



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Cribado del cáncer colorrectal

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERehd, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cribado;
Prevención;
Cáncer colorrectal;
Adenoma colorrectal

Resumen El cáncer colorrectal es una de las neoplasias que más puede beneficiarse de medidas preventivas, en especial del cribado. Para ello se dispone de diversas estrategias coste-efectivas: la detección de sangre oculta en heces mediante pruebas químicas (guayaco) o inmunológicas, y la realización de pruebas endoscópicas como la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia. En el presente artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association, celebrado en San Diego en mayo de 2012, en relación con el cribado del cáncer colorrectal, haciendo especial hincapié en su efectividad, por lo que respecta a la reducción de la incidencia y/o la mortalidad asociada a esta neoplasia.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Screening;
Prevention;
Colorectal cancer;
Colorectal adenoma

Colorectal cancer screening

Abstract Colorectal cancer is one of the neoplasms most suitable for preventive measures, especially screening. Several cost-effective screening strategies are available: detection of fecal occult bleeding through chemical (guaiac tests) or immunological tests and endoscopic procedures such as flexible sigmoidoscopy or colonoscopy. This article reviews the most important studies on colorectal cancer screening presented at the annual congress of the American Gastroenterological Association, held in San Diego in May 2012, with special emphasis on its effectiveness in reducing the incidence and/or mortality associated with this neoplasm.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) constituye la neoplasia más frecuente en los países desarrollados. Además, a pesar de los importantes avances en su tratamiento, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer¹. La mayoría de los tumores son esporádicos (70-80%), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea síndromes polipósicos (1%), síndrome de Lynch (2-5%) o CCR asociado al gen *MYH* (1%). Además, en un 20-25% adicional de casos existe una agregación familiar de esta neoplasia (CCR familiar), sin que se haya identificado hasta la fecha un componente hereditario bien establecido².

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente una vez éste ya se ha presentado (prevención terciaria)³. La prevención secundaria se basa, fundamentalmente, en las estrategias de cribado o *screening*, y tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral. Por otro lado, desde un punto de vista práctico, la probabilidad individual de padecer CCR se divide en riesgo medio, que corresponde a sujetos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales, y riesgo alto, que corresponde a los sujetos con antecedentes personales y/o familiares de adenomas o CCR³. El presente artículo de revisión se centrará exclusivamente en el cribado en población de riesgo medio.

Las técnicas de cribado del CCR deben cumplir las siguientes características: a) ser sensibles para la detección de adenomas y CCR; b) ser específicas para evitar los resultados falsos positivos; c) ser aceptadas por la población en cuanto a seguridad, confort y accesibilidad; d) deben tener en cuenta la historia natural de la neoplasia, y e) deben ser coste-efectivas. En la actualidad, las estrategias que cumplen estos requisitos y, por tanto, están recomendadas para el cribado de esta neoplasia son las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH) y las exploraciones endoscópicas, como la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia. A continuación se revisan las comunicaciones más relevantes referentes a cada una de estas estrategias presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association (AGA), celebrado en San Diego en mayo de 2012.

Detección de sangre oculta en heces

Hay diversos métodos para la detección de SOH. De todos ellos, el más clásico es la prueba del guayaco (SOHg), la cual se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Esta prueba realizada con periodicidad anual o bienal ha sido evaluada en 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los cuales muestran de forma constante una reducción de la mortalidad por CCR, estimada en el 16% (riesgo relativo [RR]: 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-0,90) en una revisión sistemática Cochrane⁴. Además, uno de los ensayos mencionados ha mostrado también una reducción del 20% en la incidencia de esta neoplasia cuando

la detección de SOH se realiza anualmente (RR: 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90) y del 17% cuando la periodicidad es bienal (RR: 0,83; IC del 95%, 0,73-0,94)⁵.

En los últimos años han aparecido métodos inmunológicos de detección de SOH basados en la determinación de la globina humana mediante anticuerpos específicos (SOHi). Este tipo de prueba presenta varias ventajas con relación al método del guayaco: posee mayor sensibilidad, requiere sólo una muestra de heces y no es necesario efectuar ninguna restricción dietética, lo que comporta una mayor aceptación por parte de la población³. Hasta la fecha, no se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de SOHi en términos de incidencia o mortalidad, aunque sí en relación con resultados intermedios (tasa de detección de neoplasia colorrectal). Un estudio que compara la prueba de detección de SOHg (Hemoccult II®) con la de SOHi (OC-Sensor®) en 20.623 individuos de 50-75 años de edad muestra que esta última es significativamente más eficaz que la primera para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor⁶. En él, la participación y el cumplimiento con la prueba de SOHi fueron superiores (incremento del 12,7%) a los obtenidos con la de SOHg⁶. En este mismo sentido, la revisión sistemática de la US Preventive Services Task Force concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba de SOHg (25-38%), aunque menos específica (el 91-98% frente al 98-99%, respectivamente)⁷.

Como se ha señalado, el efecto beneficioso de las pruebas de detección de SOH ha sido demostrado en ECA. Sin embargo hay poca información con relación a si este efecto se mantiene en la práctica rutinaria de los programas de cribado poblacional. En este sentido, no se dispone aún de datos que evalúen su repercusión en la mortalidad por CCR, pero en la reunión de San Diego se presentaron resultados referentes al impacto del cribado mediante prueba de SOH en la detección de CCR en fases iniciales de su desarrollo, como marcador subrogado de mortalidad. En un primer estudio, correspondiente al programa de cribado de Australia⁸, se evaluó el efecto de la prueba inmunológica, mientras que en el segundo, referente al programa de cribado de Ontario (Canadá)⁹, la prueba evaluada fue la química.

El programa australiano se inició en el año 2003 como un piloto y se extendió a la totalidad del país en el año 2006⁸. Va dirigido a individuos de 55-75 años de edad y se realiza mediante detección de SOHi. Con el fin de evaluar su impacto en la detección precoz del CCR se analizaron todos los casos registrados en el South Australian Cancer Registry durante el período 2003-2008 y se cruzaron con los datos del programa de cribado, asumiendo que el tumor era detectado en el seno de éste si el diagnóstico se establecía durante el primer año tras su eventual participación en el programa. Asimismo se reanalizaron los datos para el subgrupo de individuos en los que se había obtenido un resultado positivo en la prueba de detección de SOHi. Como puede observarse en la tabla 1, los sujetos que participaron en el programa de cribado presentaron una mayor proporción de tumores detectados en estadio A de Dukes y una menor proporción de CCR en estadio D de Dukes ($p < 0,001$). Esta diferencia aún fue mayor cuando se limitó el análisis a los sujetos con un resultado positivo en la prueba de SOHi (tabla 1)⁸.

Tabla 1 Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según estadio tumoral en función de su participación en el programa de cribado australiano⁸

Grupo	n	Estadio tumoral (Dukes), n (%)						p
		No disponible	No evaluable	A	B	C	D	
Invitados	221	9 (4,1)	15 (6,8)	77 (34,8)	48 (21,7)	60 (27,2)	12 (5,4)	< 0,001
Todos menos los invitados	3.283	222 (6,8)	222 (6,8)	631 (19,2)	943 (28,7)	860 (26,2)	405 (12,3)	
SOHi positivo	151	5 (3,3)	9 (6,0)	60 (39,7)	31 (20,5)	42 (27,8)	4 (2,7)	< 0,001
Todos menos los SOHi positivo	3.353	226 (6,7)	228 (6,8)	648 (19,3)	960 (28,6)	878 (26,2)	413 (12,3)	

SOHi: sangre oculta en heces inmunológica.

El segundo estudio hace referencia al programa de cribado poblacional de Ontario⁹. Dicho programa se inició en el año 2008, va dirigido a individuos de 56 a 74 años de edad y utiliza la prueba de detección de SOHg. Para el presente análisis del impacto en la detección precoz del CCR se analizaron todos los pacientes diagnosticados de CCR en el período 2007-2010 y se clasificaron en función de la realización de la prueba de cribado en los 5 años previos al diagnóstico del cáncer en 3 grupos mutuamente excluyentes: no cribado, cribado ocasional (una única determinación de SOHg) o cribado regular (2 o más determinaciones de SOHg). En el período de estudio se diagnosticaron 7.485 pacientes con CCR, de los cuales 1.525 (20%) correspondían a tumores en estadio D de Dukes. La proporción de pacientes diagnosticados en este estadio fue del 25, 17 y 12% en los grupos de no cribado, cribado ocasional y cribado regular, respectivamente. El análisis de regresión logística, ajustado por las características de los pacientes, demostró que los pacientes en los que se realizó la prueba de SOHg de forma regular presentaban, de manera estadísticamente significativa, una menor probabilidad de desarrollar CCR avanzado (*odds ratio* [OR]: 0,4; IC del 95%, 0,3-0,6; $p < 0,0001$). Esta diferencia también se observó, aunque de menor magnitud, entre aquellos en los que se había realizado dicha prueba de forma ocasional (OR: 0,6; IC del 95%, 0,5-0,7; $p < 0,0001$)⁹.

En resumen, los resultados de estos 2 estudios^{8,9} demuestran que el cribado mediante detección de SOHi o SOHg en el contexto de un programa institucional se asocia a un diagnóstico más precoz del CCR, de manera similar a lo observado en los ECA⁴. Ello sugiere que dichos programas muy probablemente se asociarán a la misma reducción de la mortalidad por CCR que han demostrado estos últimos⁴.

A pesar de la demostración del beneficio obtenido con los programas de cribado mediante detección de SOH, la relativamente reciente incorporación de las pruebas inmunológicas hace que haya numerosos aspectos aún desconocidos. En este sentido, la precisión diagnóstica de la prueba de detección de SOHi no ha sido bien establecida, dado que hay muy pocos estudios en los cuales se haya realizado sistemáticamente dicha prueba y la colonoscopia en un mismo individuo con el fin de establecer no tan sólo la sensibilidad, sino también la especificidad de la prueba. Esta aproximación ha sido la de un estudio gallego, realizado por el grupo de Vicent Hernández y Joaquín Cubiella¹⁰ en el contexto del proyecto ColonPrev¹¹. En este estudio anidado, a todos los

individuos a los que se les iba a realizar una colonoscopia se les solicitaba que realizaran 2 determinaciones de SOHi en los días previos a ésta. En cada individuo se cuantificó la primera muestra (FIT1) y el valor más alto de las 2 (FITmax), y sus resultados se correlacionaron con los hallazgos endoscópicos, más concretamente con la detección de CCR o neoplasia colorrectal significativa (CCR o adenoma de alto riesgo, definido este último como adenoma avanzado -mayor de 10 mm, presencia de componente vellosa o displasia de alto grado- o 3 o más adenomas). En este estudio se incluyeron 769 sujetos, siendo 5 de ellos (0,7%) diagnosticados de CCR y 123 (16%) de neoplasia colorrectal significativa. La tabla 2 muestra la precisión diagnóstica para su detección empleando como puntos de corte los valores obtenidos mediante curva ROC (115 ng/ml de *buffer* para FIT1 y 117 ng/ml de *buffer* para FITmax). El área bajo la curva para estas 2 aproximaciones fue de 0,97 y 0,95, respectivamente, para el diagnóstico de CCR, y de 0,69 y 0,72, respectivamente, para el de neoplasia colorrectal significativa. Como puede observarse, la prueba de SOHi tuvo una gran precisión para el diagnóstico de CCR, no beneficiándose de la realización de 2 determinaciones. No obstante, esta estrategia sí que permitió aumentar la sensibilidad de la prueba de SOHi para la detección de neoplasia colorrectal significativa a expensas de aumentar el número de colonoscopias¹⁰.

Otro aspecto poco conocido de la prueba de detección de SOHi es su comportamiento en rondas sucesivas. Este aspecto fue evaluado en el seno del programa de cribado de Irlanda, el cual emplea dicha prueba (punto de corte, 100 ng/ml) con periodicidad bienal en individuos de 50-75 años de edad y que actualmente se halla en segunda ronda¹². En dicho programa, la participación en primera ronda fue del 51% (5.063 sujetos de 9.993 invitados a participar), mientras que en la segunda fue del 56% (de ellos, el 23% eran nuevos respondedores, es decir, que no habían participado en la primera ronda). La positividad global de la prueba de SOHi fue del 9,7%, siendo menor en la segunda ronda (8,7%) que en la primera (10,1%), así como mayor en los nuevos respondedores en relación con los que ya habían participado en la primera ronda (el 12,5 frente al 7,4%, respectivamente; $p < 0,003$). Por otro lado, la tasa de detección de adenomas fue similar en los individuos con un resultado de SOHi positivo en primera o en segunda ronda (el 34 frente al 36%), así como el valor predictivo positivo

Tabla 2 Precisión diagnóstica de la prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) en relación con las lesiones identificadas en la colonoscopia¹⁰

Lesión	Prueba (punto de corte)	Individuos con SOHi positivo	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	NNC
CCR	FIT1 (115)	51/769 (6,6)	100	94	9,8	100	10,2
	FITmax (117)	78/769 (10,1)	100	90,5	6,4	100	15,6
Neoplasia significativa *	FIT1 (115)	51/769 (6,6)	26	97,1	62,8	87,3	1,6
	FITmax (117)	78/769 (10,1)	34,2	94,4	53,9	88,3	1,9

CCR: cáncer colorrectal; E: especificidad; FIT1: cuantificación (ng/ml de *buffer*) de la primera determinación de SOHi; FITmax: cuantificación (ng/ml de *buffer*) de la determinación de SOHi con un valor más elevado; NNC: número de individuos necesarios de cribar; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

* Neoplasia colorrectal significativa: CCR o adenoma de alto riesgo, definido este último como adenoma avanzado (> 10 mm, presencia de componente vellosa o displasia de alto grado) o 3 o más adenomas.

para cualquier neoplasia colorrectal (el 41 frente al 39%). No obstante, la tasa de detección de CCR fue significativamente menor en la segunda ronda (el 9,0 frente al 3,7%). Estos resultados demuestran el beneficio de detectar adenomas y CCR en la primera ronda, como lo refleja la disminución en la tasa de positividad en los sujetos que ya habían participado en la primera ronda del programa, así como un valor predictivo positivo estable en ambas rondas de cribado¹².

Sigmoidoscopia flexible

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa del intestino grueso hasta 60 cm del margen anal (recto, sigma y parte distal del colon descendente). Esta exploración se realiza previo lavado del colon con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación.

Existen 3 ECA que evalúan la utilidad de la sigmoidoscopia como estrategia de cribado. Los 2 estudios europeos -UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial¹³ e Italian SCORE Trial¹⁴- están dirigidos a evaluar la eficacia de una sigmoidoscopia única en personas de 55 a 64 años, con un total de 170.432 y 34.292 personas incluidas, mientras que el americano -PLCO Cancer Screening Trial- evalúa la eficacia de la sigmoidoscopia a intervalos de 3-5 años e incluye 154.000 personas de entre 55 y 74 años¹⁵.

En el año 2010, se publicaron los resultados de mortalidad del UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial tras 11 años de seguimiento¹³. En el análisis por intención de cribar, la incidencia de CCR fue significativamente menor en el grupo de sigmoidoscopia que en el grupo control, con una disminución de CCR en el colon izquierdo del 36%. En el análisis por protocolo, la incidencia fue un 33% menor de manera global y un 50% menor en relación con las lesiones del colon izquierdo. Además, la mortalidad por CCR se redujo en un 31% en el grupo de intervención en el análisis por intención de cribar, alcanzando el 43% en el grupo en el que se realizó la sigmoidoscopia. Estos resultados demuestran el efecto beneficioso de una sigmoidoscopia única, y que

dicho efecto se mantiene, como mínimo, durante un período de 10 años¹³.

Posteriormente, en el año 2011, se publicaron los resultados del estudio italiano SCORE¹⁴. Los resultados de este estudio demuestran una reducción de la incidencia de CCR en el grupo de sigmoidoscopia, así como una reducción de la incidencia y mortalidad relacionada con el CCR en los que efectivamente participaron en el cribado, de manera similar a lo que ocurre en el UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial¹³. No obstante, a diferencia de lo que ocurrió en éste, no se observaron diferencias en la mortalidad por CCR en el análisis por intención de cribado, posiblemente debido a un insuficiente período de seguimiento¹⁴.

En la sesión plenaria del congreso de la American Gastroenterological Association de este año se presentaron los resultados referentes al tercer estudio, PLCO Cancer Screening Trial, recientemente publicado¹⁶. En él, desde 1993 hasta 2001, se aleatorizaron 77.445 sujetos a cribado mediante sigmoidoscopia cada 3-5 años y 77.445 al grupo control (no intervención). Tras un seguimiento de 11,2 años, el 86% del grupo de intervención realizó, como mínimo, una sigmoidoscopia (el 51%, 2 o más), y en el 28,5% ésta fue positiva para pólipo o masa colorrectal distal, por lo que se indicó un examen completo del colon. Así, en el 21,9% de los sujetos del grupo de intervención se realizó una colonoscopia como consecuencia de la sigmoidoscopia de cribado. La incidencia de CCR fue de 11,9/10.000 personas-año en el grupo de sigmoidoscopia, comparado con 15,2/10.000 en el grupo control, lo que supuso una reducción del 21% (RR: 0,79; IC del 95%, 0,72-0,85; $p < 0,0001$). Por otro lado, la mortalidad por CCR fue de 2,9/10.000 personas-año en el grupo de sigmoidoscopia, comparado con 3,9/10.000 en el grupo control, lo que representó una reducción del 26% (RR: 0,74; IC del 95%, 0,63-0,87; $p = 0,0003$). Además, la reducción en la incidencia de CCR se observó tanto para las lesiones distales como proximales, mientras que la reducción de la mortalidad sólo se constató en relación con las lesiones situadas en recto y colon distal. Estos resultados confirman la utilidad de la sigmoidoscopia como estrategia de cribado¹⁶.

El beneficio real de la sigmoidoscopia, no obstante, es cuestionado por algunos autores que consideran que posee

una escasa eficacia para la detección de las lesiones proximales. Esta hipótesis es la que defiende el grupo de Paul Rozen de Israel, cuyos resultados fueron presentados en el congreso de este año y publicados recientemente¹⁷. En este estudio se evaluó la epidemiología del cáncer de recto y sigma en población judía a partir de los datos del Israel National Cancer Registry. Así, en el periodo 1980-2008 se observó un descenso en la proporción de tumores localizados en recto-sigma desde el 31,6% hasta el 29% en varones y el 26% en mujeres. Este descenso fue estadísticamente significativo en el subgrupo de individuos mayores de 75 años, tanto para los varones (24%) como para las mujeres (22%). Estos datos, indicativos de un cambio en la epidemiología del CCR consistente en un desplazamiento de la localización de los tumores hacia tramos más proximales, cuestionan la utilidad de la sigmoidoscopia, especialmente en individuos mayores y en mujeres¹⁷.

Colonoscopia

La colonoscopia es la única técnica que permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto, y es la prueba más sensible y específica de todas las estrategias de cribado. Por ello, diversos autores han apoyado su utilización en el cribado del CCR en población de riesgo medio y alto. En este sentido, aunque no se dispone de ECA que evalúen su eficacia en términos de reducción de la mortalidad, diversos estudios apoyan la colonoscopia de forma indirecta, habiendo demostrado que esta prueba no sólo favorece la detección del CCR en fases iniciales, sino que también permite reducir la incidencia de CCR a partir de la identificación y resección de los pólipos.

A pesar de lo mencionado anteriormente, hay poca información referente al impacto a largo plazo de la resección de adenomas. Una comunicación presentada en la reunión de San Diego abordó este aspecto mediante un estudio de cohortes prospectivo, en el que se incluyeron 72.844 mujeres seguidas durante 26 años en el seno del Nurses' Health Study y 33.025 varones seguidos durante 20 años en el contexto del Health Professionals Follow-up Study¹⁸. Este estudio demostró que, comparado con los sujetos a los que nunca se les había realizado un examen endoscópico colorrectal, el riesgo de desarrollar un CCR fue menor en los individuos con una colonoscopia previa negativa (*hazard ratio* [HR]: 0,45; IC del 95%, 0,37-0,55), con una sigmoidoscopia previa negativa (HR: 0,69; IC del 95%, 0,60-0,79) o tras la polipectomía de un adenoma (HR: 0,64; IC del 95%, 0,47-0,89). La reducción del riesgo tras una colonoscopia negativa fue más evidente para las lesiones distales (HR: 0,26; IC del 95%, 0,20-0,44) que para las proximales (HR: 0,66; IC del 95%, 0,53-0,84), y este efecto se mantuvo por un período superior a 10 años. No obstante, en los sujetos con antecedentes familiares de CCR, la reducción del riesgo de cáncer tras una colonoscopia negativa no alcanzó este período (HR: 0,95; IC del 95%, 0,53-1,71), lo que sugiere la necesidad de reducir el intervalo entre exploraciones en este subgrupo de individuos de alto riesgo¹⁸.

Por último, uno de los aspectos menos evaluado es la comparación directa entre las distintas pruebas de cribado. Recientemente, el Grupo de Oncología de la Asociación Es-

pañola de Gastroenterología ha publicado los resultados basales del estudio ColonPrev, en el que se compara la colonoscopia y la prueba de detección de SOHi en relación con la disminución de la mortalidad por CCR a 10 años¹¹. En la reunión de San Diego se presentaron los resultados de un estudio similar, The National Colonoscopy Study, cuyo objetivo fundamental fue comparar la tasa de participación/adherencia al cribado mediante colonoscopia o prueba de detección de SOHg (3 primeras rondas)¹⁹. En él se incluyeron 3.536 sujetos de 50-69 años de edad y se observó que la participación en el grupo de colonoscopia fue del 86%, mientras que la adherencia a la prueba de detección de SOHg fue del 41% (RR: 2,1; IC del 95%, 2,0-2,2; $p < 0,0001$). Además, el 22% de los sujetos de este último grupo solicitaron la realización de una colonoscopia¹⁹. Estos resultados, totalmente opuestos a los obtenidos en el estudio ColonPrev¹¹, sugieren que la colonoscopia podría ser más eficaz en la reducción de la mortalidad por CCR en comparación con la prueba de detección de SOHg dada su mayor aceptación por parte de la población.

En resumen, las comunicaciones presentadas en la edición 2012 del congreso de la American Gastroenterological Association confirman una implantación cada vez mayor de las distintas estrategias de cribado del CCR en la mayoría de países occidentales. Además, la calidad de los estudios reportados ha permitido esclarecer algunos de los aspectos más controvertidos o desconocidos de dichas estrategias, lo que favorecerá la racionalización de los programas de cribado de ámbito poblacional.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-19273) y Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009 SGR 849). CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Sci Publ; 2007.
2. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology*. 2009;137:404-9.
3. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort J, Amador F, Andreu M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;717.e1-58.
4. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001216.
5. 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.

6. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90.
7. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-58.
8. Cole SR, Lane JM, Tucker GR, Fraser RJ, Young GP. Cancer downstaging as a consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program. *Gastroenterology*. 2012;142:S83.
9. James PD, Rabeneck L, Yun L, Paszat L, Baxter NN, Govindarajan A, et al. Regular screening with FOBT is associated with detection of colorectal cancer at an earlier stage: a population-based study. *Gastroenterology*. 2012;142:S156.
10. Hernández V, Cubiella J, González-Mao C, Rodríguez Bal, Cid L, Castro I, et al. Fecal immunochemical test accuracy for colorectal cancer and significant neoplasia detection in average-risk population. *Gastroenterology*. 2012;142:S768.
11. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.
12. Leen R, Lee CS, McNamara D. Reduction in sequential FIT positivity and cancer detection rates in the Tallaght-Trinity College Colorectal Cancer Screening Programme over time. *Gastroenterology*. 2012;142:S156.
13. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
14. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1310-22.
15. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:989-97.
16. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-57.
17. Rozen P, Liphshitz I, Barchana M. Changing epidemiology of colorectal cancer makes screening sigmoidoscopy less useful for identifying carriers of colorectal neoplasms. *Dig Dis Sci*. 2012. [Epub ahead of print].
18. Nishihara R, Lochhead P, Wu K, Morikawa T, Fuchs CS, Giovannucci E, et al. Long-term risk of colorectal cancer after lower endoscopy and polypectomy. *Gastroenterology*. 2012;142:S111.
19. Zuber AG, Winawer SJ, Mills GM, Church TR, Feld AD, Allen JI, et al. Adherence to screening in a randomized controlled trial of a one-time screening colonoscopy versus program of annual fecal occult blood test (gFOBT): implications of lower gFOBT adherence to screening on colorectal cancer mortality reduction. *Gastroenterology*. 2012;142:S82-3.