemas de estomas, problemas urinarios o disfunción sexual tras cirugía rectal).
2. Detección de recurrencias de la enfermedad en un estadio pre-sintomático que permita la curación de esta recurrencia.
3. Vigilancia de lesiones metacrónicas. Entre un 5 y un 10% de pacientes desarrollarán un cáncer metacrónico.
4. Aportar apoyo psicológico al paciente con cáncer.

Un programa de seguimiento de pacientes con CCR incluye visitas médicas ambulatorias, evaluación clínica, hematológica, radiológica y vigilancia endoscópica. Estas medidas se pueden combinar de múltiples formas, lo que supone una gran variabilidad de actuaciones en la práctica habitual (174).

El papel inicial de la colonoscopia es detectar todas las posibles lesiones sincrónicas (adenomas o cánceres), por lo que se recomienda realizar esta exploración durante el estudio preoperatorio o en los primeros 6 meses tras la cirugía si la colonoscopia inicial no se pudo completar por tratarse de un cáncer obstructivo (175, 176).

Detección de recidivas de la enfermedad

El 80% de las recidivas tras la resección del CCR ocurren en los primeros 2 años tras la cirugía, por lo que tradicionalmente el seguimiento se ha realizado de forma más intensiva en este tiempo. A pesar de ello, se ha mostrado que el 78% de las recidivas locales y el 62% de las recidivas a distancia ya habían producido síntomas en el momento del diagnóstico, y algunos pacientes esperaban a su próxima cita médica antes de dar a conocer sus síntomas.

Incluso cuando se han establecido programas de seguimiento intensivo no se ha conseguido detectar un 50% de las recidivas asintomáticas (177). Aunque algunos estudios han demostrado que los pacientes en los que se detectan recidivas asintomáticas son los que más probablemente son sometidos a cirugía con intención curativa, no existen evidencias de que haya una mayor supervivencia en la mayoría de los casos. La proporción de pacientes en los que se detectan recidivas potencialmente curables es probablemente inferior al 1% (178). Estudios aleatorizados que han comparado distintos programas de seguimiento han concluido que la mayoría de las recidivas del CCR son extraluminales y, por lo tanto, es más probable que se detecten usando métodos no endoscópicos, como técnicas radiológicas o determinación de niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA). Un meta-análisis reciente que engloba estos estudios (179) encontró una tasa muy baja de recidivas en la anastomosis, detectables por colonoscopia (3,2%).

El papel del CEA es también incierto. Se esperan los resultados de un amplio estudio aleatorizado sobre la monitorización del CEA, iniciado en 1983, pero los resultados iniciales indican que la cirugía llevada a cabo como consecuencia de un incremento en el CEA no tiene efecto en la supervivencia a largo plazo de los pacientes (178).

Detección de cánceres metacrónicos

No existe evidencia de que el seguimiento mediante colonoscopia tenga un impacto significativo en la supervivencia tras la resección de un CCR. Sin embargo, los pacientes con CCR tienen mayor predisposición a desarrollar adenomas y otros CCR que la población general (178).

El riesgo de desarrollar un cáncer metacrónico está relacionado con la edad al diagnóstico del primer CCR (180). En un estudio de 6.579 sujetos seguidos con una media de 3,4 años tras la resección de un CCR, la tasa de incidencia estandarizada para un segundo cáncer fue de 1,5 (IC 96% = 1,2-1,8), y fue significativamente mayor en los pacientes más jóvenes (38,3-7,6-2,2 y 1,2 para pacientes de 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años y más de 60 años, respectivamente) (181).

TABLA 1. Recomendaciones sobre el seguimiento de pacientes con CCR

Año	ASCO 1999	NCCN 2002	ESMO 2002	AGA 2003
Valoración clínica	c/3-6 meses x 3 años y anual después	c/3 meses x 2 años y c/6 meses hasta 5 años	c/6 meses para cáncer distal; resto anual x 3 años	
PFH	No recomendado	No recomendado	No recomendado	
CEA	c/2-3 meses x 2 años para estadios II y III	c/3 meses x 2 años c/6 meses x 5 años para $\geq T2$	No recomendado	
Ecografía abdominal	No recomendado	No recomendado	Anual x 3 años	
TC abdominal	No recomendado	Sólo en situaciones especiales	No recomendado	
Colonoscopia	Pre-peri operatoria. Después, c/3-5 años	Si no pólipos al diagnóstico, c/3-5 años	Cada 5 años	1. ^a al año 2. ^a en 3 años Resto: c/5 años

ASCO: American Society of Clinical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; AGA: American Gastroenterological Association.

Las recomendaciones actuales de varias sociedades médicas (182) se muestran en la tabla 1.

El cáncer de recto representa un caso especial en la vigilancia post-resección, ya que tiene una mayor tasa de recurrencias locales. Estas recurrencias dependen, en gran medida, del tipo de técnica quirúrgica utilizada. La tasa de recurrencias locales es baja (< 10%) cuando se realiza escisión total del mesorrecto, y llega a ser del 2,4% cuando se administra quimio-radioterapia neoadyuvante (183). En la actualidad, se está estudiando el papel de la ecoendoscopia (USE) rectal en la evaluación rutinaria de las anastomosis. Algunos estudios han sugerido que la detección precoz de recurrencias locales de cáncer de recto mediante USE se asocia a una mejor supervivencia (184), y un grupo multidisciplinar ha sugerido la asocia-

ción de sigmoidoscopia y USE periódicas en el seguimiento de estos pacientes (185). Sin embargo, no existe ningún ECA que haya evaluado el papel de la USE en la supervivencia de los pacientes con recurrencias locales del cáncer de recto (64). Por otro lado, este seguimiento intensivo parece menos útil en los casos en los que se ha hecho un tratamiento completo con quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con escisión del mesorrecto, ya que, como se ha dicho, la tasa de recurrencias locales en estos casos es muy baja (64).

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin B. Colorectal cancer: population screening and surveillance. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, editors. Evidence-based gastroenterology and hepatology. 2nd edition. London: Blackwell; 2004.
2. Bellas B, Cierco P, González J, Martín N, Melús E, Alonso JM. Prevención del cáncer. Aten Primaria 2001; 28 (Supl 2): 52-71.
3. Boyle P, Veronesi U, Tubiana M, Alexander FE, Da Silva F, Denis LJ, et al. European School of Oncology. Advisory report to the European Commission for the «Europe Against Cancer Programme» European Code Against Cancer. Eur J Cancer 1995; 31A: 1395-405.
4. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3053-63.
5. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 342: 1960-8.
6. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hylind LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993; 328: 1313-6.
7. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342: 1946-52.
8. Sandler RS, Galanko JC, Murray SC, Helm JF, Woosley JT. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. Gastroenterology 1998; 114: 441-7.
9. Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med 1998; 129: 517-24.
10. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 437-46.
11. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999; 106: 574-82.

12. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 879-80.
13. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 2: Selected endocrine, metabolic and gastrointestinal diseases. *J Fam Pract* 1975; 2: 123-9.
14. López-Abente GPM, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. www.ce.isciii.es/cancer/salud-cancer-2003.pdf; 2003.
15. Llácer A. Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998. Centro Nacional de Epidemiología. www.cne.isciii.es/mortal/APVPcau8998.htm; 2002.
16. WHO-IARC. Worldwide cancer mortality statistics. International Agency for Research on Cancer. www.depdb.iarc.fr/who/mortality.asp; 2002.
17. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
18. 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.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
20. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.
21. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 21 (84): 1572-5.
22. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-10.
23. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414-20.

24. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-5.
25. Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: 11-23.
26. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1307-13.
27. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
28. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 891-904.
29. Martín J, González J. Estrategias de detección precoz de cáncer en España. *Rev Esp Salud Pública* 1991; 65: 281-5.
30. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
31. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 37-41.
32. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-77.
33. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint Position Statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians, and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746-8.
34. Smith RA, Von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
35. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001; 165: 206-8.

36. Smith RA, Cokkinides V, Von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 8-22.
37. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-41.
38. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. *JAMA* 2003; 289: 1297-302.
39. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 1288-96.
40. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 27-43.
41. Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de Práctica Clínica de Prevención del Carcinoma Colo-rectal. <http://www.guiasgastro.net>; 2004.
42. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1393-403.
43. Pignone M, P RM, Teutsch S, Berg AO, Lohr K. Screening for colorectal cancer in adults. Systematic Evidence Review. No. 7. Disponible en www.ahrq.gov/clinic/serfiles.htm
44. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
45. Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001; 175: 195-8.
46. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.
47. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.
48. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.

49. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
50. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Stewart ET, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992; 70 (5 Suppl): 1236-45.
51. Grossman S, Milos ML, Tekawa IS, Jewell NP. Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer: II. Past history of colorectal neoplasms. *Gastroenterology* 1989; 96: 299-306.
52. Tripp MR, Morgan TR, Sampliner RE, Kogan FJ, Protell RL, Earnest DL. Synchronous neoplasms in patients with diminutive colorectal adenomas. *Cancer* 1987; 60: 1599-603.
53. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1741-8.
54. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 455-62.
55. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300.
56. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of «once-only sigmoidoscopy»—SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1763-72.
57. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 1-6.
58. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Bresalier RS, Church T, Prorok P, et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003; 290: 41-8.
59. Doria-Rose VP, Levin TR, Selby JV, Newcomb PA, Richert-Boe KE, Weiss NS. The incidence of colorectal cancer following a negative screening sigmoidoscopy: implications for screening interval. *Gastroenterology* 2004; 127: 714-22.

60. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-8.
61. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-74.
62. Levin TR, Palitz A, Grossman S, Conell C, Finkler L, Ackerson L, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999; 281: 1611-7.
63. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 413-20.
64. Kahi CJ, Rex D. Screening and surveillance of colorectal cancer. In: Lightdale CJ, Kochman ML, Shah JN, editors. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 533-47.
65. Betes Ibañez M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC, et al. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59: 634-41.
66. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1311-8.
67. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 73-8.
68. Rex DK, Weddle RA, Lehman GA, Pound DC, O'Connor KW, Hawes RH, et al. Flexible sigmoidoscopy plus air contrast barium enema versus colonoscopy for suspected lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1990; 98: 855-61.
69. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1769-72.

70. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-4.
71. Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001; 120: 1657-65.
72. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2002; 122 (A480).
73. Betes M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2648-54.
74. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-8.
75. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, Nowak TV, McGill JM, Chiao GZ, et al. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 1996; 111: 1178-81.
76. Schoenfeld PS. Fecal DNA and other stool markers. ASGE Annual Postgraduate Course 2005. Course Syllabus; 2005. p. 95-7.
77. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1270-9.
78. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography *Ann Intern Med* 2005; 142: 635-50.
79. Laghi A, Lannaccone R, Panebianco V, Carbone L, Passariello R. Multislice CT colonography: technical developments. *Semin Ultrasound CT MR*. 2001; 22: 425-31.
80. Rogalla P, Meiri N, Ruckert JC, Hamm B. Colonography using multislice CT. *Eur J Radiol* 2000; 36: 81-5.
81. Lefere PA, Gryspeerdt SS, Dewyspelaere J, Baekelandt M, Van Holsbeeck BG. Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: initial results polyp detection and patient acceptance. *Radiology* 2002; 224: 393-403.

82. Bielen D, Thomeer M, Vanbeckevoort D, Kiss G, Maes F, Marchal G, et al. Dry preparation for virtual CT colonography with fecal tagging using water-soluble contrast medium: initial results. *Eur Radiol* 2003; 13: 453-8.
83. Ferrucci JT. Colon cancer screening with virtual colonoscopy: promise, polyps, politics. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 975-88.
84. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-200.
85. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781-5.
86. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96-104.
87. Provenzale D. Cost-effectiveness of screening the average-risk population for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 93-109.
88. Wagner J, Tunis S, Brown M, Ching A, Almeida R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. In: Young G, Rozen P, Levin B, editors. *Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer*. London: Saunders; 1996. p. 321-56.
89. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1954-61.
90. Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Ellis RP, Mitchell JB, Baine WB. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 799-810.
91. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 573-84.
92. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001; 111: 593-601.
93. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic Picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 1925; 170: 220-8.

94. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
95. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, Hacoheh D, Kadish U, Ron E, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988; 94: 870-7.
96. Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, Beck GJ. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58: 1569-74.
97. Katzka I, Brody RS, Morris E, Katz S. Assessment of colorectal cancer risk in patients with ulcerative colitis: experience from a private practice. *Gastroenterology* 1983; 85: 22-9.
98. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.
99. Obrador A, Riera J. Cáncer y Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gasull, Gomollón, Obrador, Hinojosa, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Ergon; 2002. p. 335-49.
100. Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis—a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992; 102: 1877-80.
101. Loftus EV, Jr., Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 685-90.
102. Eaden J, Abrams K, Ekblom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
103. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-20.
104. Chambers WM, Warren BF, Jewell DP, Mortensen NJ. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Br J Surg* 2005; 92: 928-36.
105. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Jr., Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418-24.
106. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 1024-9.

107. 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.
108. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-6.
109. Duncan JL, Kyle J. Family incidence of carcinoma of the colon and rectum in north-east Scotland. *Gut* 1982; 23: 169-71.
110. Maire P, Morichau-Beauchant M, Drucker J, Barboteau MA, Barbier J, Matuchansky C. Familial occurrence of cancer of the colon and the rectum: results of a 3-year case-control survey. *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 22-7.
111. Ponz de Leon M, Antonioli A, Ascari A, Zanghieri G, Sacchetti C. Incidence and familial occurrence of colorectal cancer and polyps in a health-care district of northern Italy. *Cancer* 1987; 60: 2848-59.
112. Kune GA, Kune S, Watson LF. The Melbourne Colorectal Cancer Study. Characterization of patients with a family history of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 600-6.
113. Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988; 41: 513-7.
114. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, Garbett F, Murday VA, Bishop DT. Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 1162-6.
115. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
116. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7.
117. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900-5.
118. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-53.
119. Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 65-79.

120. Young Y, Terdiman JP. Endoscopic Management of Familial Colonic Neoplasia. In: Lightdale CJ, Kochman ML, Shah JN, editors. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 549-80.
121. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-71.
122. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
123. Mecklin JP, Jarvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 927-9.
124. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-3.
125. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1537-8.
126. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.
127. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
128. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-8.
129. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195-7.
130. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169-74.

131. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-32.
132. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560-70.
133. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
134. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.
135. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-60.
136. Syngal S, Fox EA, Li C, Dovidio M, Eng C, Kolodner RD, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *JAMA* 1999; 282: 247-53.
137. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
138. Vasen HF, Van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82: 1632-7.
139. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, 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.
140. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology* 2005; 128: 590-9.
141. Dunlop MG. 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.

142. Ahnen DJ, Axell L. Clinical features and diagnosis of FAP. www.uptodate.com 2005.
143. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-702.
144. Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85: 742-50.
145. Galle TS, Juel K, Bulow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808-12.
146. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427-33.
147. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52 (Suppl 2): ii19-22.
148. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1574-94.
149. Venesio T, Molatore S, Cattaneo F, Arrigoni A, Risio M, Ranzani GN. High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1681-5.
150. Bonis PA, Ahnen DJ. Screening strategies in patients and families with familial colon cancer syndromes. www.uptodate.com 2005.
151. Murday V, Slack J. Inherited disorders associated with colorectal cancer. *Cancer Surv* 1989; 8: 139-57.
152. Jarvinen HJ. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival. *Gut* 1992; 33: 357-60.
153. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1059-62.
154. Debinski HS, Spigelman AD, Hatfield A, Williams CB, Phillips RK. Upper intestinal surveillance in familial adenomatous polyposis. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1149-53.
155. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-5.

156. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493-8.
157. Penna C, Phillips RK, Tiret E, Spigelman AD. Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres. *Br J Surg* 1993; 80: 1027-9.
158. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-41.
159. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Jarvinen HJ, Bjork J, Berk T, Griffoen G, Vasen HF. Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 705-10.
160. Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg* 1992; 79: 1204-6.
161. De Cosse JJ, Bulow S, Neale K, Jarvinen H, Alm T, Hultcrantz R, et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79: 1372-5.
162. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V6-9.
163. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, 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.
164. Jorgensen 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.
165. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986; 38: 173-6.
166. Mysliwiec PA, Brown ML, Klabunde CN, Ransohoff DF. Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy. *Ann Intern Med* 2004; 141: 264-71.

167. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 353-65.
168. Noshirwani KC, Van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433-7.
169. Van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 13-8.
170. Lotfi AM, Spencer RJ, Ilstrup DM, Melton LJ. Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 337-43.
171. Blumberg D, Opelka FG, Hicks TC, Timmcke AE, Beck DE. Significance of a normal surveillance colonoscopy in patients with a history of adenomatous polyps. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1084-91.
172. Wegener M, Borsch G, Schmidt G. Colorectal adenomas. Distribution, incidence of malignant transformation, and rate of recurrence. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 383-7.
173. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with «sporadic» colorectal cancer: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115: 7-12.
174. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995; 273: 1837-41.
175. Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807-17.
176. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312.
177. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 280-6.
178. Scholefield JH, Steele RJ. Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V3-5.

179. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
180. Shureiqi I, Cooksley CD, Morris J, Soliman AS, Levin B, Lippman SM. Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1264-6.
181. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Re: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 529; author reply 30.
182. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 349-60.
183. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
184. Lohnert MS, Doniec JM, Henne-Bruns D. Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 483-91.
185. Tveit KM. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1006-7.

M550106

Patrocinado por:

