

Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal

A. Castells^a, M. Marzo^b, B. Bellas^c, F.J. Amador^d, Á. Lanás^e, J.J. Mascort^f, J. Ferrándiz^g, P. Alonso^b, V. Piñol^h, M. Fernández^h, X. Bonfill^b, JM. Piqué^a.

^aHospital Clínic, Barcelona. ^bCentro Cochrane Iberoamericano, Barcelona. ^cHospital Universitario de Canarias, Tenerife. ^dCentro de Salud Los Ángeles, Madrid. ^eHospital Clínico Zaragoza, ^fABS La Florida Sud del ICS, L'Hospitalet de Llobregat. ^gAtención Primaria Área 11, Instituto Madrileño de la Salud y ^hCentro Documental del ICS, Barcelona.

1. Introducción

1.1. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. En la actualidad, constituye la segunda neoplasia tanto en varones como en mujeres, tras el cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. Cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de muerte por cáncer.

En los últimos años hemos asistido a un avance muy significativo en el conocimiento de los mecanismos que participan en el desarrollo y progresión del CCR. Este avance abarca desde la identificación de diversos factores genéticos o moleculares implicados en la fisiopatología de esta neoplasia hasta la caracterización de múltiples aspectos epidemiológicos involucrados en su génesis. En concreto, la identificación de los genes responsables de las formas hereditarias de CCR, la demostración del potencial premaligno del adenoma colorrectal y el establecimiento de la ciclooxigenasa 2 como diana terapéutica de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) han dado pie a diversas estrategias preventivas que pueden contribuir decididamente a disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR. A pesar de que estos conocimientos se han adquirido de manera muy reciente, en la actualidad ya se dispone de suficiente evidencia científica para fundamentar la implementación de algunas de estas medidas en nuestro medio.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La elaboración de una guía de práctica clínica (GPC) de prevención del CCR se justifica, fundamentalmente, por la elevada incidencia y morbimortalidad de esta neoplasia en nuestro medio, y por el hecho que el CCR es una enfer-

medad que reúne todas las condiciones requeridas para considerarla susceptible de cribado.

A pesar de la existencia de diversas GPC sobre prevención de CCR en el ámbito internacional, en nuestro medio no se disponía de una GPC que abordase este aspecto en toda su amplitud, es decir, incluyendo la prevención primaria, secundaria y terciaria de esta neoplasia, tanto en población de riesgo medio como de riesgo elevado. Por tanto, el hecho que sea la primera GPC de prevención del CCR en España le proporciona un importante valor añadido.

En la actualidad, la implantación de medidas de prevención secundaria del CCR en nuestro medio es muy escasa, debido, fundamentalmente, a la ausencia de recomendaciones específicas. Esta GPC pretende actualizar y sintetizar la abundante información disponible y establecer unas recomendaciones que se adapten al medio para el cual se proponen. No obstante, la implantación de esta GPC está condicionada por la aceptación de ésta por parte de los profesionales sanitarios implicados, las autoridades sanitarias y los propios usuarios.

La prevención del CCR constituye un campo de interés común a numerosas especialidades médicas, tanto de atención primaria (AP) como de atención especializada (AE) (gastroenterología, cirugía, oncología médica, oncología radioterápica y genética, entre otras). Este hecho también apoya la necesidad de disponer de un instrumento de trabajo común que permita aunar esfuerzos con el fin de favorecer la atención integral al paciente y economizar recursos sanitarios. En este sentido, la implementación de esta GPC debería propiciar una coordinación más adecuada entre los diferentes niveles asistenciales, reservando un papel fundamental para la AP. Así, desde este ámbito deben difundirse las medidas de prevención primaria y proponer el cribado en la población de riesgo medio. Por otra parte, aunque la atención a los pacientes con formas hereditarias de CCR debe corresponder a centros de refe-

rencia, la identificación de los posibles individuos afectados mediante la realización de una correcta historia familiar constituye una obligación del médico de AP. Por último, la vigilancia de pacientes que ya han desarrollado patología colorrectal posiblemente también pueda dejar de ser un terreno exclusivo de la AE y compartirse con la AP en función de la complejidad del manejo y las cargas de trabajo de las distintas áreas sanitarias. En definitiva, esta guía pretende homogeneizar los criterios de actuación entre los diferentes profesionales y crear un clima fluido de comunicación y de entendimiento entre ellos.

Por otra parte, tanto los pacientes con CCR y sus familiares, como los profesionales de la salud, los políticos, los gestores sanitarios, los servicios asistenciales y, en definitiva, la sociedad en general, deben tener acceso a instrumentos que permiten contrastar la calidad asistencial y su eficiencia. Este hecho también justifica la elaboración de una GPC basada en la evidencia disponible.

Por último, y no por ello menos importante, existe un amplio consenso en la necesidad de concienciar a la población general, a los profesionales y a las autoridades sanitarias de la importancia de la prevención del CCR. A ello también puede contribuir una GPC específica.

1.3. OBJETIVOS

La finalidad de esta GPC es generar unas recomendaciones para la prevención del CCR tanto en el ámbito de la AP como de la AE. Su objetivo principal es dar a conocer las medidas de prevención primaria, secundaria o terciaria de que se dispone en la actualidad con el fin de disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR en nuestro medio.

El ámbito de actuación de esta GPC abarca tanto la población de riesgo medio para el desarrollo de CCR (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales) como aquellos grupos de mayor riesgo, ya sea según las circunstancias personales (antecedente de adenomas colorrectales o enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) o familiares (antecedente de CCR, adenoma, poliposis adenomatosa familiar [PAF] o CCR hereditario no asociado a poliposis [CCHNP]). Así mismo, y a manera de recordatorio, se hace una breve referencia a los síntomas y signos que deben alertar acerca de la eventual presencia de un CCR. Esta GPC no aborda el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CCR.

Aspectos que trata esta guía

Esta guía hace recomendaciones sobre:

- Prevención primaria.
- Poblaciones de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal.
- Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio.
- Cribado en la poliposis adenomatosa familiar
- Cribado en el cáncer hereditario no asociado a poliposis.

- Cribado en el cáncer colorrectal familiar.
- Vigilancia en los adenomas colorrectales.
- Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las preguntas a las que quiere dar respuesta esta guía están especificadas al inicio del correspondiente capítulo.

1.4. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas en esta GPC se ha realizado una revisión sistemática de la literatura (véase *Anexo 1*) y se ha utilizado la metodología basada en la propuesta del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html#notes>). En el *Anexo 2* se presenta una adaptación de esta propuesta del grupo de trabajo del CCI (<http://www.cochrane.es>).

La elección de la propuesta de Oxford se justifica por la necesidad de tener en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica. En la mayoría de GPC se opta por señalar unos niveles de evidencia y recomendaciones que sólo tienen en cuenta los estudios sobre intervenciones terapéuticas. En el ámbito internacional las diversas instituciones que elaboran GPC están desarrollando una propuesta común (GRADE Working Group)¹. Nuestro grupo de trabajo se adaptará en un futuro a las alternativas de clasificación propuestas por este grupo de trabajo.

1.5. ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Esta GPC de prevención del CCR, publicada en marzo de 2004, será revisada en el año 2006 o con anterioridad, si existiera nueva evidencia científica disponible. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico consultable en la página web (www.guiasgastro.net).

2. Epidemiología

El CCR ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente esta neoplasia ocupa el primer lugar². Comparado con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad.

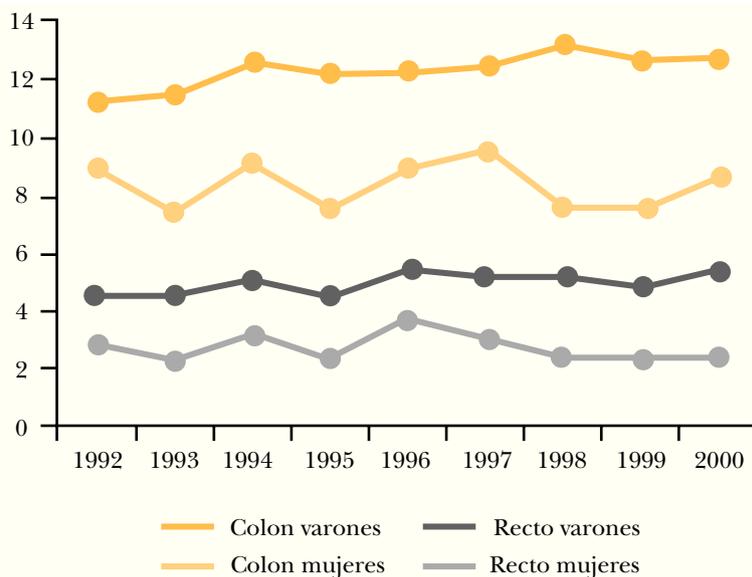
En España en el año 2000 se produjeron 5.951 muertes por CCR en varones y 5.001 en mujeres (tabla 1), lo que representa un 11% de las defunciones por cáncer en varones y un 15% en mujeres, y unas tasas brutas de mortalidad por cáncer de colon y recto de 24,50 y 8,93 por 100.000, res-

Tabla 1. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer colorrectal en los países de la Unión Europea en el año 2000

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a	Casos	Tasa ajustada ^a
Alemania	30.359	44,99	14.929	21,68	30.454	31,95	17.342	16,98
Austria	2.568	43.24	1.407	23.04	2.197	26,14	1.353	14,91
Bélgica	3.121	37.35	1.589	18,24	3.073	27,96	1.719	14,37
Dinamarca	1.674	38,79	1.056	23,81	1.647	30,51	1.067	18,49
España	10.502	32,00	5.951	17,29	8.664	20,99	5.001	11,09
Finlandia	969	25,15	491	12,47	1.091	21,19	549	9,45
Francia	18.313	39,81	8.915	18,33	16.202	26,78	8.221	12,15
Grecia	1.728	17,35	880	8,41	1.570	13,57	839	6,75
Holanda	4.836	41,64	2.254	19,00	4.463	30,36	2.210	14,00
Irlanda	1.049	44,22	546	22,59	807	28,70	459	15,45
Italia	17.841	35,27	8.739	16,44	15.474	23,96	8.034	11,28
Luxemburgo	122	37,29	64	19,53	129	30,94	70	14,79
Portugal	3.072	40,59	1.467	14,67	2.423	24,30	1.211	11,26
Reino Unido	17.249	35,37	9.341	18,73	15.924	25,28	9.047	13,76
Suecia	2.731	33,00	1.234	14,35	2.464	24,64	1.219	11,47

^aTasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.
Fuente: Globocan Ltd. (<http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>).

Figura 1. Evolución de las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de colon y recto (España, 1992-2000).



Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes.
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología (<http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm>).

pectivamente, en varones y 19,97 y 5,72 por 100.000, respectivamente, en mujeres³. En la figura 1 se presenta la evolución de las tasas ajustadas de mortalidad por CCR durante el período 1992-2000.

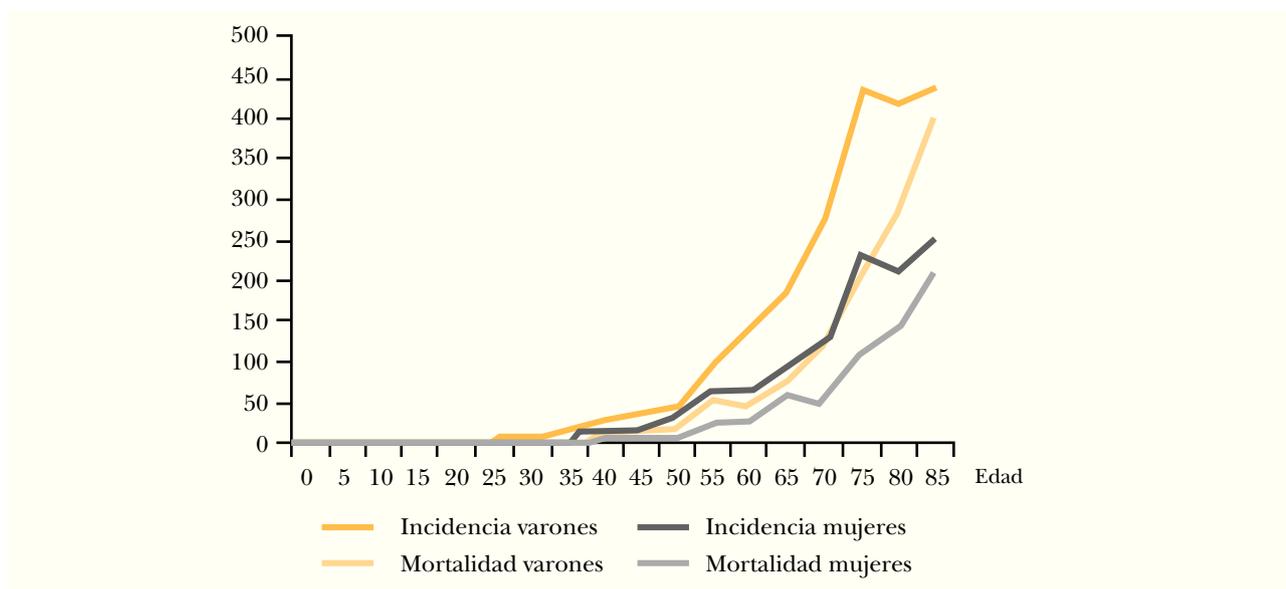
En España se estima que la incidencia de CCR en el año 2000 es de 19.000 nuevos casos (tabla 1). Esta incidencia ha sido calculada a partir de modelos basados en los datos de la mortalidad y de la incidencia de aquellas áreas geográficas donde existen registros de cáncer, y teniendo en cuenta los datos disponibles del período 1993-1997. Estos

registros, al igual que en la mayoría de países occidentales, muestran una tendencia al aumento.

La incidencia del CCR varía en función de la edad⁴. Aunque no existen tasas específicas en el ámbito nacional, en la figura 2 se muestran a modo de ejemplo las tasas del registro de Navarra. Estas tasas se incrementan de forma notoria a partir de los 50 años.

En relación con su localización, la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y el sigma (31%), siendo menos frecuentes en colon ascendente (9%), ciego (8%),

Figura 2. Incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal en varones y mujeres.



Tasas específicas por edad (Navarra, 1993-1997).
Fuente: Registro de Cáncer de Navarra.

colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%)⁵.

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto)⁶. La supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años es, respectivamente, del 95 al 100%, del 70 al 85%, del 50 al 70% y del 5 al 15%⁷.

La mayoría de los tumores son esporádicos, mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea PAF (menos del 1%) o CCHNP (2-5%). Sin embargo, se estima que en un 15-20% adicional de casos puede existir un componente hereditario asociado todavía no bien establecido⁵.

3. Prevención primaria

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Existe alguna dieta, alimento o nutriente que prevenga el desarrollo de CCR?
2. ¿La administración de antioxidantes disminuye el riesgo de CCR?
3. ¿Qué hábitos o estilos de vida se asocian a un incremento del riesgo de CCR?

4. ¿Existen fármacos que reducen el riesgo de CCR (quimioprevención)?

La evidencia disponible indica que las intervenciones de prevención primaria en el CCR (modificación de la dieta, administración de antioxidantes, cambios del estilo de vida y quimioprevención) pueden incidir en las diversas etapas del desarrollo de esta neoplasia: previamente a la aparición de los adenomas –lesión precursora de la mayoría de CCR–, durante el crecimiento de éstos y en el proceso de transformación a carcinoma.

3.1. DIETA

Las primeras evidencias sobre el efecto de la dieta en el desarrollo del CCR derivan de la observación de importantes diferencias en la incidencia de esta neoplasia en las diversas áreas geográficas (aumento en los países occidentales y en relación con el desarrollo económico), así como de la adquisición de un riesgo similar al de las sociedades de acogida por parte de inmigrantes de zonas de origen con baja incidencia. Sin embargo, a pesar de la constatación de estos hechos desde hace décadas, aún no ha sido posible determinar de manera precisa qué alimentos o nutrientes son los principales responsables de ello.

3.1.1. Macronutrientes

La ingesta excesiva de los diferentes macronutrientes que componen la dieta pueden contribuir a un incremento del riesgo de CCR. No obstante, los estudios sobre el papel de

la dieta presentan limitaciones, dado que es difícil aislar sus componentes. Además, se desconoce si el tipo de alimento contribuye de manera independiente al riesgo de CCR o si éste guarda relación con la ingesta excesiva de los diversos macronutrientes presentes en la dieta⁸.

3.1.1.1. Grasas

La mayoría de estudios observacionales no muestran que el contenido total de grasas incremente el riesgo de CCR^{9,10}, aunque algunos tipos de grasa específicos podrían estar asociados a un mayor riesgo⁹. La ingesta de grasa incrementa la concentración de insulina y diversos estudios han correlacionado la hiperinsulinemia con un aumento del riesgo de CCR^{8,10}. [Estudios sobre etiología (2b)]

3.1.1.2. Carne

Las diferentes revisiones disponibles¹¹⁻¹³ muestran que la ingesta total de carne no se asocia a un mayor riesgo de CCR, pero sí el consumo de carne roja (ternera, cerdo, cordero, etc.) (RR: 1,35; IC del 95%: 1,21-1,51)¹² y de carne procesada (embutidos, bacón, salchichas, etc.) (RR: 1,31; IC del 95%: 1,13-1,51)¹². La relación entre consumo

y bajo consumo de alcohol, entre otras^{15,17}. [Estudios sobre etiología (2b)]

No existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúen si la dieta rica en fibra previene el desarrollo del CCR, aunque sí se han realizado diversos ECA que evalúan el efecto de los suplementos de fibra y la dieta rica en fibra en relación con la recurrencia de adenomas colorrectales (véase apartado 10.5). Los resultados combinados de estos ECA no muestran que la dieta rica en fibra reduzca la recurrencia de adenomas colorrectales (RR: 1,04; IC del 95%: 0,95-1,13)¹⁸. Un estudio anidado dentro del ECA Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial muestra que en los pacientes con adenomas colorrectales, una dieta rica en fibra reduce el riesgo de desarrollar estas lesiones¹⁹. [Estudios sobre etiología (1b)]

3.1.1.4. Leche y otros productos lácteos

Resultados de una reciente revisión sistemática¹⁰ indican que los estudios de casos y controles no muestran un efecto protector de la leche y otros productos lácteos en relación con el riesgo de CCR, mientras que este efecto sí se ha observado en los pocos estudios de cohortes disponibles. [Estudios sobre etiología (2b)]

- B** Es recomendable moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego en la prevención del CCR.
- B** La inconsistencia de los datos disponibles no es, por el momento, una razón para abandonar la recomendación de una dieta rica en fibra, vegetales y fruta en la prevención del CCR.
- B** Una dieta rica en leche y otros productos lácteos podría estar justificada en la prevención del CCR.

y riesgo es mayor para la carne procesada que para la carne roja¹³. [Estudios sobre etiología (2a)]

Resultados de una revisión¹⁴ indican que diversos productos de la pirólisis, como las aminas heterocíclicas que se forman cuando la carne se cocina muy hecha o en contacto directo con el fuego, pueden incrementar el riesgo de CCR, especialmente en personas genéticamente predispuestas a transformar estos componentes en intermediarios más activos. Esta predisposición genética también podría influir en el riesgo global asociado a la ingesta de carne roja o procesada¹⁴. [Estudios sobre etiología (2a)]

3.1.1.3. Fibra, vegetales y frutas

Aunque los estudios de casos y controles muestran una asociación inversa entre el consumo de fibra, vegetales y fruta y el riesgo de CCR, los estudios prospectivos no la confirman¹⁵. Sin embargo, recientemente, el estudio del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition¹⁶ ha mostrado un efecto protector. Estas inconsistencias podrían deberse a la existencia de variables confusoras: ejercicio físico, suplementos vitamínicos, folatos

3.1.2. Micronutrientes

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

3.1.2.1. Folato

Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que los folatos, a través de su participación en la síntesis, reparación y metilación del ADN, pueden modular el desarrollo de CCR⁸. Diversos estudios observacionales, tanto en población general como en pacientes con adenomas o historia familiar de CCR, muestran que los suplementos de folato disminuyen el riesgo de CCR⁸. [Estudios sobre etiología (2b)]

3.1.2.2. Calcio

Una revisión de estudios observacionales, tanto de casos y controles como de cohortes, sugiere que la administración de calcio no se asocia a una reducción del riesgo de CCR²⁰. Por el contrario, estudios de cohortes más recién-

tes demuestran que la ingesta de calcio se asocia a una reducción del desarrollo de neoplasias en el colon distal^{10,21}. [Estudios sobre etiología (2b)]

Información indirecta procedente de ECA en pacientes con adenomas colorrectales²²⁻²⁴ demuestra que los suplementos de calcio reducen, aunque de forma moderada, la recurrencia de estas lesiones tras la polipectomía (véase apartado 10.5). [Estudios sobre etiología (1b)]

3.1.2.3. Vitamina D

Se dispone de pocos estudios epidemiológicos que evalúen el efecto de la vitamina D en la prevención del CCR¹⁰. Una revisión sugiere que la vitamina D es un factor protector del CCR²⁰. No obstante, los estudios de casos y controles más recientes presentan resultados contradictorios¹⁰ y no se dispone de ningún estudio prospectivo.

ciones únicamente en los resultados del ECA Alpha Tocopherol Beta Caroteno Cancer Prevention Study. Los resultados actualizados de este estudio²⁷ muestran que los suplementos de vitamina E no reducen de forma significativa el desarrollo de CCR (RR: 0,94; IC del 95%: 0,57-1,57).

3.2.3. Selenio

El Nutritional Prevention Cancer Trial, diseñado para evaluar la eficacia del selenio (200 µg/día) en la prevención de la recurrencia del cáncer de piel no asociado a melanoma³², muestra una disminución no significativa de la incidencia de CCR (RR: 0,46; IC del 95%: 0,21-1,02). [Estudios sobre etiología (1b)]

3.2.4. Vitamina A

Dos estudios de cohortes que se están llevando a cabo en EE.UU. (Leisure World Study y Iowa Women's Health

C No se recomienda la administración de suplementos de folatos, calcio y vitamina D en la prevención del CCR.

3.2. ANTIOXIDANTES

En los últimos años ha crecido el interés por evaluar la utilidad de los antioxidantes, sustancias con capacidad para inhibir el efecto oxidante de los radicales libres, en la prevención del CCR.

3.2.1. Carotenos

Los resultados de los ECA Women's Health Study²⁵, Physician's Health Study²⁶ y Alpha Tocopherol Beta Caroteno Cancer Prevention Study²⁷ no muestran asociación entre la administración de betacarotenos y la incidencia de CCR²⁸. [Estudios sobre etiología (1b)]

Dos ECA en pacientes con adenomas colorrectales (Antioxidant Polyp Prevention Study²⁹ y Australian Polyp Prevention Project³⁰) muestran un incremento no significativo del riesgo de recurrencia. Resultados más recientes del Antioxidant Polyp Prevention Study³¹ muestran que los betacarotenos se asocian a una reducción de este riesgo (RR: 0,56; IC del 95%: 0,35-0,89) en pacientes que nunca han fumado ni consumido alcohol, mientras que confieren un incremento de éste entre los fumadores o aquellos que consumen alcohol³¹. [Estudios sobre etiología (2b)]

3.2.2. Vitamina E

A pesar del elevado número de estudios observacionales y ECA que evalúan la relación entre vitamina E y el riesgo de CCR, la baja calidad de éstos conlleva que el informe de la US Prevention Services Task Force²⁸ base sus recomenda-

Study) muestran que la vitamina A reduce el riesgo de CCR en mujeres²⁸.

3.2.5. Vitamina B

Los estudios de cohortes que se están llevando a cabo muestran que la vitamina B reduce el riesgo de CCR²⁸.

3.2.6. Vitamina C

Dos estudios de cohortes que se están llevando a cabo en EE.UU. (Leisure World Study y Iowa Women's Health Study) no demuestran que la vitamina C posea un papel protector en relación con el desarrollo de CCR en mujeres²⁸.

3.3. OTROS FACTORES

Diversos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el desarrollo económico de los países occidentales se asocian a una mayor incidencia de CCR.

3.3.1. Actividad física, obesidad y balance energético

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal³³. El nivel de actividad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados a una mayor reducción del riesgo. [Estudios sobre etiología (2a)]

B No se recomienda la administración de betacarotenos, selenio, ni vitaminas A, B, C o E, en la prevención del CCR.

Tanto los estudios de casos y controles como los de cohortes han mostrado una asociación entre el contenido de grasa corporal y el riesgo de CCR³³. Esta asociación es menos evidente en el cáncer de recto que en el de colon³³. Así mismo, los estudios epidemiológicos muestran que la reducción del peso tiene un efecto beneficioso en la prevención de esta neoplasia³³. **[Estudios sobre etiología (2a)]** Evidencias más recientes sugieren que la obesidad central (acumulación de grasa en el abdomen) incrementa el riesgo de CCR con independencia del índice de masa corporal⁸. La consistencia de resultados entre obesidad, obesidad central e inactividad física y el riesgo de CCR apoya la hipótesis de que la resistencia a la insulina, con la consiguiente hiperinsulinemia asociada, constituye un factor de riesgo de base⁸.

3.3.2. Alcohol

Un metaanálisis muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR³⁴. Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 25 g/día muestra un riesgo de 1,08 (IC del 95%: 1,06-1,10) y una ingesta de 100 g/día de 1,38 (IC del 95%: 1,29-1,49). La consideración del hábito tabáquico como covariante no reduce el efecto observado. Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confusores (dieta, sexo). **[Estudios sobre etiología (3a)]**

B Es recomendable la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad en la prevención del CCR.

B Es recomendable evitar el consumo de tabaco y moderar el consumo de alcohol en la prevención del CCR.

3.3.3. Tabaco

Las diferentes revisiones disponibles^{35,36} muestran que los estudios realizados con anterioridad a la década de 1970 no encontraron asociación entre tabaco y CCR. Sin embargo, el seguimiento de algunos de estos estudios a más largo plazo (30 y 40 años) muestran un aumento del riesgo de

C Aunque los AINE, incluido AAS a dosis bajas, pueden tener un efecto beneficioso, no se recomienda su uso en la prevención del CCR.

CCR. Esta asociación guarda relación con el número de cigarrillos, tiempo de exposición al tabaco, intensidad y edad en que se empezó a fumar. Los diferentes factores confusores estudiados (actividad física, alcohol, dieta) no reducen el efecto observado³⁵. Este riesgo podría ser más elevado para el cáncer de recto que para el de colon³⁶. **[Estudios sobre etiología (2a)]**

3.4. QUIMIOPREVENCIÓN

3.4.1. Antiinflamatorios no esteroides

La mayoría de estudios observacionales muestran que el uso regular de ácido acetilsalicílico (AAS) reduce a la mitad, aproximadamente, el riesgo de CCR^{37,38}. Estudios con otros AINE también muestran una reducción del riesgo³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, los resultados del único ECA disponible, dirigido a evaluar la utilidad de AAS (325 mg/día) en la prevención del infarto de miocardio, no ha demostrado una reducción de la incidencia de CCR tras 5 años de seguimiento^{41,42}. No obstante, este resultado podría explicarse por la corta duración del estudio y por el hecho de que éste no fue diseñado para evaluar el efecto sobre el desarrollo de CCR. Además de la inconsistencia de los resultados, tampoco se dispone de información sobre el fármaco, dosis, duración y frecuencia idónea³⁷. Por último, los efectos adversos de estos fármacos (afectación renal, lesiones gastrointestinales, etc.) desaconsejan, por el momento, la utilización de los AINE en la prevención del CCR. **[Estudios sobre etiología (3a)]** Información indirecta que apoyaría un potencial efecto protector de los AINE en relación con el riesgo de CCR procede de ECA en pacientes con PAF (véase apartado 7.8) o adenomas colorrectales (véase apartado 10.5) en los que se ha observado una reducción del número de adeno-

mas^{39,40} o una disminución de la recurrencia de éstos tras la polipectomía⁴³. **[Estudios sobre etiología (1b)]**

3.4.2. Tratamiento hormonal posmenopáusico

Diversos metaanálisis de estudios observacionales muestran una asociación inversa entre el tratamiento hormonal pos-

menopáusico y el riesgo de CCR⁴⁴⁻⁴⁷. Sin embargo, ECA recientes que evalúan la incidencia de cáncer como variable secundaria muestran resultados inconsistentes. El Women Health Initiative (WHI) muestra un efecto protector (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92) que no alcanza la significación estadística tras el ajuste (RR: 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24)⁴⁸. Así mismo, los resultados del Heart and Estrogen/progestin

B El tratamiento hormonal posmenopáusico no se recomienda en la prevención del CCR.

Replacement Study (HERS II) muestran un efecto protector no significativo (RR: 0,81; IC del 95%: 0,46-1,45)⁴⁹. Además, el WHI muestra un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares agudos y cáncer de mama⁴⁸. [Estudios sobre etiología (1b)]

4. Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal

Un porcentaje significativo de pacientes es diagnosticado a partir de la presencia de manifestaciones clínicas relacionados con esta neoplasia. Por ello, es importante que el médico identifique a aquellos pacientes que presentan síntomas y/o signos de sospecha, con el fin de que se indiquen precozmente las pruebas diagnósticas necesarias.

CCR aumenta a partir de esta edad^{50,54}. [Estudios de pronóstico (4)]

4.2. DEMORA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico rápido del cáncer es un tema prioritario en los actuales planes de salud oncológicos⁵⁵ y consiste en reducir la demora (tiempo transcurrido) entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico y tratamiento, imputables a los proveedores sanitarios (AP y AE)⁵⁶.

Existe otra demora que es la imputable al paciente y que en la mayoría de ocasiones se debe al desconocimiento de la relevancia de los síntomas de sospecha y al miedo al diagnóstico de cáncer⁵⁷⁻⁶⁰.

A pesar de la importancia que se le otorga al diagnóstico rápido del cáncer, no existen datos suficientes que demues-

Los individuos con síntomas y/o signos de sospecha de CCR deben ser evaluados sin demora, con el fin de descartar la existencia de CCR.

4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos más frecuentes asociados al CCR son la rectorragia, mezclada o no con las heces, y el cambio en el ritmo deposicional⁵⁰ (tabla 2). La detección de anemia ferropénica también puede ser la forma de presentación del CCR⁵¹. Otras manifestaciones clínicas, como la presencia de una masa abdominal, la oclusión intestinal o la pérdida de peso, pueden ser indicativas de un proceso neoplásico avanzado⁵². [Estudios de pronóstico (4)]

El manejo del paciente con rectorragia ha sido abordado de manera más exhaustiva en una GPC previa de esta serie⁵⁰(www.guiasgastro.net). La edad es un factor que modifica de manera significativa el valor predictivo de todos los síntomas y signos mencionados. En el caso de la rectorragia, el punto de corte a partir del cual clasificamos a los pacientes en mayor riesgo se estima en los 50 años, aproximadamente, ya que la incidencia de

tren su influencia en el pronóstico de la enfermedad. Diversos estudios de cohortes no han conseguido demostrar que el retraso diagnóstico influya en los resultados finales⁶⁰⁻⁶². No obstante, múltiples estudios muestran que el estadio en el momento del diagnóstico es el mayor determinante en la supervivencia de los pacientes⁶. Así mismo, y con independencia de su potencial efecto en el pronóstico, la demora diagnóstica genera mucha incertidumbre y ansiedad en el paciente. [Estudios de pronóstico (4)]

En los diferentes ámbitos asistenciales existe margen para disminuir los tiempos de demora diagnóstica. La AP tiene un papel fundamental ante la sospecha de cáncer. En general, el médico de AP, a partir de una correcta anamnesis, una exploración física que incluya tacto rectal y la adecuación de pruebas, si procede, puede valorar el riesgo de desarrollo de CCR y, basándose en ello, optimizar los tiempos de diagnóstico⁶³. Todo esto también es aplicable a la AE.

C Aunque no existe evidencia suficiente de que el diagnóstico rápido del CCR se asocie a un mejor pronóstico, es recomendable reducir la demora diagnóstica.

Una práctica clínica adecuada, la coordinación entre e intra niveles asistenciales y la correcta gestión de las listas de espera pueden contribuir a disminuir la demora diagnóstica.

Los pacientes deben disponer de una mayor información sobre los síntomas y/o signos de sospecha de CCR.

Tabla 2. Síntomas o signos de sospecha de cáncer colorrectal

Síntomas/signos con un valor predictivo positivo alto	Síntomas/signos con un valor predictivo positivo bajo
<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia con cambio del ritmo deposicional (frecuencia aumentada o menor consistencia) • Rectorragia sin síntomas anales (picor, escozor, dolor) • Masa abdominal o rectal palpable • Oclusión intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia con síntomas anales (picor, escozor, dolor) • Cambio del ritmo deposicional (menor frecuencia o mayor consistencia) • Dolor abdominal sin signos de obstrucción intestinal

Adaptada de SIGN⁵³.

5. Poblaciones de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Qué criterios permiten clasificar a los individuos en los grupos de riesgo de CCR bajo, medio o elevado?
2. ¿Qué actuaciones se derivan en cada uno de los grupos de riesgo?

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

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

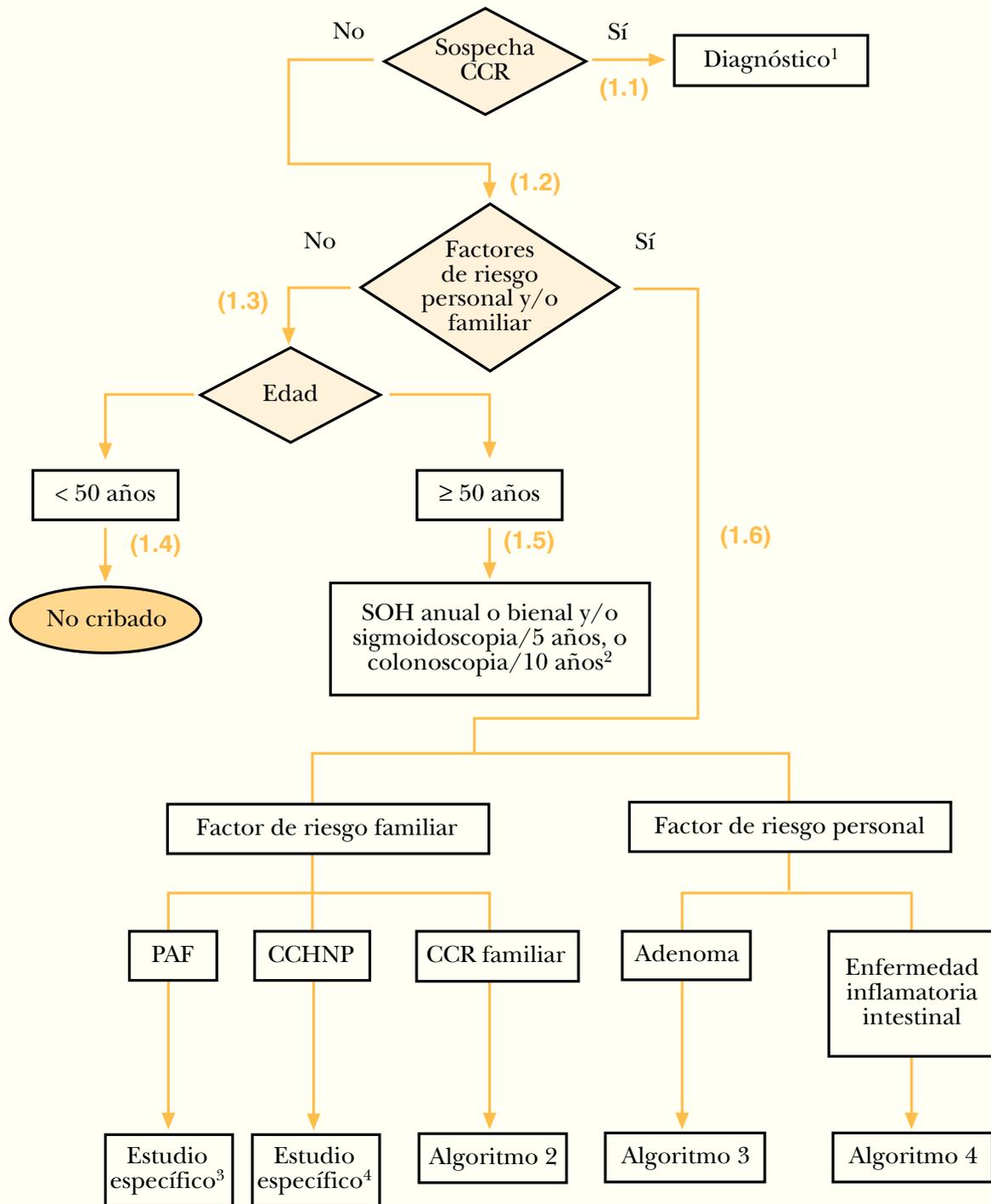
5.1. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL (ALGORITMO 1)

- (1.1) Cuando un individuo presenta síntomas o signos que sugieren la existencia de un CCR (véase apartado 4) no se considera tributario de medidas de cribado. En esta circunstancia debe efectuarse una exploración diagnóstica adecuada con el fin de confirmar o descartar esta enfermedad.
- (1.2) Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de CCR es fundamental

la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. Para ello, debe realizarse una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de CCR y/o adenomas colorrectales en el propio individuo y en familiares de primer (padres, hermanos e hijos), segundo (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer (bisabuelos y primos) grado.

- (1.3) En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR.
- (1.4) Los individuos de edad < 50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.
- (1.5) Por el contrario, se considera población de riesgo medio en relación con el CCR los individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales. En esta situación deben recomendarse el cribado de CCR mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años.
- (1.6) Los individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR se consideran de riesgo elevado y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos. Cuando en un determinado individuo coexistan ambos tipos de factores, la estrategia de prevención del CCR deberá ir dirigida a la situación de mayor riesgo.

Algoritmo 1. Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal



¹Véase texto “Síntomas o signos de sospecha del cáncer colorrectal”.

²Véase texto “Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio”.

³Véase texto “Cribado en la poliposis adenomatosa familiar”.

⁴Véase texto “Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis”.

CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis;

PAF: poliposis adenomatosa familiar; SOH: sangre oculta en heces.

6. Cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Es eficaz el cribado del CCR en los individuos de riesgo medio (edad ≥ 50 años sin otros factores de riesgo)?
2. ¿Cuál es el método de cribado más efectivo?
3. ¿Debería realizarse cribado del CCR en los individuos de riesgo medio en España?
4. ¿Debería llevarse a cabo un programa de cribado poblacional del CCR en los individuos de riesgo medio en España?

El CCR es una entidad susceptible de cribado, dado que constituye un problema de salud importante por su elevada incidencia y morbimortalidad asociada, se conoce su historia natural, se dispone de métodos diagnósticos que permiten detectar la enfermedad en fases iniciales y su tratamiento es más efectivo cuando se diagnostica en un estadio precoz. El objetivo de este cribado es reducir tanto la incidencia (mediante la detección y resección de los adenomas) como la mortalidad por CCR.

En este apartado se presentan las diferentes estrategias de cribado disponibles en la actualidad para la población de riesgo medio (individuos de edad ≥ 50 años sin otros factores de riesgo para el desarrollo de CCR). Para cada uno de los procedimientos se describe el método y la estrategia de cribado, y se analiza su efectividad, aceptabilidad y efectos adversos.

La revisión sistemática de la literatura científica disponible ha sido elaborada y recientemente actualizada por diversas instituciones y sociedades científicas^{4,54,64-76}. La información que aquí se presenta es una síntesis actualizada de estas revisiones.

6.1. DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES

Cinco estudios de casos y controles⁷⁷ y cuatro ECA⁷⁸⁻⁸¹ que han evaluado el cribado mediante detección de sangre oculta en heces (SOH) (véase *Anexo 3*) muestran una reducción de la mortalidad. El metaanálisis con los datos más actualizados que analiza estos ECA estima una reducción de la mortalidad en el grupo de intervención del 16% (RR: 0,84; IC del 95%: 0,78-0,91)⁸². **[Estudios sobre prevención (1a)]**

El ECA de Minnesota (único ECA con rehidratación de las heces)⁷⁸ muestra la mayor reducción de la mortalidad, del 33% (RR: 0,67; IC del 95%: 0,50-0,87), y ésta persiste a los 18 años de seguimiento⁸³. Además, es el único ECA que ha publicado datos de reducción de la incidencia de CCR (17-20%)⁸⁴.

La sensibilidad y especificidad de la prueba de detección de SOH para la detección de CCR es del 30 al 40% y del 96 al 98%, respectivamente, en muestras no rehidratadas⁷¹⁻⁷³. La rehidratación aumenta la sensibilidad hasta el 60%, pero baja la especificidad al 90%, y en consecuencia aumentan los falsos positivos⁷². Se estima que cuando se rehidratan las muestras, el 38% de los individuos examinados mediante detección de SOH anual requerirán una colonoscopia en un período de 10 años^{71,72}. Por el contrario, cuando no se rehidratan las muestras, esta proporción disminuye al 5-10%^{71,72}. Una disminución del intervalo entre pruebas incrementa la sensibilidad. El intervalo empleado en los ECA realizados en Europa^{79,80,82} es de 2 años, observándose una elevada proporción de neoplasias detectadas en este intervalo. En el ECA de Minnesota, que incluye un grupo examinado a intervalo anual y otro bienal, no se observó inicialmente una reducción significativa de la mortalidad en el grupo con periodicidad bienal⁷⁸, aunque sí tras 18 años de seguimiento (RR: 0,79; IC del 95%: 0,62-0,97)⁸³. **[Estudios sobre prevención (1b)]**

La eficacia del cribado poblacional del CCR mediante detección de SOH depende del grado de participación en los programas. Así, en los diferentes ECA, la baja participación diluye la estimación de la eficacia, mientras que la reducción de la mortalidad aumenta de forma significativa cuando ésta se refiere al grupo de individuos que participaron en los estudios. Entre los motivos referidos por los individuos que no realizaron o completaron la prueba destacan que ésta es desagradable o difícil de realizar.

La detección de SOH, por sí misma, tiene nulos efectos adversos. Sin embargo, sus resultados falso-positivos conllevan la realización de una colonoscopia, una exploración no exenta de riesgos (véase apartado 6.5). Por otro lado, un resultado negativo, al proporcionar más confianza al individuo, podría retrasar su consulta ante la eventual presentación de clínica colorrectal.

La detección de SOH también puede efectuarse en una sola muestra fecal obtenida habitualmente tras la realización de un tacto rectal en la consulta médica. No existe ningún ECA que haya evaluado si esta técnica es eficaz⁷¹⁻⁷³. Los resultados de dos estudios observacionales que comparan ambas estrategias muestran que el valor predictivo positivo de la detección de CCR⁸⁵ y el número de pacientes refe-

A La detección de SOH con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado del CCR.

A La realización de la prueba de detección de SOH con periodicidad anual aumenta la sensibilidad.

A No se recomienda la rehidratación de las muestras puesto que disminuye la especificidad de la prueba y aumenta la necesidad de realizar colonoscopias.

ridos para colonoscopia⁸⁶ fueron similares. [Estudios sobre prevención (2b)]

6.2. SIGMOIDOSCOPIA

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, colon sigmoide y parte del colon descendente). Esta exploración se realiza previo lavado del colon con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. La duración de la exploración es de 10-15 min. Un resultado positivo (véase más adelante) obliga a efectuar un examen completo del colon mediante colonoscopia.

Estudios de casos y controles⁸⁷⁻⁸⁹ demuestran que la sigmoidoscopia reduce la mortalidad por CCR localizado en el trayecto explorado. Un ECA que incluye un reducido número de pacientes demuestra que la sigmoidoscopia consigue una reducción no significativa de la mortalidad por CCR (RR: 0,50; IC del 95%: 0,10-2,72)⁹⁰. En la actualidad se están llevando a cabo tres ECA, dos de ellos en Europa (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial⁹¹, y el Italian multicenter randomized controlled trial of “once-only” sigmoidoscopy⁹²), dirigidos a evaluar la efectividad de una única sigmoidoscopia alrededor de los 60 años, y otro en EE.UU., que examina el efecto de la sigmoidoscopia a intervalos de 5 años en pacientes a los que se les ha realizado detección de SOH⁹³. [Estudios sobre prevención (3b)]

Los resultados disponibles del UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial muestran que la sigmoidoscopia es aceptada por la población, factible y segura, que la prevalencia de neoplasias encontradas es alta y que la necesidad de realizar posteriormente una colonoscopia es del 5%⁹⁴. En este ECA, la tasa de detección de cáncer (0,3%) y adenomas (12%) en la primera ronda de cribado fue superior a la obtenida en los ECA de detección con SOH (0,2 y 0,8%, respectivamente)⁹¹.

La sigmoidoscopia posee una sensibilidad elevada (70-80%) para las lesiones situadas al alcance de ésta^{95,96}. Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma ≥ 1 cm es preceptivo efectuar un estudio completo del colon, dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado^{95,96}. [Estudios de diagnóstico (1b)]

Sin embargo, existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detecta un adenoma < 10 mm, especialmente si es tubular y con displasia de bajo grado^{4,54} [Estudios de diagnóstico (1b)]. Un metaanálisis 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 y de 2,36 (IC del 95%: 1,30-4,29) para adenomas < 10 mm⁹⁷ [Estudios de prevalencia (1a)]. Esta asociación también existe, aunque sin alcanzar la significación estadística, cuando el pólipo distal es hiperplásico (OR: 1,44; IC del 95%: 0,79-2,62)⁹⁷. [Estudios de prevalencia (2a)]

Ante la escasez actual de personal médico capacitado para efectuar esta exploración, se ha evaluado mediante un ECA la realización de la sigmoidoscopia por profesionales de enfermería⁹⁸. Los resultados muestran que la sigmoidoscopia realizada por enfermería entrenada es segura y con idéntica rentabilidad diagnóstica que la efectuada por endoscopistas expertos⁹⁸. Otra posibilidad para favorecer la implementación de la sigmoidoscopia es su incorporación a la AP, aunque se han identificado diversas circunstancias que pueden dificultar esta aproximación⁹⁹. [Estudios de intervención (1b)]

La sigmoidoscopia, en comparación con la colonoscopia, es una prueba más segura, aunque no exenta de riesgo. Según las estimaciones realizadas a partir del ECA UK Flexible Sigmoidoscopy, se producen 0,3 casos de hemorragia asociada a la sigmoidoscopia, 0,025 perforaciones y 0,15 muertes por cada 1.000 exploraciones¹⁰⁰. Los resultados de este mismo ECA muestran que el 14% de los individuos refieren dolor (acusado en 0,4%) tras la realización de una sigmoidoscopia⁹⁴.

B La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado del CCR.

El intervalo recomendado entre sigmoidoscopias es de 5 años.

A Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma es recomendable efectuar una exploración completa del colon mediante colonoscopia.

Los estudios de casos y controles estiman que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector por un período de 9-10 años⁸⁷. Teniendo esto en cuenta, y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias⁵⁴. Este intervalo es menor que el empleado en el cribado mediante colonoscopia, dado que la sensibilidad de la sigmoidoscopia es menor debido a la propia técnica, a la preparación del colon y a la variabilidad en la experiencia de los examinadores⁵⁴. [Estudios de diagnóstico (4)]

6.3. DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES Y SIGMOIDOSCOPIA

La combinación de dos pruebas de cribado puede superar las limitaciones de cada una de ellas por separado⁷⁴. La recomendación más habitual es combinar la detección de SOH anual con una sigmoidoscopia cada 5 años y realizar una colonoscopia en caso de que alguna de estas pruebas sea positiva. El año que coincide la realización de ambas pruebas es recomendable realizar primero la detección de

SOH, dado que si ésta fuera positiva podría evitarse la sigmoidoscopia al estar indicada la colonoscopia^{72,74}.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de esta estrategia de cribado en términos de incidencia o mortalidad por CCR^{72,74}. Un estudio no aleatorizado muestra que la combinación de detección de SOH y sigmoidoscopia rígida consigue una reducción no significativa de la mortalidad (RR: 0,57; IC del 95%: 0,56-1,19) en comparación con la sigmoidoscopia sola¹⁰¹. En este estudio, la participación fue muy baja, ya que el porcentaje de individuos que completaron el segundo y tercer año de seguimiento fue del 20 y del 15%, respectivamente. **[Estudios sobre prevención (4)]**

Los efectos adversos de la estrategia combinada son la suma de los derivados de cada una de ellas por separado. Estos inconvenientes pueden condicionar la aceptabilidad de esta estrategia. En este sentido, un estudio muestra que la adhesión a la estrategia combinada es menor que a cada una de las pruebas por separado (47% con sigmoidoscopia, 32% con SOH y 30% con la combinación)¹⁰².

C No existe evidencia de que la combinación de detección de SOH y sigmoidoscopia sea más eficaz que cada una de ellas por separado.

6.4. ENEMA OPACO

El enema de bario con doble contraste es una prueba radiológica que consiste en la administración de bario y aire a presión en el colon. Esta exploración se realiza previo lavado del colon con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. El examen dura entre 20 y 40 min, y habitualmente permite la visualización completa del colon⁴. Ante un resultado positivo se requiere un examen completo del colon mediante colonoscopia.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del enema opaco en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad^{72,74}. Un estudio de casos y controles demuestra una reducción importante pero no significativa de la mortalidad (OR: 0,67; IC del 95%: 0,31-1,48), probablemente debido al reducido tamaño de la muestra¹⁰³. **[Estudios sobre prevención (4)]**

La sensibilidad del enema opaco es menor que la de la colonoscopia y, además, no permite la toma de biopsias ni la resección de los pólipos. Resultados del National Polyp Study muestran que el índice de detección del enema opaco para adenomas de tamaño < 5 mm, 6-10 mm y > 10 mm es del 21, 53 y 48%, respectivamente¹⁰⁴. **[Estudios sobre prevención (1b)]**

C No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el cribado del CCR.

✓ El enema opaco puede ayudar a completar la exploración del colon cuando la colonoscopia es incompleta.

Algunos estudios refieren molestias con la realización del enema opaco. El riesgo de perforación es bajo. Se desconoce la aceptación de esta prueba como prueba de cribado⁷².

6.5. COLONOSCOPIA

La colonoscopia 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 exploraciones⁴. La colonoscopia requiere efectuar una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y la limpieza anterógrada del colon con administración de laxantes⁴. Habitualmente se realiza con sedación superficial o profunda⁴. El examen dura entre 20 y 40 min.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad. Actualmente el National Cancer Institute está realizando un ECA piloto¹⁰⁵ y, de realizarse

el estudio definitivo, sus resultados no estarán disponibles hasta dentro de varios años. Un estudio de casos y controles¹⁰⁶ muestra que la colonoscopia reduce la mortalidad por CCR en un 57% (OR: 0,43; IC del 95%: 0,30-0,63). Además, modelos matemáticos estiman que el cribado mediante colonoscopia cada 10 años puede disminuir la incidencia de CCR en un 58% y la mortalidad en un 61%¹⁰⁷.

Otros estudios apoyan de forma indirecta la eficacia de la colonoscopia. Por una lado, la importante reducción de la mortalidad en el ECA de detección de SOH de Minnesota, comparado con la de los ECA europeos, se atribuye al mayor número de colonoscopias efectuadas⁷⁸. Por otro, estudios de cohortes demuestran que la extirpación de pólipos disminuye la incidencia de CCR, y que la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones^{108,109}. Por último, dos estudios prospectivos 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^{95,96}. **[Estudios sobre prevención (2b)]**

En un estudio de cohortes en individuos de riesgo medio con una colonoscopia de cribado negativa se ha observado una incidencia menor al 1% de neoplasias avanzadas en una segunda colonoscopia realizada a los 5 años¹¹⁰. Teniendo en cuenta estos resultados y la historia natural del CCR, se recomienda de manera conservadora un intervalo de 10 años entre colonoscopias¹⁰⁵. **[Estudios sobre prevención (2b)]**

La validez (sensibilidad y especificidad) de la colonoscopia es difícil de evaluar, dado que constituye la prueba de referencia de otras técnicas diagnósticas. La realización en un estudio de dos colonoscopias en un mismo paciente¹¹¹ muestra que esta exploración posee una sensibilidad del 94% para adenomas ≥ 10 mm, del 87% para adenomas de 6-9 mm y del 73% para adenomas ≤ 5 mm. La sensibilidad para cáncer es probablemente superior al 90%¹¹². No obstante, otro estudio sugiere que las lesiones planas pueden pasar desapercibidas en la colonoscopia, por lo que si se asume que el 10-30% de los adenomas son de este tipo, la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a lo estimado¹¹³. El empleo de la cromoscopia con índigo carmín podría contribuir a detectar estas lesiones¹¹⁴.

La tasa de perforación intestinal o hemorragia asociada a la colonoscopia es de 1-3 casos por 1.000 exploraciones^{4,100,115}. Otras complicaciones descritas son las infecciones y las asociadas a la sedación, sobre todo en pacientes ancianos con problemas cardiovasculares⁴. 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 exploraciones¹⁰⁰.

pero sin necesidad de sedación⁷⁴. La captación de las imágenes puede realizarse en 5-10 min, aunque después se requiere de 20 a 30 min más para su reconstrucción e interpretación^{72,74}. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia convencional^{72,74}.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonoscopia virtual en términos de incidencia o mortalidad por CCR. Un ensayo clínico no aleatorizado reciente demuestra que la colonoscopia virtual es igual de eficaz que la colonoscopia convencional en la detección de neoplasias colorrectales en individuos de riesgo medio¹¹⁶.

La sensibilidad y especificidad de la colonoscopia virtual es del 85 al 90% y del 70 al 80%, respectivamente, para lesiones mayores de 1 cm^{54,72}. Estos valores dependen fundamentalmente del tamaño y forma de la lesión, y de la experiencia del radiólogo^{72,74}.

Se trata de un procedimiento no invasivo, exento de complicaciones mayores. Sin embargo, al insuflar el aire, algunos pacientes refieren molestias abdominales⁷⁴.

6.7. COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Los resultados de una revisión sistemática¹¹⁷ que incluye 7 estudios demuestran que el cribado del CCR es coste-efectivo en relación con el no cribado. En EE.UU., la relación de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado disponibles oscila entre 10.000 y 25.000 dólares por año de vida ganado. **[Estudios de análisis económico (1a)]**

- B** La colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
- El intervalo recomendado entre colonoscopias es de 10 años.
- La colonoscopia es una exploración no exenta de riesgo, aunque el índice de complicaciones graves es bajo.

6.6. COLONOSCOPIA VIRTUAL

La colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada o resonancia magnética también se ha considerado en el cribado del CCR^{72,74}. Esta exploración consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire y su posterior reconstrucción por ordenador en 2 o 3 dimensiones. La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia,

Sin embargo, esta revisión no permite establecer cuál es la estrategia más coste-efectiva, ni la edad óptima de inicio y finalización del cribado¹¹⁷. Ello se debe, fundamentalmente, a la limitada información disponible en relación con la efectividad de algunas de las estrategias.

Los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto, y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio.

- B** El cribado del CCR es coste-efectivo, con independencia de la estrategia empleada.
- C** Se desconoce cuál es la estrategia de cribado más coste-efectiva.

6.8. OTROS ASPECTOS RELACIONADOS CON EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las consecuencias psicológicas del cribado han sido poco evaluadas. Un ECA realizado en Noruega⁹⁰ no identifica efectos adversos a corto plazo, y otro realizado en el Reino Unido, que evalúa el impacto de la información sobre el cribado del CCR en individuos tributarios de éste, tampoco muestra efectos adversos¹¹⁸. No obstante, se desconocen las consecuencias del cribado a largo plazo, en especial si las exploraciones negativas pueden demorar la consulta ante la presencia de síntomas o si puede generar ansiedad. Por último, debe tenerse en cuenta que el efecto psicológico de una determinada medida depende de la personalidad de cada individuo.

Una revisión sistemática muestra que la mejor estrategia para incrementar la respuesta al cribado de cáncer es el cambio en la organización, tanto en provisión de personal como de los procedimientos clínicos necesarios¹¹⁹. En este sentido, diversas experiencias demuestran que los programas de cribado de calidad proporcionan mejores resultados y protegen a la población de los posibles efectos adversos de un cribado de baja calidad.

Al ofrecer un cribado de cáncer es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes, así como proporcionar información sobre las diferentes opciones disponibles y los riesgos potenciales. No obstante, los resultados de una revisión sistemática muestran que a pesar de que la comunicación del riesgo individual puede llevar a un aumento de la participación, este aumento no se puede atribuir a una toma de decisiones más informada¹²⁰. Por ello, es necesario desarrollar estrategias para promover la toma de decisiones informadas por parte de la población.

6.9. ESTRATEGIAS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL E IMPLEMENTACIÓN EN NUESTRO MEDIO

A pesar de la evidencia de que el cribado de CCR disminuye la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, estas

medidas están poco introducidas en la práctica clínica habitual. Los médicos deberían estar familiarizados con las diversas opciones de cribado disponibles y conocer sus riesgos potenciales, ofreciéndolas a los individuos tributarios de éstas. Igualmente, los médicos también deberían cerciorarse de identificar a los individuos que pertenecen a grupos de alto riesgo de CCR, los cuales pueden beneficiarse de medidas de cribado o vigilancia específicas.

Aunque no existe una estrategia de cribado de elección, cualquiera de ellas es mejor que la ausencia de cribado. La prueba de detección de SOH, aunque no es la ideal, se justifica por la evidencia disponible derivada de ECA, su relación coste-efectividad y su mayor factibilidad en cuanto a recursos. La colonoscopia es la prueba más sensible y específica, pero se asocia a un mayor índice de complicaciones y requiere mayores recursos (personal entrenado e instalaciones adecuadas). La sigmoidoscopia flexible parece ser más efectiva que la SOH y debe considerarse como una alternativa. Es más segura que la colonoscopia, la preparación del paciente es más fácil y no requiere sedación ni monitorización. Su aplicación como método de cribado también conlleva una importante inversión en instalaciones y formación de profesionales.

Las alternativas de cribado pueden variar en un futuro si los ECA en curso que evalúan la eficacia de una única exploración endoscópica (colonoscopia o sigmoidoscopia) a lo largo de la vida confirmasen una reducción de la incidencia y/o mortalidad por CCR. Si ello fuera así, esta aproximación, en combinación o no con la detección de SOH, podría ser la estrategia idónea.

La aplicación de un cribado en el ámbito poblacional siempre proporciona mejores resultados que una estrategia de cribado individual (*case finding*), como se ha demostrado para otras neoplasias (p. ej., cáncer de mama). No obstante, un programa de cribado poblacional es una actuación de salud pública y, por tanto, éste debe estar priorizado como objetivo sanitario en los planes de salud de las diferentes comunidades autónomas^{121,122}.

Un programa de cribado poblacional será beneficioso si se aplica de forma sistemática, abarca a toda la población diana

- A** El cribado de CCR debería ofrecerse a todos los individuos sin factores de riesgo adicionales a partir de los 50 años de edad.
- ✓ La elección del método de cribado más adecuado (detección de SOH anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años) depende, entre otros factores, de la aceptabilidad y de la disponibilidad de recursos.
- ✓ La implementación de un programa de cribado poblacional de CCR requiere la evaluación previa de su aceptabilidad, efectividad y relación de coste-efectividad en nuestro medio.
- A** Es fundamental identificar a los individuos pertenecientes a grupos de mayor riesgo que puedan beneficiarse de medidas específicas, así como la promoción de medidas de prevención primaria.
- ✓ Los individuos susceptibles de cribado de CCR deben ser informados del beneficio y riesgo de las diferentes estrategias disponibles.

y es de calidad. Para su implantación es imprescindible una organización con un sistema adecuado de convocatoria y que permita asegurar un apropiado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Para gestionar un programa de cribado es necesario disponer de sistemas de información que incluyan la población diana y los datos referentes a las pruebas de cribado, evaluación y diagnósticos. La calidad del programa incluye el análisis del proceso y de sus resultados, así como la pronta notificación de éstos. La evaluación de un programa de cribado resulta más fácil si la base de datos del programa se vincula a los registros de cáncer y de mortalidad.

En la actualidad, las directrices del Consejo de la Unión Europea¹²¹ y la propuesta incluida en el Plan Integral del Cáncer¹²² recomiendan la aplicación de un cribado poblacional de CCR con SOH en varones y mujeres de 50 a 74 años. En nuestro medio, antes de tomar decisiones con respecto a la aplicación de ésta u otras estrategias de cribado del CCR deberían considerarse los diversos aspectos éticos, legales, sociales, médicos, organizativos y económicos que permitan garantizar la calidad de todo el programa de cribado. Dado que en el momento actual la información disponible en nuestro medio es muy limitada^{123,124}, es imprescindible realizar estudios pilotos previos que evalúen cada uno de estos aspectos, en especial la aceptación de las diferentes estrategias por parte de la población, su efectividad, los recursos humanos y materiales disponibles, y la relación coste-efectividad en nuestro medio.

7. Cribado en la poliposis adenomatosa familiar

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Qué medidas preventivas debemos aplicar a un paciente diagnosticado de PAF?
2. ¿Qué hay que recomendar a los familiares de un paciente con PAF?

7.1. CONCEPTO Y VARIANTES DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC*

(*adenomatous polyposis coli*)¹²⁵. Su incidencia es de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes¹²⁶. La PAF se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad¹²⁵.

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^{125,127}. Además, estos pacientes también presentan un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas.

La PAF atenuada constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación del CCR aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica^{4,128}. Es debida a mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen *APC*¹²⁹⁻¹³². El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 20 o más adenomas colorrectales¹³³.

El síndrome de Gardner también constituye una variante de la PAF en la cual se asocian manifestaciones extracolónicas (adenomas y pólipos hiperplásicos gastroduodenales, tumores de partes blandas y osteomas, entre otras)¹³⁴.

El síndrome de Turcot es otra variante de la PAF en la cual se desarrollan tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas¹³⁵. Es debida a mutaciones en el gen *APC*, aunque también se han descrito casos asociados a mutaciones en genes reparadores del ADN (*hPMS2*, *hMSH2* y *hMLH1*)¹³⁶.

Las estrategias preventivas en la PAF van dirigidas a disminuir la incidencia de CCR e incluyen el análisis genético, la cirugía profiláctica, la vigilancia de la población afectada y la quimioprevención.

7.2. DIAGNÓSTICO

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^{133,137}. La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica¹³⁸.

En los familiares de primer grado de pacientes afectados de PAF está indicado el cribado endoscópico para el diagnóstico temprano de PAF, antes de que se desarrolle un

- 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.
- La mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de programas de cribado familiar.
- La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF.

CCR. Así, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de estos programas de cribado. No obstante, en el 30-40% de nuevos casos no existen antecedentes familiares de PAF, y son probablemente debidos a mutaciones *de novo*¹³⁸.

La identificación de una mutación germinal en el gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF^{126,133,138}. Sin embargo, en el 20-30% de familias con PAF no es posible identificar la mutación causal^{126,138}.

7.3. ANÁLISIS GENÉTICO

La presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de ésta^{133,139}. 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 truncada¹⁴⁰. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100%¹³⁷.

individuos con un resultado negativo¹⁴¹. Estos costes se reducen aún más cuando el primer miembro de la familia analizado es un caso afecto, cuando mayor es el tamaño de la familia a evaluar y si el análisis genético se realiza antes de los 37 años de edad¹⁴¹. **[Estudios de análisis económico (1b)]**

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados¹⁴². Además, datos de los registros de PAF muestran que la existencia de estos registros conlleva una disminución de la prevalencia de CCR y, consecuentemente, un mejor pronóstico debido a la optimización del manejo de estos pacientes^{126,143}. Ambos hechos apoyan la conveniencia de disponer de unidades especializadas en el manejo de pacientes con CCR hereditario, en las cuales se realice el análisis genético en el contexto del consejo genético y siempre previa obtención del consentimiento informado por escrito^{138,142,144,145} (véase *Anexo 4*). **[Estudios de intervención (2b)]**

- A** El análisis del gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF y realizar el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo.
- A** El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en aquellos familiares portadores de mutaciones.
- B** Los pacientes afectados de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención. El consejo genético debe contemplar la detección de mutaciones en el gen *APC* y las recomendaciones referentes al cribado y tratamiento.

Existe una correlación genotipo-fenotipo de tal forma que la localización de la mutación en el gen *APC* condiciona el espectro clínico de la enfermedad¹³⁴. Así, la edad de presentación, la densidad de pólipos y la presencia de manifestaciones extracolónicas se correlacionan con la localización de la mutación¹³⁴.

El análisis genético de *APC* está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada¹³³, y debe considerarse en cualquier persona con diagnóstico clínico de PAF (véase apartado 7.2), especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad (véase *Anexo 4*). **[Estudios de diagnóstico (1c)]**

El análisis genético de *APC* permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo^{126,133,138}. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones^{126,134,138} (véase *Anexo 4*). **[Estudios de diagnóstico (1c)]**

A pesar de que el coste del análisis genético es superior al de la endoscopia, los costes totales disminuyen debido a la omisión de las exploraciones de seguimiento en los

7.4. CRIBADO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

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^{126,133,134,138}. **[Estudios sobre prevención (2a)]**

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 ofrecerse una endoscopia anual desde los 13-15 años hasta los 30-35 años, y posteriormente a intervalos de 5 años hasta los 50-60 años^{126,133}. Debido a que los adenomas aparecen difusamente en todo el colon, la realización de una sigmoidoscopia es suficiente para establecer si un individuo expresa la enfermedad^{126,133}. **[Estudios sobre prevención (2b)]**

Si se sospecha una PAF atenuada, el cribado debe iniciarse alrededor de los 15-25 años, en función de la edad de presentación en los familiares⁵⁴. En estos pacientes es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos exclusivamente en el colon derecho⁵⁴. **[Estudios sobre prevención (2b)]**

- B** Debe ofrecerse cribado endoscópico a los individuos a riesgo de PAF (portadores de mutaciones en el gen APC y aquellos pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal).
- B** El cribado de la PAF consiste en la realización de una sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad y hasta los 30-35 años de edad, y cada 5 años hasta los 50-60 años de edad.
- B** El cribado de la PAF atenuada debe efectuarse mediante colonoscopia anual a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectos.

7.5. CRIBADO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS

Un 40% de los pacientes con PAF presentan manifestaciones extracolónicas asociadas. Entre las más frecuentes destacan las lesiones gastroduodenales (hipertrofia glandular fúndica, adenomas o pólipos hiperplásicos, adenocarcinoma), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores de partes blandas (desmoides, fibromas), osteomas (en maxilares, cráneo y huesos largos) y quistes epidermoides¹²⁵.

7.5.1. Adenocarcinoma duodenal

Los pacientes con PAF tienen un riesgo incrementado de presentar un adenocarcinoma duodenal (RR: 331; IC del 95%: 133-681) o ampular (RR: 124; IC del 95%: 34-317)¹⁴⁶. Aunque se ha sugerido un potencial beneficio de la vigilancia endoscópica, no se dispone de ningún estudio que haya evaluado su eficacia^{147,148}. **[Estudios de pronóstico (1b)]**

Los pacientes con adenomas periampulares avanzados (estadio IV de la clasificación de Spigelman [tabla 3]) poseen un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinomas (RR: 31; IC del 95%: 4,6-215)¹⁴⁹. En un tercio de estos pacientes, y a pesar de haber sido sometidos a vigilancia endoscópica, se efectúa el diagnóstico de adenocarcinoma a partir de la presencia de síntomas¹⁴⁹⁻¹⁵¹. **[Estudios de pronóstico (2b)]**

A pesar de la falta de evidencia en relación con la eficacia del cribado endoscópico, parece razonable realizar una

endoscopia gastroduodenal cada 3 años a partir de los 30 años de edad. Si se detectan adenomas periampulares estadios III y IV de Spigelman, el intervalo entre exploraciones debería ser menor (6-12 meses)^{126,151,152}.

Los endoscopios de visión lateral ofrecen una mayor precisión en la obtención de biopsias de la región periampular respecto a los de visión frontal¹⁴⁹.

7.5.2. Tumores desmoides

Los tumores desmoides son lesiones de crecimiento lento, localmente agresivos pero que no metastatizan. Se originan habitualmente en la pared abdominal y el mesenterio, y más escasamente en las extremidades y el tronco. Aunque únicamente un 10% de los pacientes con PAF desarrollan tumores desmoides, el riesgo en este grupo de pacientes es 825 veces superior al de la población general¹⁵³. En los pacientes con PAF en los que se ha realizado la colectomía, los tumores desmoides constituyen la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular¹⁴⁷. Se desconoce la fisiopatología de estos tumores, aunque es habitual hallar el antecedente de cirugía abdominal previa e historia familiar de éstos, y se asocian a determinadas mutaciones en el gen APC¹⁵³ (véase *Anexo 4*).

7.5.3. Otras neoplasias

Otras neoplasias que pueden acontecer en el contexto de la PAF, aunque con una menor frecuencia, son: carcinoma papilar de tiroides (2%), carcinoma pancreático (2%), hepatoblastoma (1,6%) y meduloblastomas del ángulo pontocelebeloso (< 1%)^{134,154}. 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 ultrasonografía¹³³. Por otra parte, teniendo en cuenta que la cirugía precoz del hepatoblastoma es potencialmente curativa, se ha sugerido la utilidad de la determinación periódica de las concentraciones séricas de alfafetoproteína y de la realización de una

Tabla 3. Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en PAF

Score ^a	1	2	3
Número	1-4	5-20	> 20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	> 10
Tipo histológico	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

^aSpigelman: estadio I, score 1-4; estadio II, score 5-6; estadio III, score 7-8; estadio IV, score 9-12.

- B** En los pacientes con PAF, se recomienda realizar una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 3 años a partir de los 30 años de edad. Si se detectan adenomas periampulares avanzados, se recomienda un intervalo menor.

ultrasonografía abdominal en los hijos de pacientes afectos de PAF, desde el nacimiento hasta los 5 años de edad^{155,156}.

7.6. TRATAMIENTO

7.6.1. Tratamiento de la afectación colorrectal

En los pacientes afectos de PAF, el elevado número de pólipos impide realizar una vigilancia endoscópica para detectar los adenomas avanzados y/o CCR en un estadio precoz. En estos pacientes es necesario realizar una cirugía profiláctica antes de los 25 años de edad^{126,133}. **[Estudios de tratamiento (2c)]**

Las dos técnicas más comúnmente empleadas para el tratamiento quirúrgico de la PAF son la proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal y la colectomía con anastomosis ileorrectal^{157,158}. La primera se asocia a una mayor morbilidad operatoria y peores resultados funcionales, mientras que la segunda no anula el riesgo de cáncer de recto¹⁵⁷. Así, en pacientes con PAF en los que se ha preservado el recto, el riesgo acumulado de cáncer en

en la elección del tratamiento y en qué momento realizarlo^{159,161}.

7.6.2. Tratamiento de las manifestaciones extracolónicas

El tratamiento quirúrgico de los adenomas duodenales es controvertido. A pesar de que estos pacientes presentan un riesgo incrementado de desarrollar un adenocarcinoma periampular¹⁴⁹, éste probablemente no justifica la realización de una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica en todos los pacientes con adenomas duodenales¹⁴⁷. No obstante, esta intervención podría estar justificada en pacientes con adenomas avanzados (Spigelman IV)¹⁵¹. En algunos casos, la ampulectomía endoscópica o quirúrgica puede ser una alternativa.

7.7. VIGILANCIA POSRESECCIÓN

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

B Los pacientes con PAF deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo precoz de CCR.

C La elección de la técnica quirúrgica (proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal o colectomía con anastomosis ileorrectal) dependerá de la edad de diagnóstico de la PAF, del fenotipo de ésta y de la historia familiar, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada una de ellas.

esta localización a 10, 20 y 40 años es del 4, 12 y 32%, respectivamente^{159,160}. La decisión de realizar una intervención u otra dependerá de la expresión fenotípica de la enfermedad¹²⁶. En general, la proctocolectomía es el procedimiento de elección, sobre todo si el número de pólipos rectales es elevado o existe historia familiar de formas gra-

mediante proctocolectomía¹²⁶. 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. **[Estudios de pronóstico (2b)]**

B En los pacientes con adenomas duodenales avanzados (Spigelman IV) podría estar indicado realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica.

ves de PAF^{126,160}. No obstante, en pacientes jóvenes con escasos pólipos en el recto e historia familiar de formas leves de PAF, y en paciente con PAF atenuada, puede estar indicada la colectomía con preservación del recto¹²⁶. **[Estudios de tratamiento (4)]**

La correlación entre la localización de las mutaciones en el gen *APC* y los diversos fenotipos de PAF podría ayudar

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 6-12 meses en esta situación, mientras que se podrá espaciar a 3-5 años en los pacientes portadores de un reservorio^{133,154}. Si se detectan pólipos, está indicada la resección endoscópica. **[Estudios sobre prevención (5)]**

C En los pacientes con PAF, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico tras la colectomía, con una periodicidad de 6-12 meses para aquellos con remanente rectal y de 3-5 años para aquellos con reservorio ileal.

7.8. QUIMIOPREVENCIÓN EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la quimioprevencción en la PAF. Esta evaluación se ha llevado a cabo en pacientes con adenomas colorrectales y/o duodenales, así como portadores de mutaciones del gen *APC* que aún no han desarrollado la enfermedad.

Diversos ECA en pacientes con PAF han demostrado una reducción significativa del número y tamaño de los adenomas con la administración de AINE, en especial sulindaco¹⁶²⁻¹⁶⁴ y, más recientemente, celecoxib¹⁶⁵, un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2. La eficacia y la seguridad de estos fármacos no se han comparado de forma directa^{166,167}. [Estudios de tratamiento (2b)]

El beneficio de los AINE es probablemente transitorio, ya que la interrupción del tratamiento comporta la reaparición de los adenomas. Además, existen evidencias que sugieren que la administración de estos fármacos no anula el riesgo de transformación neoplásica, habiéndose descrito pacientes que han desarrollado CCR a pesar de la regresión de los pólipos^{166,168}. En este sentido, existe muy poca información en relación con los beneficios a largo plazo¹⁶⁹.

Un ECA con sulindaco¹⁷⁰ en pacientes con PAF y adenomas duodenales avanzados muestra que la administración de este fármaco induce únicamente la regresión de los pólipos menores de 3 mm. Otro ECA con celecoxib¹⁷¹ en pacientes con PAF con o sin afectación duodenal no demuestra un beneficio inequívoco en relación con placebo. [Estudios de tratamiento (2b)]

Existe un único ECA que compara la administración de AINE con placebo en la prevención primaria de la PAF¹⁷². En este estudio, realizado en individuos pertenecientes a familias con PAF y portadores de mutaciones en el gen *APC* que no habían expresado la enfermedad en el momento de la inclusión, la administración de sulindaco durante 4 años no previno la aparición de adenomas.

[Estudios sobre prevención (2b)]

No existe ningún estudio que demuestre que la administración de AINE prevenga o retrase la aparición de adenomas en el remanente rectal o en el reservorio ileal en los pacientes con PAF tras la resección quirúrgica.

8. Cribado en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de CCHNP?
2. ¿Qué hay que hacer en un paciente diagnosticado de CCHNP?
3. ¿Qué hay que recomendar a los familiares de un paciente con CCHNP?

8.1. CONCEPTO Y VARIANTES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

El CCHNP (también denominado síndrome de Lynch) es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN. Más del 90% de las familias con CCHNP genéticamente caracterizado son debidas a mutaciones en los genes *hMSH2* (38%) y *hMLH1* (59%)^{154,173}. A pesar de tratarse de la forma de CCR hereditario más frecuente, únicamente representa entre el 0,9 y el 2% del total de casos de CCR^{5,174,175}.

El CCHNP se caracteriza por el desarrollo precoz de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado)^{154,173}. Con menor frecuencia pueden presentar tumores cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de síndrome de Turcot y síndrome de Muir-Torre, respectivamente, y constituyen variantes del CCHNP¹³⁵.

Desde un punto de vista histológico, el CCR se caracteriza por ser mucinoso, con pérdida de la diferenciación glandular e infiltración linfocitaria¹⁷⁶.

- B** La administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF únicamente está aceptada como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa a ésta.
- ✓ La desaparición de los pólipos tras la administración de AINE no excluye la vigilancia endoscópica.
- B** En el momento actual, no existe suficiente evidencia para recomendar la administración de AINE en los pacientes afectados de PAF con adenomas duodenales.
- ✓ La administración de AINE no está justificada en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales en pacientes con PAF después del tratamiento quirúrgico.
- B** La administración de AINE no está justificada en la prevención primaria de la PAF en pacientes portadores de mutaciones en el gen *APC*.

Tabla 4. Criterios clínicos de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis

Criterios de Amsterdam I¹⁷⁷

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

Criterios de Amsterdam II¹⁷⁸

- 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, y
- Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
- Exclusión de la PAF en los casos de CCR

8.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de CCHNP se establece a partir de la historia familiar y se basa en los criterios de Amsterdam¹⁷⁷, recientemente modificados (Amsterdam II)¹⁷⁸ para incluir el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas (tabla 4).

La identificación de una mutación germinal en algunos de los genes reparadores del ADN permite confirmar el diagnóstico molecular de CCHNP. Esto se produce en la mayoría de pacientes (45-65%) que cumplen los criterios de Amsterdam¹⁷⁹. Sin embargo, en una proporción no despreciable de familias que cumplen estos criterios o que tienen una marcada historia familiar de CCR no es posible identificar la mutación causal¹⁸⁰⁻¹⁸². Contrariamente, familias que no cumplen los criterios de Amsterdam pueden presentar mutaciones germinales en estos genes^{183,184}.

tipo-fenotipo, por lo que la presencia de neoplasias extracolónicas no se ha asociado invariablemente a mutaciones específicas¹³³.

La baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam II ha llevado a establecer unos criterios menos restrictivos que permitan identificar una proporción mayor de pacientes afectados de CCHNP. Estos criterios, establecidos en Bethesda¹⁸⁵ y posteriormente modificados¹³⁹ (tabla 5), fueron desarrollados para identificar pacientes con una elevada probabilidad de padecer un CCHNP a los cuales estaría indicado determinar la presencia del fenómeno de inestabilidad de microsatélites en el seno del tumor. En aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites debería investigarse la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN¹⁸⁵. En este sentido, es importante señalar que los criterios de Bethesda no son criterios diagnósticos

- El diagnóstico clínico de CCHNP se basa en el cumplimiento de los criterios de Amsterdam.
- La identificación de una mutación germinal en genes reparadores del ADN (fundamentalmente *hMSH2* y *hMLH1*) permite confirmar el diagnóstico de CCHNP.

8.3. ANÁLISIS GENÉTICO

La presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN ha permitido el diagnóstico molecular del CCHNP y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de ésta¹³³. La alteración de estos genes comporta la acumulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma, lo cual constituye un marcador fenotípico de esta entidad (fenómeno de inestabilidad de microsatélites)¹³³ (véase Anexo 5).

[Estudios de diagnóstico (3b)]

La penetrancia de las mutaciones en los genes *hMSH2* y *hMLH1* en relación con el desarrollo de CCR es superior al 80%. A diferencia de lo que ocurre en la PAF, el CCHNP no presenta unas características fenotípicas específicas, lo que hace aún más útil la realización del análisis genético¹³³. Además, no existe una clara correlación geno-

de CCHNP, cuyo diagnóstico clínico se apoya en los criterios de Amsterdam. [Estudios de diagnóstico (3b)]

Más del 95% de CCR en pacientes con CCHNP presentan inestabilidad de microsatélites, mientras que tan sólo un 15% de los tumores en pacientes con CCR esporádico¹³³. Esta circunstancia apoya la conveniencia de evaluar la presencia de inestabilidad de microsatélites como procedimiento de selección previo 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^{133,185}.

Se ha sugerido que el análisis previo de la presencia de inestabilidad de microsatélites podría obviarse en aquellos pacientes que cumplen alguno de los tres primeros criterios de Bethesda (tabla 5). En estos pacientes, debido a la mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el CCHNP, podría efectuarse el análisis mutacional directamente.

Tabla 5. Criterios de Bethesda modificados¹³⁹

- Pacientes con CCR que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Amsterdam
- 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

El análisis genético de los genes reparadores del ADN permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo^{126,133,138}. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones. Por ello, el análisis genético debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes (véase *Anexo 5*). [Estudios de diagnóstico (1c)]

La identificación de los individuos portadores de mutaciones mediante análisis genético permite optimizar la relación coste-efectividad del cribado del CCHNP, especialmente si se tienen en cuenta los familiares más cercanos (hijos y hermanos) de los pacientes afectados¹⁸⁶.

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados¹⁴². La existencia de registros favorece la optimización del manejo de estos pacientes, aunque no se ha estudiado si ello conlleva una disminución de la prevalencia de CCR o una mejora de su pronóstico¹²⁶. Todo ello apoya la importancia de disponer de unidades especializadas en el CCR hereditario^{133,134,139}. El análisis genético debe efectuarse en el contexto del consejo genético, y siempre previa obtención del consen-

timiento informado por escrito^{133,134,139}. [Estudios de intervención (4)]

8.4. CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

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 desarrollo⁵⁴. 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 cribado¹⁸⁷. [Estudios sobre prevención (2b)] No existen estudios dirigidos específicamente a establecer el intervalo idóneo entre exploraciones, aunque se ha descrito la aparición de CCR a los 2 o 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Esta circunstancia, junto con el hecho de que la progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el CCHNP que en los tumores esporádicos¹⁷³, justificaría un intervalo más corto (1 o 2 años) entre exploraciones. [Estudios sobre prevención (2b)]

- A** El análisis de los genes reparadores del ADN (especialmente *hMSH2* y *hMLH1*) permite confirmar el diagnóstico de CCHNP y realizar el diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo.
- B** En los pacientes que cumplen los criterios de Bethesda debe investigarse la presencia de inestabilidad de microsatélites en el tumor, en cuyo caso está indicado efectuar el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.
- A** A los pacientes que cumplen los tres primeros criterios de Bethesda se les podría ofrecer directamente el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.
- B** El análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.
- A** El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones.
- Los pacientes con diagnóstico clínico (criterios de Amsterdam) o molecular de CCHNP (presencia de mutaciones en los genes responsables), o con una elevada probabilidad de padecerlo (criterios de Bethesda), y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.

Así mismo, 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 afecto más joven, escogiendo la opción que primero se produzca^{126,133,134}. [Estudios sobre prevención (5)] 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 cribado¹⁹⁰. [Estudios sobre prevención (4)]

La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio, tanto en las familias con mutaciones en el gen *hMSH2* como en el gen *hMLH1*^{195,196}. Aunque existe un estudio que sugiere que la realización de una ultrasonografía pélvica anual o bienal no es efectiva para la detección precoz del carcinoma de endometrio¹⁹⁴, la mayoría de grupos recomiendan su cribado sistemático a partir de los 25-35 años de edad^{76,192}. [Estudios sobre prevención (4)]

- B** Debe ofrecerse cribado endoscópico a los individuos a riesgo de CCHNP (portadores de mutaciones en los genes responsables y aquellos pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal).
- C** El cribado contempla la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).

8.5. CRIBADO DE LAS NEOPLASIAS EXTRACOLÓNICAS

El registro de cáncer de Finlandia ha permitido establecer la incidencia de las neoplasias extracolónicas asociadas al CCHNP en individuos portadores de mutaciones en los genes responsables: 60% para el cáncer de endometrio, 13% para el de estómago, 12% para el de ovario, 4% para el de vías urinarias, 3,7% para el cerebral, 3,3% para el de pelvis renal y 2% para el de vías biliares¹⁹¹. [Estudios de historia natural (1b)]

Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares a riesgo presentan un riesgo incrementado de presentar una neoplasia extracolónica, lo que podría justificar el cribado de ésta¹⁹². Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el CCR, no está demostrada la eficacia de estas estrategias^{76,193,194}. 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 extracolónica¹⁹².

8.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Dado que los pacientes con CCHNP presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos⁵⁴, una progresión más rápida desde adenoma a carcinoma¹⁷³ y que en muchas ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente¹⁹⁷, algunos grupos recomiendan la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales¹⁹². 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 terapéutica¹⁹². [Estudios de historia natural (4)]

En la actualidad, no existen datos a favor o en contra para ofertar la realización de una colectomía profiláctica en individuos a riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP¹⁹². Sin embargo, podría ser considerada en individuos en los que se prevea que no van a adherirse a medidas de cribado endoscópico periódico.

- El cribado de las neoplasias extracolónicas en el CCHNP debería individualizarse en función de la predisposición familiar para una determinada neoplasia.
- D** En las mujeres a riesgo pertenecientes a familias con CCHNP debe valorarse el cribado del cáncer de endometrio mediante ultrasonografía transvaginal y/o aspirado endometrial con periodicidad anual a partir de los 25-35 años de edad.
- D** En individuos a riesgo pertenecientes a familias con CCHNP y cáncer gástrico asociado debe valorarse la realización de una gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
- D** En individuos a riesgo pertenecientes a familias con CCHNP y neoplasias urinarias asociadas debe valorarse la realización de una ultrasonografía y citología urinaria cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.

- C** En pacientes pertenecientes a familias con CCHNP que han desarrollado un CCR debería valorarse la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía) como prevención de neoplasias metacrónicas.
- ✓ En los individuos portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP que desarrollan un adenoma colorrectal debería valorarse la realización de una resección extensa (colectomía o proctocolectomía) como prevención de neoplasias metacrónicas.
- ✓ No se dispone de información suficiente para apoyar la realización de tratamientos quirúrgicos en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el CCHNP.

El tratamiento habitual en mujeres afectadas de CCHNP que desarrollan un carcinoma de endometrio es la histerectomía y la ooforectomía bilateral¹⁹².

En la actualidad, no existen datos a favor o en contra para ofertar la realización de una histerectomía con o sin ooforectomía bilateral profiláctica en individuos a riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP^{154,192}.

8.7. VIGILANCIA POSRESECCIÓN

La mitad de los pacientes sometidos a una resección colónica segmentaria presentan una segunda neoplasia colorrectal a los 10 años¹⁵⁴. Por otra parte, el riesgo de desarrollar un carcinoma de recto en los pacientes en los que se ha preservado este segmento es del 12% tras un período de seguimiento de 12 años¹⁹⁸. Este elevado riesgo de lesiones metacrónicas justifica la vigilancia endoscópica tras la cirugía¹⁹⁸. **[Estudios de historia natural (2b)]**

- B** Los pacientes afectados de CCHNP son tributarios de vigilancia endoscópica tras la resección del CCR.
- D** Las exploraciones se efectuarán con una periodicidad de 1-3 años, en función de la edad del paciente, la existencia de patología asociada y el tipo de resección efectuada.

8.8. QUIMIOPREVENCIÓN EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Por el momento, no existen datos que apoyen la utilidad de estrategias de quimiopreención o de la modificación de la dieta u otros hábitos en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR¹⁷³.

- ✓ En la actualidad no está justificada la quimiopreención en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR en el CCHNP.
- ✓ En la actualidad no está justificada la quimiopreención en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el CCHNP.

Tampoco existen datos que apoyen la utilidad de estas estrategias en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el CCHNP¹⁵⁴.

9. Cribado en el cáncer colorrectal familiar

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Cuál es el riesgo de CCR en individuos con familiares afectados de CCR?
2. ¿Qué medidas de cribado deben recomendarse a los familiares de un paciente con CCR?

9.1. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN INDIVIDUOS CON FAMILIARES AFECTOS DE CÁNCER COLORRECTAL

Los pacientes con CCR a menudo presentan antecedentes familiares de esta neoplasia, habitualmente sin llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias de CCR (PAF y CCHNP)⁶⁷. Así, se ha descrito de manera constante que el riesgo de desarrollar CCR en individuos con un familiar de primer grado afecto de esta neoplasia es 2-3 veces superior al de la población general⁶⁷. Un estudio prospectivo demuestra que el riesgo de CCR a la edad de

Tabla 6. Riesgo de cáncer colorrectal en función del número de familiares afectados y de la edad de diagnóstico del caso índice

Estudio	OR para el riesgo de CCR con 1 familiar de primer grado afecto	OR para el riesgo de CCR con 2 familiares de primer grado afectados	OR para el riesgo de CCR en familiares en función de la edad de diagnóstico del caso índice
St John et al ²⁰⁰	1,8 (1,2-2,7)	5,7 (1,7-19,3)	< 45 años: 3,7 (1,5-9,1)
Fuchs et al ¹⁹⁹	1,72 (1,34-2,19)	2,75 (1,34-5,63)	< 45 años: 5,4 (1,9-14,6)
Winawer et al ^{a,201}	1,78 (1,18-2,76)	3,25 (1,92-5,52) ^b	< 60 años: 2,6 (1,5-4,6)
Ahsan et al ²⁰²	1,74 (1,24-2,45)	-	< 50 años: 4,4 (2,2-8,5)

^aCaso índice afecto de adenoma colorrectal.

^bUn hermano con adenoma colorrectal y un padre con CCR.

OR: odds ratio.

Reproducida de Burt⁶⁷.

Tabla 7. Riesgo familiar de cáncer colorrectal

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Riesgo en población general (EE.UU.)	6%
Un familiar de primer grado ^a con CCR	2-3 veces ^d
Dos familiares de primer grado con CCR	3-4 veces ^d
Un familiar de primer grado con CCR diagnosticado ≤ 50 años	3-4 veces ^d
Un familiar de segundo ^b o tercer ^c grado con CCR	~ 1,5 veces ^d
Dos familiares de segundo grado con CCR	~ 2-3 veces ^d
Un familiar de primer grado con adenoma colorrectal	~ 2 veces ^d

^aFamiliares de primer grado: padres, hermanos e hijos.

^bFamiliares de segundo grado: abuelos, tíos y sobrinos.

^cFamiliares de tercer grado: bisabuelos y primos.

^dIncremento respecto al riesgo de la población general (6%).

Reproducida de Burt⁶⁷.

40 años en un individuo con un familiar de primer grado afecto de CCR es aproximadamente el mismo que el de la población general a la edad de 50 años¹⁹⁹.

La edad de diagnóstico del CCR, el número de familiares afectados y el grado de parentesco son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios¹⁹⁹⁻²⁰³. La revisión de Burt⁶⁷ analiza el riesgo de CCR teniendo en cuenta estos parámetros (tabla 6) y los agrupa según el riesgo familiar (tabla 7).

La revisión sistemática de Johns²⁰³ confirma estos resultados y detalla los RR para los diferentes subgrupos y diagnósticos específicos: un único familiar de primer grado con CCR: 2,25 (IC del 95%: 2,0-2,53), con cáncer de colon: 2,42 (IC del 95%: 2,2-2,65) y con cáncer de recto: 1,89 (IC del 95%: 1,62-2,21); padre o madre con CCR: 2,26 (IC del 95%: 1,87-2,72) y hermano con CCR: 2,57 (IC del 95%: 2,19-3,02); más de un familiar con CCR:

4,25 (IC del 95%: 3,01-6,08); familiar con CCR diagnosticado antes de los 45 años: 3,87 (IC del 95%: 2,40-6,22); y familiar con adenoma colorrectal: 1,99 (IC del 95%: 1,55-2,55)²⁰³. **Estudios de historia natural (1a)]**

La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectados de CCR también se ha visto asociado a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia²⁰⁴. **Estudios de historia natural (4)]**

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios prospectivos que comparen estrategias de cribado específicas en pacientes con un incremento de riesgo familiar de CCR^{67,205}. Por tanto, todas las recomendaciones tienen una base empírica y contemplan medidas de cribado más intensivas que las propuestas para la población de riesgo medio, ya sea por la periodicidad y/o la edad de inicio de éstas^{54,67,206}.

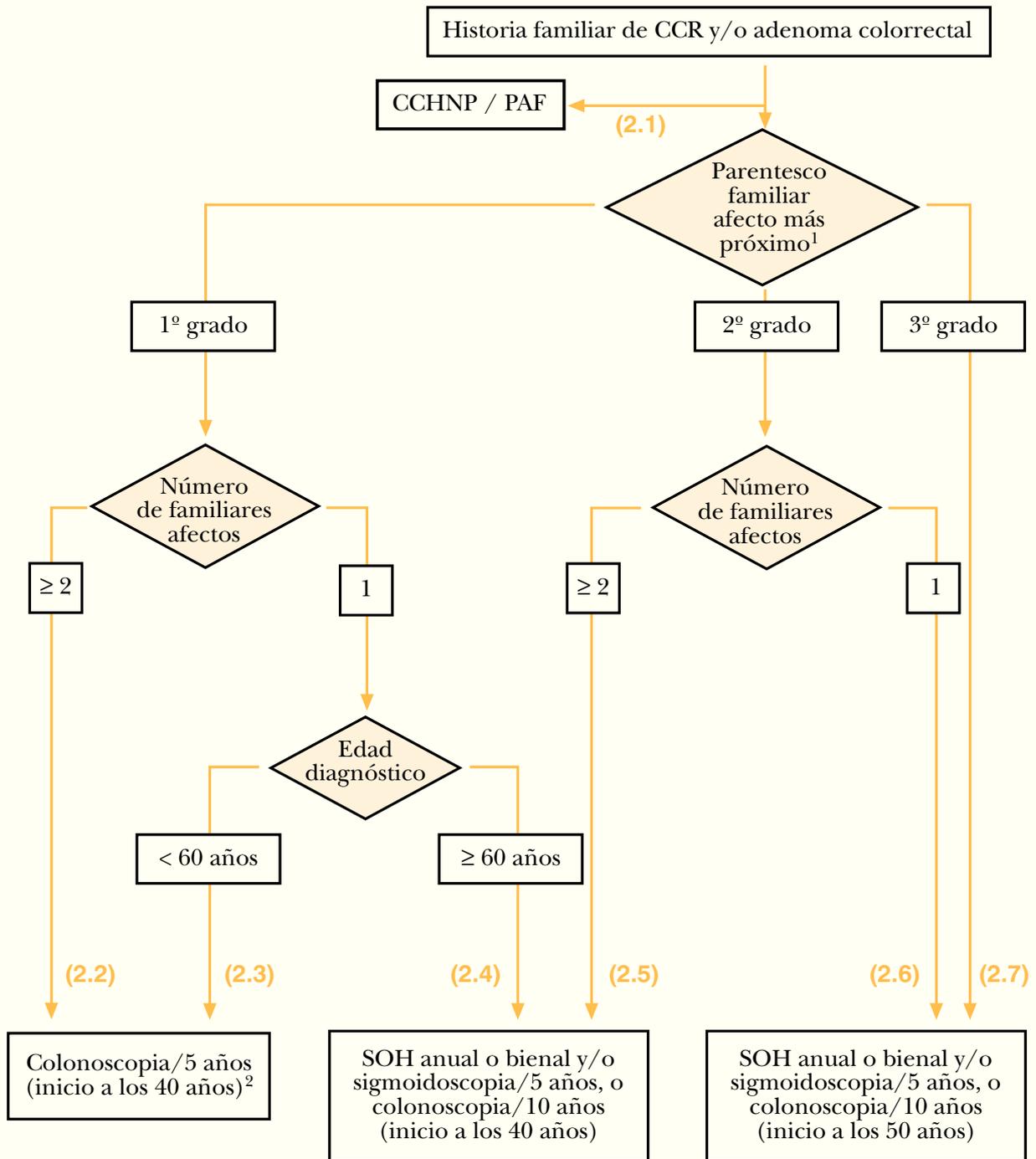
- A** Las personas con una historia familiar de CCR presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de CCR.
- La historia clínica de cualquier individuo debe recoger la eventual existencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales en dos o tres generaciones.
- El número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR determinará la estrategia de cribado a seguir.

9.2. ESTRATEGIA DE CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR (ALGORITMO 2)

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

- (2.1) Los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenoma colorrectal presentan un riesgo incrementado de desarrollar esta neoplasia. Este riesgo es especialmente elevado en aquellos individuos pertenecientes a familias con CCHNP o PAF, los cuales son tributarios de un cribado específico (véase apartados 7 y 8). Cuando no se cumplen los criterios establecidos para estas formas de CCR hereditario, el riesgo de CCR está condicionado por el grado de parentesco, el número de familiares afectos y la edad de diagnóstico.
- (2.2) Los individuos con dos o más familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) con una neoplasia colorrectal son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).
- (2.3) Cuando existe únicamente un familiar de primer grado afecto de neoplasia colorrectal, el riesgo está condicionado por la edad en el momento del diagnóstico. Cuando éste se efectuó antes de los 60 años de edad, el cribado aconsejado es idéntico al mencionado en el punto anterior.
- (2.4) Por el contrario, cuando el diagnóstico se efectuó a una edad igual o superior a los 60 años, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio pero iniciándolo a los 40 años de edad.
- (2.5) Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos), el cribado recomendado dependerá exclusivamente del número de familiares afectos. En los individuos con dos o más familiares afectos, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio, pero iniciándolo a los 40 años de edad.
- (2.6) Cuando existe únicamente un familiar de segundo grado afecto, el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.
- (2.7) Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de tercer grado (bisabuelos y primos), el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

Algoritmo 2. Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar



¹Familiares de 1º grado: padres, hermanos e hijos; 2º grado: abuelos, tíos y sobrinos; 3º grado: bisabuelos y primos.

²Inicio del cribado a los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).

CCR: cáncer colorrectal; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis; PAF: poliposis adenomatosa familiar; SOH: sangre oculta en heces.

10. Vigilancia en los adenomas colorrectales

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con un adenoma colorrectal tras su resección?
2. ¿Existe alguna estrategia para prevenir la recurrencia del adenoma colorrectal tras la polipectomía?

10.1. CONCEPTO Y TIPOS DE PÓLIPOS

El término pólipo colorrectal define a cualquier tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. Por razones prácticas, se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos. Los pólipos neoplásicos incluyen fundamentalmente los adenomas, mientras que los no neoplásicos abarcan los hiperplásicos, los inflamatorios y los hamartomatosos^{207,208}.

La mayoría de los pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%)²⁰⁷. Sin embargo, estos porcentajes varían según la localización y tamaño de las lesiones, y la edad de los pacientes estudiados²⁰⁷. [Estudios de prevalencia (1b)]

La OMS clasifica los adenomas en tubulares (menos de un 20% de componente vellosos y habitualmente pediculados), tubulovellosos y vellosos (más de un 80% de componente vellosos y a menudo sésiles). Según los resultados del National Polyp Study, el 87% de los adenomas son tubulares, el 8% tubulovellosos y el 5% vellosos²⁰⁹. [Estudios de prevalencia (1b)]

Los adenomas muestran toda una gama de cambios displásicos que abarcan desde la displasia de bajo a la de alto grado²⁰⁷. El concepto de carcinoma *in situ* coincide con el de displasia de alto grado, en la cual los focos neoplásicos no superan la capa *muscularis mucosae* y, por tanto, su capacidad de diseminación es nula²⁰⁷. Es importante diferenciar esta entidad del pólipo maligno, el cual representa un adenoma con áreas de transformación carcinomatosa que se extienden a la capa submucosa y, en consecuencia, constituye un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación²⁰⁷.

A pesar de que los pólipos hiperplásicos se incluyen en el grupo de no neoplásicos, la poliposis hiperplásica, una entidad caracterizada por la presencia de múltiples pólipos de esta estirpe en todo el colon y habitualmente de tamaño ≥ 5 mm, debe considerarse potencialmente premaligna²¹⁰. [Estudios de pronóstico (2b)]

Los pólipos hamartomatosos solitarios no deben considerarse premalignos. No obstante, aquellos que acontecen en la

poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo incrementado de malignización¹²⁶⁻²¹¹. [Estudios de pronóstico (2a)]

10.2. HISTORIA NATURAL DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

Diversas evidencias indirectas derivadas de estudios epidemiológicos, clinicopatológicos y genéticos apoyan la relación secuencial adenoma-CCR^{212,213}. Este concepto describe la progresión gradual del epitelio normal a displásico y posteriormente a cáncer, asociado a múltiples alteraciones genéticas.

Sin embargo, la mejor evidencia de que los adenomas constituyen una lesión premaligna proviene del hecho que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de CCR, como lo demuestran las cohortes derivadas de los ECA del National Polyp Study²¹⁴ y del Telemark Polyp Study⁹⁰. [Estudios sobre prevención (1b)]

Los diversos estudios disponibles realizados en series endoscópicas o necrópsicas estiman que la prevalencia de adenomas entre poblaciones occidentales es del 25 y 40%, respectivamente. No obstante, tan sólo el 5%, aproximadamente, de los adenomas colorrectales sufren transformación carcinomatosa^{207,213,215}. [Estudios de prevalencia (1b)]

En general, el crecimiento de los adenomas es lento y, aunque no se conoce con precisión, se estima en 5 y 10 años el tiempo necesario para que un pólipo < 1 cm se transforme en un cáncer invasivo²¹³. [Estudios de historia natural (1b)]

Los estudios de seguimiento han mostrado que algunos adenomas aumentan de tamaño, otros se mantienen estables e incluso algunos pueden llegar a desaparecer²¹⁵. Por otra parte, la displasia de alto grado en los adenomas se asocia a la edad del paciente, al tamaño de la lesión y a la proporción de componente vellosos^{209,216}. [Estudios de pronóstico (1b)]

Los datos de la historia natural de los adenomas sugieren que las estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas fundamentalmente a detectar de manera precoz los adenomas avanzados (lesiones > 10 mm, con componente vellosos, o con displasia de alto grado), dado que son los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.

10.3. POLIPECTOMÍA

10.3.1. Tratamiento endoscópico

Actualmente, y aunque no existe evidencia directa, está aceptado que la colonoscopia es el método más efectivo para la detección de los pólipos colorrectales. Además,



El adenoma con displasia de alto grado (también denominado carcinoma *in situ*) se considera una neoplasia sin capacidad de diseminación. Cuando las áreas de transformación carcinomatosa se extienden a la capa submucosa se considera un carcinoma invasivo con capacidad de diseminación.

- A** La mayoría de CCR se inician a partir de un adenoma y, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, esta lesión debería ser considerada premaligna.
- A** La displasia de alto grado en los adenomas se asocia al tamaño de la lesión, a la proporción de componente veloso y a la edad del paciente.
- Las estrategias de cribado deben ir dirigidas a detectar precozmente los adenomas avanzados (lesiones > 10 mm, con componente veloso, o con displasia de alto grado).

esta técnica permite realizar simultáneamente la toma de biopsias y la polipectomía (resección de las lesiones)^{207,208,213,217}. **[Estudios de diagnóstico (1b)]**

La polipectomía endoscópica se puede realizar con asa o pinzas, ya sea con o sin electrocauterio²⁰⁸. Esta técnica permite la exéresis completa de la mayoría de pólipos, los cuales deben ser recuperados e inexcusablemente analizados por un patólogo^{208,217}. El examen debe describir la histología del pólipo, determinar el grado de displasia y evaluar la presencia de malignidad. Ante la presencia de malignidad se debe establecer la profundidad de invasión, el grado de diferenciación celular, la afectación vascular y linfática, y la existencia o no de invasión del margen de resección^{207,208,213,217}. En los pólipos planos, la mucosectomía es la técnica de elección²¹⁸.

Macroscópicamente, los pólipos hiperplásicos son indistinguibles de los adenomas de pequeño tamaño cuando se emplean técnicas endoscópicas convencionales. Por este motivo, todos los pólipos deben ser considerados tributarios de resección²⁰⁸.

En los pacientes con pólipos detectados en un enema opaco, sigmoidoscopia o colonoscopia incompleta es conveniente realizar una colonoscopia completa con el fin de detectar posibles lesiones sincrónicas^{97,219} (véase apartado 6.2).

[Estudios de prevalencia (1a)]

La polipectomía endoscópica debe considerarse el tratamiento definitivo cuando se ha efectuado una resección completa del pólipo y el análisis histológico descarta la

presencia de un carcinoma invasivo^{207,208,217}. **[Estudios de tratamiento (1c)]**

La polipectomía endoscópica también puede considerarse el tratamiento definitivo cuando el análisis histológico demuestra la presencia de un carcinoma invasivo siempre que se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y ausencia de invasión vascular o linfática^{207,208,217}.

Cuando el análisis histológico confirma la existencia de un carcinoma invasivo y no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados anteriormente, debe considerarse la realización de tratamiento quirúrgico complementario (colectomía segmentaria adicional). Dado que en estos pacientes la mortalidad por CCR continúa siendo baja, la decisión terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la morbimortalidad asociada a la cirugía y la localización del pólipo^{207,208,217}.

10.3.2. Tratamiento quirúrgico inicial

La resección quirúrgica debe ser considerada como tratamiento inicial en adenomas sésiles de gran tamaño y con una base de implantación amplia que, por razones técnicas, no pueden ser extirpados completamente y de forma segura con la colonoscopia²⁰⁸. **[Estudios de tratamiento (1c)]**

- A** La colonoscopia es el método de elección para el diagnóstico de los pólipos colorrectales.
- Todos los pólipos identificados durante la endoscopia deben ser reseados, ya sea mediante polipectomía endoscópica o quirúrgica.
- A** La polipectomía endoscópica es el tratamiento de elección de los adenomas colorrectales.
- B** En los pacientes con un adenoma colorrectal con displasia de bajo o alto grado (carcinoma in situ) tratado mediante polipectomía endoscópica, la resección endoscópica debe considerarse suficiente.
- B** La polipectomía endoscópica puede considerarse suficiente en los pacientes con un adenoma colorrectal con carcinoma invasivo siempre que no exista invasión del margen de resección, se trate de un carcinoma bien o moderadamente diferenciado y no exista invasión linfática o vascular.

B En pacientes con un adenoma sésil de gran tamaño y con una base de implantación amplia, debe valorarse individualmente la conveniencia de efectuar una resección quirúrgica como tratamiento inicial de la lesión.

10.4. VIGILANCIA TRAS LA POLIPECTOMÍA

La colonoscopia es más efectiva que el enema opaco para la detección de lesiones durante el seguimiento tras la polipectomía¹⁰⁴. Para asegurar una correcta vigilancia es necesario que la colonoscopia sea completa y que el intestino se haya preparado adecuadamente (véase apartado 6.5).

[Estudios de diagnóstico (1b)]

Las estrategias de vigilancia endoscópica tras la polipectomía se han establecido teniendo en cuenta las cohortes de los ECA del National Polyp Study²¹⁴ y del Telemark Polyp Study⁹⁰ (diseñados para establecer la efectividad de la vigilancia endoscópica tras la polipectomía), del Funen Adenoma Follow-Up Study²²⁰ (diseñado para establecer la efectividad de la detección de SOH en el cribado del CCR), del Polyp Prevention Study²²¹ y del Weat Fiber Trial²²² (diseñados para establecer la utilidad de los antioxidantes y de la fibra, respectivamente, en la prevención de la recurrencia tras la resección de adenomas colorrectales).

La descripción de los resultados de estos estudios muestran que un elevado porcentaje de pacientes presentan múltiples adenomas de forma sincrónica (lesiones que coinciden en el tiempo), los cuales no siempre son detectados en la exploración inicial (en especial aquellos < 5 mm).

[Estudios de prevalencia (1b)]

A partir del seguimiento de las cohortes de los estudios mencionados se estima que un 30-40% de los pacientes con adenomas colorrectales presentan neoplasias metacrónicas (nuevas lesiones que aparecen durante el seguimiento)^{90,214,221,222}. En un porcentaje elevado de casos, estas lesiones metacrónicas se desarrollan en localizaciones distintas a la de la lesión inicial²²².

[Estudios de prevalencia (1b)]

Análisis multivariantes demuestran que el riesgo de desarrollar un adenoma con displasia de alto grado o CCR durante el seguimiento se asocia al tamaño de la lesión inicial, a la proporción de componente vellosa y a la presencia de adenomas múltiples^{90,214,221,222}. Por otra parte, existen estudios que demuestran que algunas neoplasias se desarrollan a partir de pólipos sétiles resecados de manera incompleta²²³.

[Estudios de pronóstico (1a)]

La mayoría de adenomas detectados durante el seguimiento tras la polipectomía acostumbra a ser de pequeño tamaño (< 10 mm) y sin cambios degenerativos^{90,214,221,222}. En este sentido, a excepción de lo que ocurre en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar adenomas metacrónicos avanzados^{90,214,221,222}, diversos estudios sugieren que la colonoscopia inicial es la máxima responsable del beneficio obtenido con la polipectomía, mientras que el seguimiento endoscópico comportaría un mínimo beneficio adicional⁵⁴.

[Estudios de prevalencia (1b)]

Dos ECA han estudiado los intervalos de vigilancia endoscópica tras la polipectomía^{108,224}. Sus resultados, así como los de otros estudios de cohortes, indican que es

posible estratificar el riesgo de recurrencia de los adenomas de acuerdo a los hallazgos de la exploración basal y, en función de ello, recomendar el intervalo de vigilancia más apropiado^{54,207,208,213,217} [Estudios de prevalencia (1b)]. Así mismo, los estudios de coste-efectividad demuestran que en los pacientes con un riesgo de fallecer por cáncer muy bajo, como aquellos con un adenoma único de pequeño tamaño, un seguimiento endoscópico a intervalos fijos y regulares puede ser excesivamente costoso^{225,226}.

[Estudios de análisis económico (1b)]

Resultados del ECA del National Polyp Study demuestran que los hermanos y padres de pacientes con adenomas colorrectales presentan un riesgo aumentado de CCR (RR: 1,78; IC del 95%: 1,18-2,67), especialmente cuando el adenoma se diagnostica antes de los 60 años (RR: 2,59; IC del 95%: 1,46-4,58)²⁰¹.

[Estudios de prevalencia (1b)]

De acuerdo con los datos mencionados previamente, las estrategias de vigilancia endoscópica se basan en la estratificación de los pacientes en función del riesgo de lesiones metacrónicas, así como en la identificación de lesiones residuales o sincrónicas que hayan pasado desapercibidas en la exploración inicial. En base a la evidencia disponible, las GPC de las diferentes sociedades científicas^{54,207,208,213,217} recomiendan que:

- En los pacientes con un adenoma con áreas de carcinoma invasivo resecado endoscópicamente y que cumpla todos los criterios de buen pronóstico (margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular o linfática) debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- En los pacientes con un adenoma sésil grande (> 2 cm) que ha requerido una resección fragmentada debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión. Si se observa una lesión residual, puede intentarse una nueva polipectomía.
- En los pacientes que presentan adenomas múltiples (≥ 3), un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado) o un familiar de primer grado afecto de CCR, el intervalo desde la exploración basal hasta la primera colonoscopia debería ser de 3 años.
- En los pacientes con 1 o 2 adenomas tubulares de pequeño tamaño (< 10 mm) y ausencia de historia familiar de CCR, este intervalo puede ser de 5 años.
- El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de éstos). Así, tras una primera colonoscopia de seguimiento negativa o en la que únicamente se han hallado 1 o 2 adenomas

tubulares de pequeño tamaño (< 10 mm.), la siguiente exploración puede realizarse al cabo de 5 años.

- La estrategia de vigilancia deberá individualizarse en función de la edad y la comorbilidad del paciente, e interrumpirse cuando existan razones para pensar que el seguimiento no es capaz de prolongar la calidad de vida de éste.

te colonoscopia y toma de biopsias de la base en un período de 3 meses.

- (3.4) Por el contrario, cuando no se cumple alguno de los criterios de buen pronóstico mencionados, debe valorarse la realización de una colectomía segmentaria adicional.

- A** La vigilancia pospolipectomía persigue la detección tanto de lesiones sincrónicas que pasaron desapercibidas en la exploración basal como de lesiones metacrónicas, y debe realizarse mediante colonoscopia.
- ✓ La periodicidad de la vigilancia endoscópica tras la polipectomía está condicionada por los hallazgos de la exploración basal.
- ✓ Ante una colonoscopia incompleta y/o preparación inadecuada, los pacientes a los que se les detectó uno o más adenomas deben ser reexaminados.
- B** Los pacientes con un adenoma colorrectal con carcinoma invasivo a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica deben ser reexaminados en un período de 3 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** Los pacientes con un adenoma sésil grande sometidos a una resección endoscópica fragmentada deben ser reexaminados en un período de 3-6 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** En los pacientes con un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado), adenomas múltiples (≥ 3) o antecedente familiar de CCR, la primera colonoscopia de vigilancia debería efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en aquellos con 1 o 2 adenomas tubulares pequeños (< 10 mm) y sin historia familiar de CCR, ésta puede demorarse hasta los 5 años.
- ✓ El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de éstos).

10.4.1. Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía endoscópica (Algoritmo 3)

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

- (3.1) El tratamiento de elección de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Cuando el estudio anatomopatológico demuestra que se trata de un adenoma colorrectal, el paciente es tributario de medidas de vigilancia endoscópica.
- (3.2) Todos los pólipos resecaados deben ser analizados. Se considera que un carcinoma es invasivo cuando afecta a la capa submucosa.
- (3.3) La polipectomía endoscópica puede considerarse el tratamiento definitivo de adenomas con focos de carcinoma invasivo siempre que se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, y ausencia de invasión vascular o linfática. En esta situación es fundamental confirmar la resección completa de la lesión median-
- (3.5) Los pólipos sésiles de gran tamaño son difíciles de resecaar en su totalidad mediante polipectomía endoscópica. Con el fin de asegurar que su resección fue completa debe realizarse una colonoscopia con toma de biopsias de la base en un período de 3-6 meses.
- (3.6) En ausencia de adenomas sésiles de gran tamaño o de carcinoma invasivo, la estrategia de vigilancia del adenoma depende de las condiciones en las que se realizó la exploración basal. Cuando ésta fue incompleta (no se alcanzó el ciego) o la preparación del colon fue inadecuada, es recomendable repetir la colonoscopia con el fin de descartar lesiones sincrónicas que pudieron pasar desapercibidas en la exploración basal.
- (3.7) Si la exploración basal fue correcta, el intervalo hasta la segunda exploración está determinado por las características del adenoma y la historia familiar de CCR.
- (3.8) En los pacientes con adenomas múltiples (≥ 3), con un adenoma de tamaño ≥ 10 mm, componente vellosa o displasia de alto grado, o con historia familiar

de CCR, debe repetirse la colonoscopia al cabo de 3 años.

- (3.9) Por el contrario, en los pacientes con 1 o 2 adenomas tubulares, de pequeño tamaño (< 10 mm), con displasia de bajo grado y ausencia de historia familiar de CCR, la colonoscopia de vigilancia puede realizarse al cabo de 5 años.

10.5. PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LOS ADENOMAS COLORRECTALES

Existen cuatro ECA que evalúan el efecto de una dieta rica en fibra y baja en grasa^{30,227,228} o la administración de suplementos de fibra²²⁹ en la recurrencia de adenomas colorrectales tras la polipectomía. En los tres primeros se observa una reducción no significativa del riesgo de nuevas lesiones, que únicamente alcanza la significación estadística en uno de ellos en relación con los adenomas ≥ 10 mm³⁰. En el cuarto, la administración de suplementos de fibra no modifica la tasa de recurrencia²²⁹. [Estudios de tratamiento (1b)]

Existen tres ECA que evalúan el efecto de la administración de suplementos de calcio en la recurrencia de adenomas colorrectales. En dos de ellos se observa una reduc-

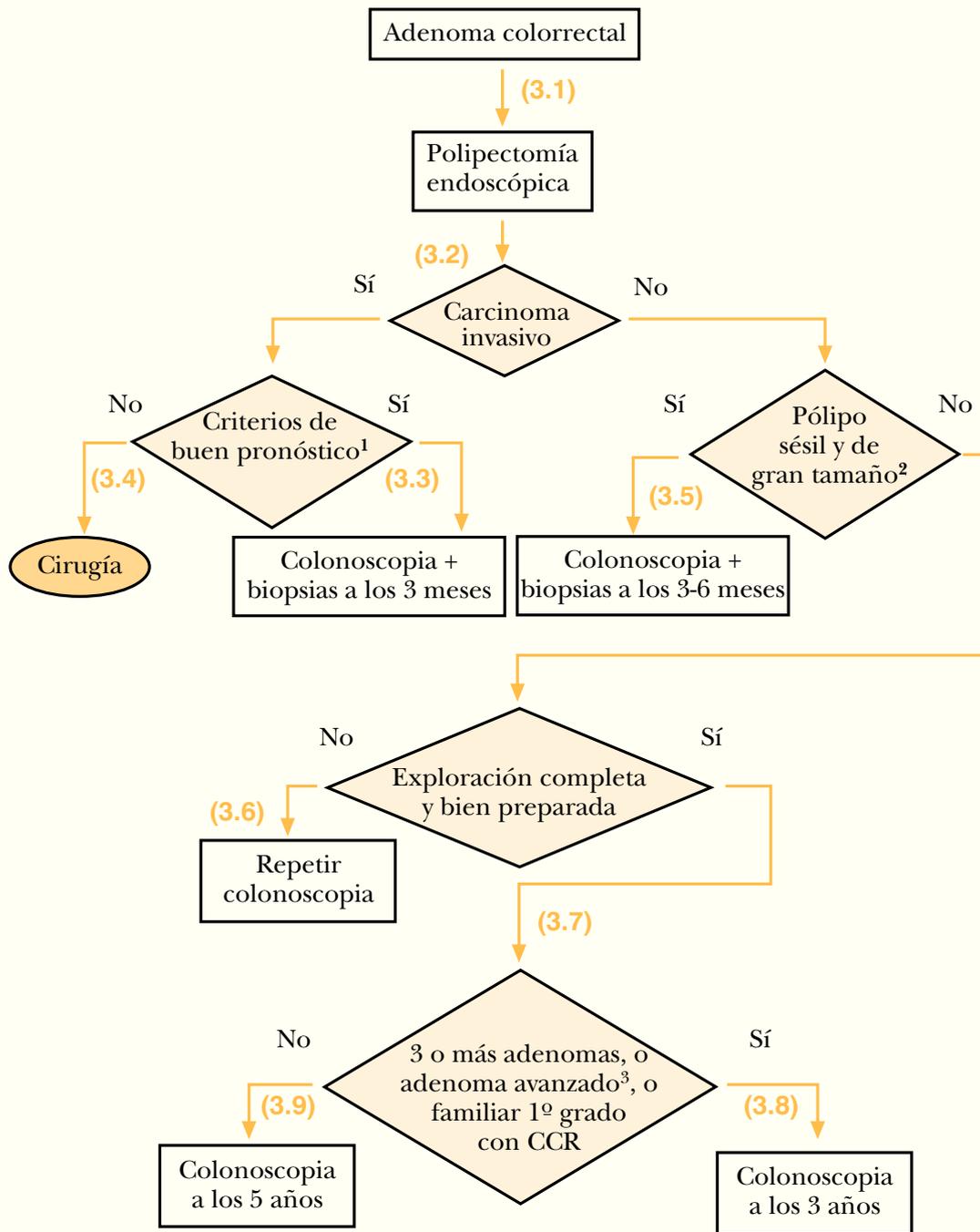
ción modesta del riesgo de recurrencia^{23,24}, mientras que en el otro²² no se observa ningún efecto. Un ECA reciente sugiere una interacción entre las concentraciones séricas de vitamina D y los suplementos de calcio²³⁰. [Estudios de tratamiento (1b)]

Un ECA reciente⁴³ demuestra que la administración de AAS a dosis de 81 mg/día disminuye la tasa de recurrencia de adenomas colorrectales (OR: 0,81; IC del 95%: 0,69-0,96) y de adenomas avanzados (OR: 0,59; IC del 95%: 0,38-0,92) en relación con placebo⁴³. Este efecto, sin embargo, no se observó con una dosis de 325 mg/día. [Estudios de tratamiento (1b)]

Existen dos ECA que evalúan el efecto de la administración de carotenos en la recurrencia de adenomas colorrectales (Antioxidant Polyp Prevention Study²⁹ y Australian Polyp Prevention Project³⁰), los cuales demuestran un incremento no significativo del riesgo de recurrencia. Resultados más recientes del Antioxidant Polyp Prevention Study³¹ muestran una reducción del riesgo entre los pacientes que nunca han fumado ni consumido alcohol, y un aumento de éste entre los fumadores o aquellos que consumen alcohol³¹. [Estudios sobre etiología (2b)] Existe un ECA (Alpha Tocopherol Beta Caroteno Cancer Prevention Study²³¹) que muestra un incremento del riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales con la administración de vitamina E.

B La evidencia científica disponible no justifica intervenciones preventivas específicas (dieta rica en fibra y baja en grasas, o administración de suplementos de fibra, calcio, AAS, carotenos o vitamina E) para evitar la recurrencia de los adenomas colorrectales.

Algoritmo 3. Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía endoscópica



¹Criterios de buen pronóstico: margen de resección libre, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión linfática y vascular.

²Fundamentalmente aquellos que requieren una resección fragmentada.

³Adenoma avanzado: ≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado.

CCR: cáncer colorrectal.

11. Vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal

PREGUNTAS A RESPONDER EN EL PRESENTE CAPÍTULO:

1. ¿Qué pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar un CCR?
2. ¿Qué seguimiento debe ofrecerse a un paciente con EII con riesgo elevado de desarrollar un CCR?

11.1. RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los resultados de un metaanálisis estiman que la prevalencia de CCR en los pacientes con colitis ulcerosa es del 3,7% (IC del 95%: 3,2-4,2)²³² [Estudios de prevalencia (1a)]. En la enfermedad de Crohn con afectación colónica la información es más limitada, aunque los pocos estudios disponibles muestran un riesgo similar al de la colitis ulcerosa²³³. [Estudios de prevalencia (1c)]

El riesgo de CCR aumenta en relación con la duración de la EII, siendo la probabilidad acumulada a los 10, 20 y 30 años del diagnóstico del 2, 8 y 18%, respectivamente²³² [Estudios de prevalencia (1a)]. La prevalencia es mayor en pacientes con pancolitis (5,4%; IC del 95%: 4,4-6,5)²³² y menor en las colitis que afectan al hemicolon izquierdo²³⁴. En pacientes con proctitis el riesgo es mínimo o inexistente²³⁵. Un metaanálisis demuestra que los pacientes con colangitis esclerosante primaria concomitante presentan un riesgo incrementado de CCR^{232,236}. La historia familiar de CCR en pacientes con EII también podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia²³⁷. Por último, es controvertida la influencia de la edad de inicio de la EII en el riesgo de CCR²³⁴. [Estudios de prevalencia (1a)]

A pesar de la poca evidencia disponible, la mayoría de GPC recomiendan iniciar la vigilancia endoscópica después de 8-10 años de evolución en las colitis extensas y de 15 años en las colitis izquierdas^{54,70,243}. Esta primera colonoscopia permitirá reevaluar con precisión la extensión de la enfermedad. La mayoría de GPC recomiendan repetir la colonoscopia cada 1 o 2 años^{54,70,243}, aunque los estudios económicos sugieren que un intervalo de 3-4 años es más coste-efectivo²⁴⁴. Dado que el riesgo de CCR aumenta exponencialmente con el tiempo, el intervalo entre exploraciones debería acortarse durante la evolución de la enfermedad²⁴⁴.

En los pacientes con colangitis esclerosante primaria se recomienda una vigilancia más intensiva^{236,243}, dada la mayor prevalencia de CCR y al hecho de que, a menudo, la colitis ulcerosa evoluciona de forma asintomática, por lo que es difícil conocer con precisión la fecha de inicio de ésta. En estos pacientes, el riesgo de CCR puede aumentar después del trasplante hepático²⁴⁵.

Durante la colonoscopia debe efectuarse una cuidadosa inspección de la mucosa y obtenerse muestras de manera sistemática. La sensibilidad para la detección de displasia depende del número de muestras que se obtienen²⁴³. Según la opinión de expertos y por consenso, la mayoría de grupos aconseja obtener 4 biopsias cada 10 cm de cualquier área de mucosa anómala (placas, úlceras, estenosis, etc.)^{54,243}. Estudios recientes indican que la cromosocopia favorece la detección precoz de las neoplasias intraepiteliales al permitir la toma dirigida de biopsias^{246,247}.

Los estudios de coste-efectividad disponibles muestran resultados contradictorios en relación con la vigilancia endoscópica^{248,249} [Estudios de análisis económico (2b)]. A ello contribuye la escasez de información clínica contrastada²⁴⁹. Además, debe tenerse en cuenta que la efectividad y coste-efectividad de las estrategias de vigilancia pueden mejorar con la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas²⁵⁰.

A Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un riesgo aumentado de desarrollar CCR.

A El riesgo de CCR en la EII aumenta con la duración y extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria y la presencia de historia familiar de esta neoplasia.

11.2. EFICACIA DE LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

La asociación entre EII y riesgo de CCR sugiere que la vigilancia endoscópica puede ser eficaz para reducir la mortalidad relacionada con esta neoplasia. No obstante, no existen estudios que proporcionen una evidencia inequívoca a favor de esta aproximación^{238,239}. Dos estudios de casos y controles^{240,241} y uno de seguimiento²⁴² sugieren que la vigilancia mediante colonoscopia podría ser beneficiosa. [Estudios de diagnóstico (4)]

Así, un reciente ECA muestra que la cromosocopia posee una mayor precisión que la colonoscopia convencional en cuanto a valoración de la extensión y gravedad de la enfermedad²⁴⁶. [Estudios de diagnóstico (1b)]

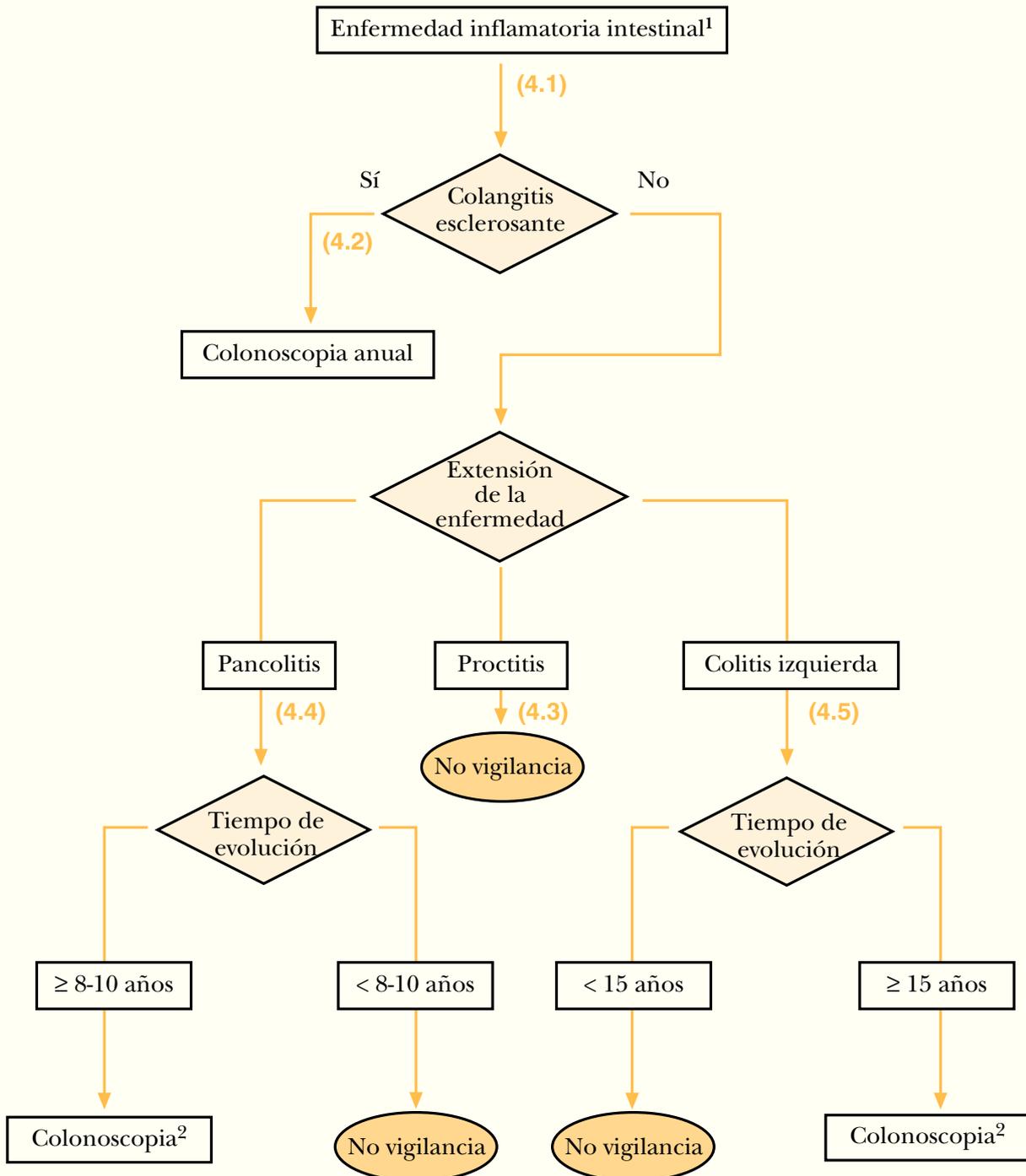
11.2.1. Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal (Algoritmo 4)

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

- ✓ No existen estudios que proporcionen una evidencia inequívoca a favor de la vigilancia endoscópica en pacientes con EII.
- ✓ Se recomienda la realización de una colonoscopia tras 8-10 años del inicio de los síntomas en la pancolitis y tras 15 años en la colitis izquierda.
- ✓ En pacientes con pancolitis, se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.
- ✓ En los pacientes con colangitis esclerosante primaria (incluidos aquellos sometidos a trasplante hepático) debería efectuarse una colonoscopia anual.
- ✓ Durante la colonoscopia deben obtenerse 4 biopsias (una por cuadrante) cada 10 cm de manera sistemática, así como de cualquier área de mucosa anómala.

- (4.1) Los pacientes con afectación del colon secundaria a colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un riesgo incrementado de CCR, por lo que son tributarios de medidas de vigilancia endoscópica.
- (4.2) El riesgo de CCR aumenta significativamente en los pacientes con colangitis esclerosante concomitante, por lo que se recomienda realizar una colonoscopia anual. Esta medida debe mantenerse después del trasplante hepático en aquellos pacientes que son sometidos a este tratamiento.
- (4.3) En ausencia de colangitis esclerosante, el riesgo de CCR está determinado por la extensión y duración de la enfermedad colónica. Cuando la EII se halla limitada al recto, el riesgo de CCR es prácticamente inexistente, por lo que no se considera necesario efectuar vigilancia endoscópica.
- (4.4) En la colitis extensa, el riesgo de CCR depende de la duración de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica periódica a partir de los 8-10 años de la evolución de ésta. El objetivo de la vigilancia es la detección de displasia, por lo que debe efectuarse la toma sistemática de biopsias en cada uno de los segmentos colorrectales, tanto de la mucosa de aspecto normal como de cualquier área anómala. Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.
- (4.5) En los pacientes con afectación distal al ángulo esplénico (colitis izquierda), la vigilancia endoscópica se iniciará a partir de los 15 años del inicio de los síntomas con una estrategia similar a la descrita en el apartado anterior.

Algoritmo 4. Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal



¹Incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica.

²Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.

11.3. ACTITUD ANTE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA

La displasia es una lesión premaligna y, según el grado de atipia celular, se clasifica en displasia de bajo grado y displasia de alto grado. En algunos casos, ante las dificultades para clasificar los cambios epiteliales en inequívocamente positivos o negativos para displasia, se requiere el diagnóstico de “displasia indeterminada”. Ello ocurre frecuentemente por la presencia de cambios reactivos a la actividad inflamatoria. La probabilidad de progresión a cáncer depende del grado de displasia y de si ésta se encuentra sobre una mucosa sobreelevada o plana²⁵¹. La displasia en lesión sobreelevada, conocida como displasia asociada a lesión o masa (DALM), a su vez se subdivide según su apariencia macroscópica en “semejante a adenoma” y “no semejante a adenoma”²⁵¹. Por otra parte, debe tenerse en cuenta la posible aparición de adenomas esporádicos que por definición son displásicos y que, cuando aparecen en el seno de una mucosa colítica, son indistinguibles microscópicamente de la DALM^{252,253}. Las lesiones sobreelevadas sésiles o pediculadas en una mucosa no colítica deben considerarse adenomas esporádicos.

Diversos estudios han documentado la aparición frecuente de CCR en DALM, con independencia del grado de displasia de la lesión²⁵⁴. En general, y aunque se desconoce la eficacia de la colectomía en los pacientes con DALM, existe un amplio consenso en su indicación^{54,243,254}. **[Estudios de historia natural (2a)]**

Así mismo, diferentes estudios han documentado la aparición frecuente de CCR en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana²⁵⁴. En general, y aunque se desconoce su eficacia, también existe un amplio consenso en la indicación de colectomía en pacientes con displasia de alto grado sobre mucosa plana^{54,243,254}. **[Estudios de historia natural (2a)]**

La posible aparición de cáncer en los pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana es un tema más controvertido. Diversos estudios²⁵⁴⁻²⁵⁸ muestran que un porcentaje importante de pacientes con displasia de bajo

grado progresa a displasia de alto grado, DALM o carcinoma. Sin embargo, este hecho no ha sido confirmado por un estudio reciente²⁵⁹. A pesar de estos datos contradictorios, y aunque se desconoce la eficacia de la colectomía en pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana, la mayoría de grupos recomiendan realizarla^{54,243,254,258}, sobre todo cuando las lesiones son multifocales o sincrónicas^{54,251}. Ante la presencia de un foco único de displasia es importante la repetición de la colonoscopia con toma de múltiples biopsias a lo largo del colon a los 6 meses, cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio. La decisión terapéutica deberá individualizarse teniendo en cuenta otros factores, como la presencia de manifestaciones secundarias a la colitis, la esperanza de vida del paciente, la duración y extensión de la enfermedad, la historia personal de colangitis esclerosante primaria y la historia familiar de CCR⁵⁴.

[Estudios de historia natural (2c)]

Dado que la mucosa del adenoma es por definición displásica, la DALM y los adenomas esporádicos son indistinguibles histológicamente. La diferenciación obedece a criterios clínicos, siendo más probable el diagnóstico de DALM cuando la lesión se origina en mucosa colítica y el de adenoma esporádico cuando tiene lugar en mucosa no colítica^{252,253,260}. El tratamiento y seguimiento de los adenomas esporádicos no diferirá de lo recomendado para los adenomas en pacientes sin EII²⁶¹ (véanse apartados 10.3 y 10.4). Por otra parte, estudios recientes sugieren la posibilidad de realizar polipectomía endoscópica seguida de vigilancia intensiva en pacientes con DALM “semejante a adenoma”, ya sea en áreas colíticas o fuera de ellas, en los que no exista evidencia de otras áreas de displasia en mucosa plana^{260,262}. Para descartar esta eventualidad es conveniente realizar la toma de múltiples biopsias en la zona circundante a la lesión y a distancia. **[Estudios de tratamiento (2b)]**

Los pacientes con displasia indeterminada requieren un seguimiento más intensivo, el cual permitirá establecer la historia natural de esta lesión^{263,264}.

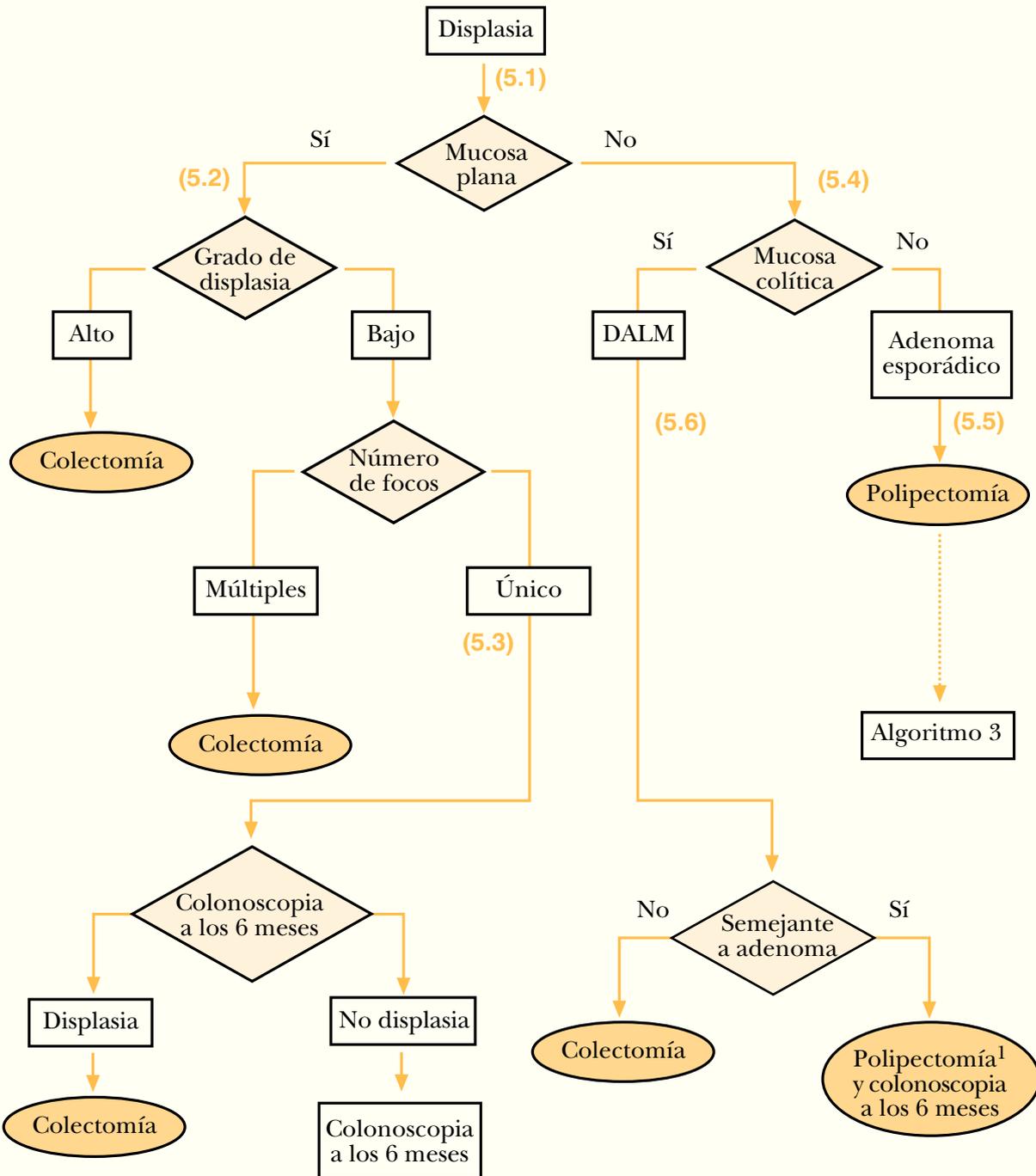
- B** En los pacientes en los que se detecte DALM, displasia de alto grado sobre mucosa plana o displasia de bajo grado sobre mucosa plana multifocal está indicado efectuar una colectomía.
- C** En los pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana unifocal debe valorarse la realización de una colectomía. Si ésta no se lleva a cabo, es necesario realizar un seguimiento mediante colonoscopia cada 6 meses hasta que dos exploraciones consecutivas sean negativas para displasia.
- B** De manera individualizada, en pacientes con DALM “semejante a adenoma” sin otras áreas de displasia en mucosa plana, puede valorarse el tratamiento mediante polipectomía endoscópica y el seguimiento mediante colonoscopia cada 6 meses.
- ✓ El tratamiento y el seguimiento de los adenomas esporádicos en pacientes con EII no se diferencia del propuesto para estas lesiones en pacientes sin EII.
- ✓ Los pacientes con displasia indeterminada deben ser reexaminados mediante colonoscopia con toma de biopsias en un período de 6 meses cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio.

11.3.1. ACTITUD ANTE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (ALGORITMO 5)

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

- (5.1) El objetivo de la vigilancia endoscópica es la detección precoz de displasia epitelial como lesión precursora del CCR. La displasia puede aparecer sobre mucosa plana o sobreelevada, lo cual condicionará la actuación a seguir.
- (5.2) En los pacientes con displasia sobre mucosa plana habitualmente es necesario realizar tratamiento quirúrgico. Existe consenso en indicar la colectomía cuando la displasia es de alto grado o cuando se detectan múltiples focos de displasia de bajo grado.
- (5.3) En los casos en los que se identifica un único foco de displasia de bajo grado es posible diferir la colectomía, siempre que se efectúe una colonoscopia de control con toma de biopsias en 6 meses, tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio. Ante la persistencia de displasia, se recomienda realizar tratamiento quirúrgico.
- (5.4) Cuando la displasia tiene lugar sobre una mucosa sobreelevada, es imposible diferenciar histológicamente si se trata de DALM (displasia asociada a lesión o masa) o un adenoma esporádico. La diferenciación obedece a criterios clínicos, siendo más probable el diagnóstico de DALM cuando la lesión se origina en mucosa colítica y el de adenoma esporádico cuando tiene lugar en mucosa no colítica.
- (5.5) El tratamiento y seguimiento del adenoma esporádico no difiere del propuesto para los adenomas en pacientes sin EII.
- (5.6) Según su aspecto endoscópico, la DALM se divide en “semejante a adenoma” y “no semejante a adenoma”. Esta distinción obedece únicamente a criterios macroscópicos y, por tanto, subjetivos, por lo que la decisión terapéutica debe tomarse con suma precaución. Mientras que el tratamiento de la DALM “no semejante a adenoma” es siempre la colectomía, la polipectomía endoscópica puede ser una opción adecuada en la DALM “semejante a adenoma”, siempre que no exista evidencia de otras áreas de displasia en mucosa plana. Si se efectúa la polipectomía, es obligatorio efectuar un seguimiento endoscópico estricto.

Algoritmo 5. Actitud ante la detección de displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal



¹Debe efectuarse toma de múltiples biopsias de la zona circundante a la lesión y a distancia con el fin de descartar otras áreas de displasia en mucosa plana.
DALM: displasia asociada a lesión o masa.

11.4. VIGILANCIA EN PACIENTES CON ANASTOMOSIS ILEOANAL

En los pacientes con colitis ulcerosa que requieren cirugía, el tratamiento más habitual es la proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal. En ocasiones se efectúa una mucosectomía del epitelio colónico residual en la zona de transición anal.

Algunos estudios^{265,266} han mostrado la aparición de displasia en la mucosa de la anastomosis ileoanal, especialmente en pacientes con inflamación crónica persistente. Por ello, se ha sugerido la conveniencia de efectuar una vigilancia endoscópica periódica con toma de biopsias, aunque no existen datos que demuestren la efectividad de esta estrategia²³⁴. Si la displasia es persistente, algunos autores recomiendan efectuar mucosectomía o ablación con láser, aunque se desconoce la eficacia de esta medida²⁶⁶. [Estudios sobre complicaciones (4)]

muestran que la sulfasalacina (ácido aminosalicílico) presenta un efecto protector ante la displasia y el desarrollo de CCR. En otro estudio de cohortes²⁶⁹ no se observa ningún efecto beneficioso. [Estudios de tratamiento (2b)]

Los pacientes con colitis ulcerosa presentan una disminución de las concentraciones de ácido fólico en parte debido al tratamiento con sulfasalacina, un inhibidor competitivo de la absorción de éste. Los estudios disponibles que evalúan el efecto de la administración de folatos en pacientes con EII, dos de casos y controles^{270,271} y uno de cohortes retrospectivo²⁷² realizados por el mismo grupo de investigadores, muestran que existe una reducción dependiente de la dosis, pero no significativa, de la incidencia de displasia y CCR²⁷². [Estudios de tratamiento (3a)]

Los resultados de un ECA muestran que en pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria a los que

- ✓ En los pacientes en los que se ha efectuado una proctocolectomía con anastomosis ileoanal se recomienda realizar vigilancia endoscópica con toma de biopsias cada 2-3 años. La aparición de displasia de bajo grado obliga a reducir dicho intervalo
- ✓ En los pacientes con displasia de alto grado o persistencia de displasia de bajo grado está indicado efectuar mucosectomía o ablación con láser.

11.5. QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Los resultados de tres estudios observacionales, dos de ellos de casos y controles^{240,267} y uno de cohortes²⁶⁸,

se administra ácido ursodesoxicólico presentan una disminución del riesgo de desarrollar displasia o CCR (RR: 0,26; IC del 95%: 0,06-0,99)²⁷³. [Estudios de tratamiento (1b)]

- B** La administración de sulfasalacina (ácido aminosalicílico) puede ser útil en la prevención del CCR en pacientes con EII.
- C** La administración de folatos puede ser útil en la prevención del CCR en pacientes con EII.
- B** La administración de ácido ursodesoxicólico es útil en la prevención del CCR en los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria asociada.

Resumen de las recomendaciones

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

PREVENCIÓN PRIMARIA

Dieta, nutrientes y antioxidantes

- B** Es recomendable moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto directo con el fuego en la prevención del CCR.
- B** La inconsistencia de los datos disponibles no es, por el momento, una razón para abandonar la recomendación de una dieta rica en fibra, vegetales y fruta en la prevención del CCR.
- B** Una dieta rica en leche y otros productos lácteos podría estar justificada en la prevención del CCR.
- C** No se recomienda la administración de suplementos de folatos, calcio y vitamina D en la prevención del CCR.
- B** No se recomienda la administración de betacarotenos, selenio, ni vitaminas A, B, C o E, en la prevención del CCR.

Estilos de vida

- B** Es recomendable la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad en la prevención del CCR.
- B** Es recomendable evitar el consumo de tabaco y moderar el consumo de alcohol en la prevención del CCR.

Quimioprevención

- C** Aunque los AINE, incluido AAS a dosis bajas, pueden tener un efecto beneficioso, no se recomienda su uso en la prevención del CCR.
- B** El tratamiento hormonal posmenopáusico no se recomienda en la prevención del CCR.

SÍNTOMAS O SIGNOS DE SOSPECHA DEL CÁNCER COLORRECTAL

- Los individuos con síntomas y/o signos de sospecha de CCR deben ser evaluados sin demora, con el fin de descartar la existencia de CCR.
- C** Aunque no existe evidencia suficiente de que el diagnóstico rápido del CCR se asocie a un mejor pronóstico, es recomendable reducir la demora diagnóstica.
- Una práctica clínica adecuada, la coordinación entre e intra niveles asistenciales y la correcta gestión de las listas de espera pueden contribuir a disminuir la demora diagnóstica.
- Los pacientes deben disponer de una mayor información sobre los síntomas y/o signos de sospecha de CCR.

CCR: cáncer colorrectal; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico; SOH: sangre oculta en heces; PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; DALM: displasia asociada a lesión o masa.

A B C D Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

MÉTODOS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Sangre oculta en heces (SOH)

- A** La detección de SOH con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado del CCR.
- A** La realización de la prueba de detección de SOH con periodicidad anual aumenta la sensibilidad.
- A** No se recomienda la rehidratación de las muestras puesto que disminuye la especificidad de la prueba y aumenta la necesidad de realizar colonoscopias.

Sigmoidoscopia

- B** La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
- A** El intervalo recomendado entre sigmoidoscopias es de 5 años.
- A** Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma es recomendable efectuar una exploración completa del colon mediante colonoscopia.

Combinación SOH + sigmoidoscopia

- C** No existe evidencia de que la combinación de detección de SOH y sigmoidoscopia sea más eficaz que cada una de ellas por separado.

Enema opaco

- C** No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el cribado del CCR.
- El enema opaco puede ayudar a completar la exploración del colon cuando la colonoscopia es incompleta.

Colonoscopia

- B** La colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
- El intervalo recomendado entre colonoscopias es de 10 años.
- La colonoscopia es una exploración no exenta de riesgo, aunque el índice de complicaciones graves es bajo.

Coste-efectividad

- A** El cribado del CCR es coste-efectivo, con independencia de la estrategia empleada.
- C** Se desconoce cuál es la estrategia de cribado más coste-efectiva.

IMPLEMENTACIÓN EN NUESTRO MEDIO

- A** El cribado de CCR debería ofrecerse a todos los individuos sin factores de riesgo adicionales a partir de los 50 años de edad.
- La elección del método de cribado más adecuado (detección de SOH anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años) depende, entre otros factores, de la aceptabilidad y de la disponibilidad de recursos.
- La implementación de un programa de cribado poblacional de CCR requiere la evaluación previa de su aceptabilidad, efectividad y relación de coste-efectividad en nuestro medio.
- A** Es fundamental identificar a los individuos pertenecientes a grupos de mayor riesgo que puedan beneficiarse de medidas específicas, así como la promoción de medidas de prevención primaria.
- Los individuos susceptibles de cribado de CCR deben ser informados del beneficio y riesgo de las diferentes estrategias disponibles.

A B C D

Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO ELEVADO

CRIBADO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

- 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.

Análisis genético

- A** El análisis del gen *APC* permite confirmar el diagnóstico de PAF y realizar el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo.
- A** El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en aquellos familiares portadores de mutaciones.
- B** Los pacientes afectados de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención. El consejo genético debe contemplar la detección de mutaciones en el gen *APC* y las recomendaciones referentes al cribado y tratamiento.

Cribado

- B** Debe ofrecerse cribado endoscópico a los individuos a riesgo de PAF (portadores de mutaciones en el gen *APC* y aquellos pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal).
- B** El cribado de la PAF consiste en la realización de una sigmoidoscopia anual a partir de la pubertad y hasta los 30-35 años de edad, y cada 5 años hasta los 50-60 años de edad.
- B** El cribado de la PAF atenuada debe efectuarse mediante colonoscopia anual a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectados.

Cribado de las manifestaciones extracolónicas

- B** En los pacientes con PAF se recomienda realizar una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 3 años a partir de los 30 años de edad. Si se detectan adenomas periampulares avanzados, se recomienda un intervalo menor.

Tratamiento

- B** Los pacientes con PAF deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo precoz de CCR.
- C** La elección de la técnica quirúrgica (proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal o colectomía con anastomosis ileorrectal) dependerá de la edad de diagnóstico de la PAF, del fenotipo de ésta y de la historia familiar, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada una de ellas.
- En los pacientes con adenomas duodenales avanzados (Spigelman IV) podría estar indicado realizar una duodenopancreatectomía cefálica profiláctica.

Vigilancia posresección

- C** En los pacientes con PAF, se recomienda realizar un seguimiento endoscópico tras la colectomía, con una periodicidad de 6-12 meses para aquellos con remanente rectal y de 3-5 años para aquellos con reservorio ileal.

Quimioprevención

- B** La administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF únicamente está aceptada como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa a ésta.
- La desaparición de los pólipos tras la administración de AINE no excluye la vigilancia endoscópica.
- B** En el momento actual, no existe suficiente evidencia para recomendar la administración de AINE en los pacientes afectos de PAF con adenomas duodenales.
- La administración de AINE no está justificada en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales en pacientes con PAF después del tratamiento quirúrgico.
- B** La administración de AINE no está justificada en la prevención primaria de la PAF en pacientes portadores de mutaciones en el gen *APC*.

A B C D Grado de recomendación

Recomendación por consenso del grupo de trabajo

CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS (CCHNP)

- El diagnóstico clínico de CCHNP se basa en el cumplimiento de los criterios de Amsterdam.

Análisis genético

- A** El análisis de los genes reparadores del ADN (especialmente *hMSH2* y *hMLH1*) permite confirmar el diagnóstico de CCHNP y realizar el diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo.
- B** En los pacientes que cumplen los criterios de Bethesda debe investigarse la presencia de inestabilidad de microsatélites en el tumor, en cuyo caso está indicado efectuar el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.
- A los pacientes que cumplen los tres primeros criterios de Bethesda se les podría ofrecer directamente el análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN.
- B** El análisis de mutaciones de los genes reparadores del ADN debe ofrecerse a los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en algunos de estos genes.
- A** El análisis genético es coste-efectivo, ya que favorece que el cribado endoscópico se realice únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones.
- Los pacientes con diagnóstico clínico (criterios de Amsterdam) o molecular de CCHNP (presencia de mutaciones en los genes responsables), o con una elevada probabilidad de padecerlo (criterios de Bethesda), y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.

Cribado

- B** Debe ofrecerse cribado endoscópico a los individuos a riesgo de CCHNP (portadores de mutaciones en los genes responsables y aquellos pertenecientes a familias que cumplen los criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal).
- C** El cribado contempla la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).

Cribado de las neoplasias extracolónicas

- El cribado de las neoplasias extracolónicas en el CCHNP debería individualizarse en función de la predisposición familiar para una determinada neoplasia.

Vigilancia posresección

- B** Los pacientes afectados de CCHNP son tributarios de vigilancia endoscópica tras la resección del CCR.
- D** Las exploraciones se efectuarán con una periodicidad de 1-3 años, en función de la edad del paciente, la existencia de patología asociada y el tipo de resección efectuada.

Quimioprevención

- En la actualidad no está justificada la quimioprevención en la prevención del desarrollo de lesiones metacrónicas tras la resección del CCR en el CCHNP.
- En la actualidad no está justificada la quimioprevención en la prevención primaria del CCR u otras neoplasias extracolónicas en el CCHNP.

A B C D Grado de recomendación

Recomendación por consenso del grupo de trabajo

CRITERIOS DE AMSTERDAM II

- 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, y
- Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y
- Exclusión de la PAF en los casos de CCR

CRITERIOS DE BETHESDA MODIFICADOS

- Pacientes con CCR que pertenecen a familias que cumplen los criterios de Amsterdam
- 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

CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

- A** Las personas con una historia familiar de CCR presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de CCR.
- ✓ La historia clínica de cualquier individuo debe recoger la eventual existencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales en dos o tres generaciones.
- ✓ El número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR determinará la estrategia de cribado a seguir.

A B C D Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

VIGILANCIA EN LOS ADENOMAS COLORRECTALES

Historia natural de los adenomas colorrectales

- A** La mayoría de CCR se inician a partir de un adenoma y, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, esta lesión debería ser considerada premaligna.
- A** La displasia de alto grado en los adenomas se asocia al tamaño de la lesión, a la proporción de componente vellosa y a la edad del paciente.
- Las estrategias de cribado deben ir dirigidas a detectar precozmente los adenomas avanzados (lesiones mayores de 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado).

Polipectomía: tratamiento endoscópico

- A** La colonoscopia es el método de elección para el diagnóstico de los pólipos colorrectales.
- Todos los pólipos identificados durante la endoscopia deben ser resecaados, ya sea mediante polipectomía endoscópica o quirúrgica.
- A** La polipectomía endoscópica es el tratamiento de elección de los adenomas colorrectales.
- B** En los pacientes con un adenoma colorrectal con displasia de bajo o alto grado (carcinoma *in situ*) tratado mediante polipectomía endoscópica, la resección endoscópica debe considerarse suficiente.
- B** La polipectomía endoscópica puede considerarse suficiente en los pacientes con un adenoma colorrectal con carcinoma invasivo siempre que no exista invasión del margen de resección, se trate de un carcinoma bien o moderadamente diferenciado y no exista invasión linfática o vascular.

Polipectomía: tratamiento quirúrgico

- B** En pacientes con un adenoma sénil de gran tamaño y con una base de implantación amplia, debe valorarse individualmente la conveniencia de efectuar una resección quirúrgica como tratamiento inicial de la lesión.

Vigilancia tras la polipectomía

- A** La vigilancia pospolipectomía persigue la detección tanto de lesiones sincrónicas que pasaron desapercibidas en la exploración basal como de lesiones metacrónicas, y debe realizarse mediante colonoscopia.
- La periodicidad de la vigilancia endoscópica tras la polipectomía está condicionada por los hallazgos de la exploración basal.
- Ante una colonoscopia incompleta y/o preparación inadecuada, los pacientes a los que se les detectó uno o más adenomas deben ser reexaminados.
- B** Los pacientes con un adenoma colorrectal con carcinoma invasivo a los que se les ha realizado una polipectomía endoscópica deben ser reexaminados en un período de 3 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** Los pacientes con un adenoma sénil grande sometidos a una resección endoscópica fragmentada deben ser reexaminados en un período de 3-6 meses mediante colonoscopia y toma de biopsias con el fin de confirmar la resección completa de la lesión.
- B** En los pacientes con un adenoma avanzado (≥ 10 mm, con componente vellosa, o con displasia de alto grado), adenomas múltiples (≥ 3) o antecedente familiar de CCR, la primera colonoscopia de vigilancia debería efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en aquellos con 1 o 2 adenomas tubulares pequeños (< 10 mm) y sin historia familiar de CCR, ésta puede demorarse hasta los 5 años.
- El intervalo de las sucesivas exploraciones de seguimiento dependerá de los hallazgos de la colonoscopia previa (número de adenomas, tamaño e histología de éstos).

Prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales

- B** La evidencia científica disponible no justifica intervenciones preventivas específicas (dieta rica en fibra y baja en grasas, o administración de suplementos de fibra, calcio, AAS, carotenos o vitamina E) para evitar la recurrencia de los adenomas colorrectales.

A B C D Grado de recomendación

Recomendación por consenso del grupo de trabajo

VIGILANCIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

- A** Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica presentan un riesgo aumentado de desarrollar CCR.
- A** El riesgo de CCR en la EII aumenta con la duración y extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria y la presencia de historia familiar de esta neoplasia.

Eficacia de la vigilancia endoscópica

- No existen estudios que proporcionen una evidencia inequívoca a favor de la vigilancia endoscópica en pacientes con EII.
- Se recomienda la realización de una colonoscopia tras 8-10 años del inicio de los síntomas en la pancolitis y tras 15 años en la colitis izquierda.
- En pacientes con pancolitis, se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.
- En los pacientes con colangitis esclerosante primaria (incluidos aquellos sometidos a trasplante hepático) debería efectuarse una colonoscopia anual.
- Durante la colonoscopia deben obtenerse 4 biopsias (una por cuadrante) cada 10 cm de manera sistemática, así como de cualquier área de mucosa anómala.

Actitud ante la detección de displasia

- B** En los pacientes en los que se detecte DALM, displasia de alto grado sobre mucosa plana o displasia de bajo grado sobre mucosa plana multifocal está indicado efectuar una colectomía.
- C** En los pacientes con displasia de bajo grado sobre mucosa plana unifocal debe valorarse la realización de una colectomía. Si ésta no se lleva a cabo, es necesario realizar un seguimiento mediante colonoscopia cada 6 meses hasta que dos exploraciones consecutivas sean negativas para displasia.
- B** De manera individualizada, en pacientes con DALM “semejante a adenoma” sin otras áreas de displasia en mucosa plana, puede valorarse el tratamiento mediante polipectomía endoscópica y el seguimiento mediante colonoscopia cada 6 meses.
- El tratamiento y el seguimiento de los adenomas esporádicos en pacientes con EII no se diferencia del propuesto para estas lesiones en pacientes sin EII.
- Los pacientes con displasia indeterminada deben ser reexaminados mediante colonoscopia con toma de biopsias en un período de 6 meses cuando la mucosa se encuentre en remisión tras un adecuado tratamiento antiinflamatorio.

Vigilancia en pacientes con anastomosis ileoanal

- En los pacientes en los que se ha efectuado una proctocolectomía con anastomosis ileoanal se recomienda realizar vigilancia endoscópica con toma de biopsias cada 2-3 años. La aparición de displasia de bajo grado obliga a reducir dicho intervalo.
- En los pacientes con displasia de alto grado o persistencia de displasia de bajo grado está indicado efectuar mucosectomía o ablación con láser.

Quimioprevención del cáncer colorrectal

- B** La administración de sulfasalacina (ácido aminosalicílico) puede ser útil en la prevención del CCR en pacientes con EII.
- C** La administración de folatos puede ser útil en la prevención del CCR en pacientes con EII.
- B** La administración de ácido ursodesoxicólico es útil en la prevención del CCR en los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria asociada.

A B C D Grado de recomendación



Recomendación por consenso del grupo de trabajo

Anexo 1

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA REALIZADA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Para la realización de la GPC de prevención del CCR se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito, y se contó con una documentalista de apoyo independiente.

En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y GPC. Únicamente se seleccionaron estudios correspondientes a pacientes adultos. Las búsquedas se llevaron a cabo en MEDLINE y EMBASE desde 1990 a diciembre de 2003. Se aplicaron los filtros de búsqueda de GPC del Centre for Health Evidence de Canadá y el de revisiones sistemáticas del

NHS Centre for Reviews and Dissemination del Reino Unido. Se rastrearon las direcciones de GPC en Internet (véase *Anexo 10*), se realizaron búsquedas en publicaciones secundarias (Bandolier, ACP Journal Club, Clinical Evidence, etc.) y en los buscadores de Internet TRIP database y SumSearch. La selección de artículos y materiales a incluir fue realizada por dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que aportaron los miembros del grupo de trabajo (artículos, comunicaciones, informes de congresos, etc.).

En una segunda etapa se recuperaron estudios para cada apartado de la guía. Para cada uno de los apartados se diseñaron aquellas estrategias de búsqueda que permitieran localizar los estudios más convenientes, teniendo en cuenta los estudios observacionales para las intervenciones ligadas a prevalencia, factores de riesgo, diagnóstico y pronóstico. A continuación se describen las estrategias de búsqueda para cada condición.

Anexo 2

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Se establecen 5 niveles de evidencia (de 1 a 5) y 4 grados de recomendación (de A a D). Éstos han sido valorados y consensuados por el grupo de autores, con aportaciones *a posteriori* del grupo de revisores de la guía. El grado de recomendación A, el más alto, el cual es extremadamente recomendable, se corresponde con estudios de nivel 1. El grado de recomendación B, entendiéndolo como una recomendación favorable, se corresponde con estudios de nivel 2 o 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1. El grado de recomendación C, entendiéndolo como una recomendación favorable pero de forma no conclusiva, se

corresponde con estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3. El grado de recomendación D, el cual ni recomienda ni desaprueba la intervención a realizar, se corresponde con estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes o inconsistentes de cualquier nivel. Cuando no se encuentra información que permita constatar un nivel de evidencia sobre un aspecto determinado, o se trata de aspectos organizativos o logísticos, la recomendación se establece por consenso del grupo y se marca con el signo .

Si a la hora de evaluar las evidencias existe la dificultad de aplicar los resultados a nuestro medio se pueden utilizar las “extrapolaciones”. Esta técnica supone siempre un descenso de nivel de evidencia, y se puede llevar a cabo cuando el estudio del cual surge la evidencia presenta diferencias clínicamente importantes, pero existe cierta plausibilidad biológica con respecto a nuestro escenario clínico.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1 b	Ensayo clínico aleatorio individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos
	3 a	Revisión sistemática de estudios de caso-control, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Estudios de caso-control individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y caso-control de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Estudios de historia natural y pronóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios cuyo diseño es de tipo cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección), reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en diferentes poblaciones
	1 b	Estudio cuyo diseño es de tipo cohortes con > 80% de seguimiento, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en una única población
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos)
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ensayo clínico aleatorio, reglas de decisión diagnóstica (algoritmos de estimación o escalas que permiten estimar el pronóstico) validadas en muestras separadas
	2 c	Investigación de resultados en salud
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia de síntomas

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) de estudios prospectivos de cohortes
	1 b	Estudio de cohortes prospectivo con un seguimiento > 80% y con una duración adecuada para la posible aparición de diagnósticos alternativos
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación (series de casos)
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de nivel 2 o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Estudio de cohortes retrospectivo o de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Estudios ecológicos
	3 a	Revisión sistemática de estudios de nivel 3b o superiores, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Estudio de cohortes con pacientes no consecutivos o con una población muy reducida
C	4	Series de casos o estándares de referencia no aplicados
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Diagnóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
	1 b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico
	1 c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2 a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	2 b	Estudios exploratorios que, a través de, por ejemplo, una regresión logística, determinan qué factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas
	3 b	Comparación cegada u objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinada para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio
C	4	<ul style="list-style-type: none"> • Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes • Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes • El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales

Análisis económico y análisis de decisiones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	1 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas de la evidencia, e inclusión de análisis de sensibilidad
	1 c	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores, pero más caras
B	2 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas, revisiones sistemáticas con evidencia limitada, estudios individuales, e inclusión de análisis de sensibilidad
	2c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 3 b o superiores (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3 b	Análisis sin medidas de coste precisas, pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes
C	4	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Anexo 3

INSTRUCCIONES PARA LA DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES

El cribado del CCR mediante detección de SOH consiste en la toma de dos muestras fecales de tres deposiciones consecutivas, con periodicidad anual o bienal. En la actualidad se recomienda realizar una dieta restrictiva los 3 días previos y durante la realización de la prueba, utilizar un método de detección basado en la oxidación del guayaco (Hemoccult®) y no rehidratar las muestras. Si alguna de las muestras es positiva, está indicado realizar un examen completo del colon mediante colonoscopia.

La ingesta de determinados alimentos (carne roja cruda, sangre y algunos vegetales) así como el consumo de AINE u otros fármacos gastrolesivos pueden ocasionar resultados falso-positivos. Por el contrario, la vitamina C inhibe la reacción del guayaco y es responsable de resultados

falso-negativos. Una revisión sistemática reciente demuestra que la restricción dietética no reduce la proporción de resultados positivos de las pruebas del guayaco de baja sensibilidad y, por el contrario, sí disminuye el cumplimiento por parte del individuo²⁷⁴. Sin embargo, la dieta sí influye en las pruebas del guayaco más sensibles, por lo que se recomienda evitar el consumo de carnes, sangre y fiambres crudos o semicrudos los 3 días previos y durante la realización de la prueba^{54,275}.

De las diversas pruebas del guayaco disponibles en la actualidad, Hemoccult Sensa® posee una mayor sensibilidad que Hemoccult II® y una mayor especificidad que Hemoccult II® rehidratado²⁷⁵. Otras técnicas, como las inmunológicas para la detección de SOH (HemeSelect®) y las moleculares para la detección de células neoplásicas descamadas, aunque prometedoras por la ausencia de interacción con la dieta o fármacos y su interpretación más fácil, sólo han sido evaluadas en estudios de cohortes y de casos y controles, y no se dispone de información referente a la relación coste-efectividad.

Anexo 4

ANÁLISIS GENÉTICO EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Existen múltiples métodos 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 obtenidos de sangre periférica.

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 que selecciona aquellas mutaciones con potencial implicación patogénica²⁷⁶.

La estrategia para el análisis genético de los pacientes afectados de PAF y de los familiares a riesgo se muestra en el *Algoritmo A*.

La evaluación de los individuos a riesgo debe iniciarse siempre con el análisis de un familiar afecto con el fin de establecer si la mutación responsable de la enfermedad en aquella familia concreta es detectable¹³³. Si se detecta la mutación en un individuo afecto, el análisis genético de los restantes familiares a riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos^{133,139}. Por el contrario, si no se identifica la mutación del gen *APC* en

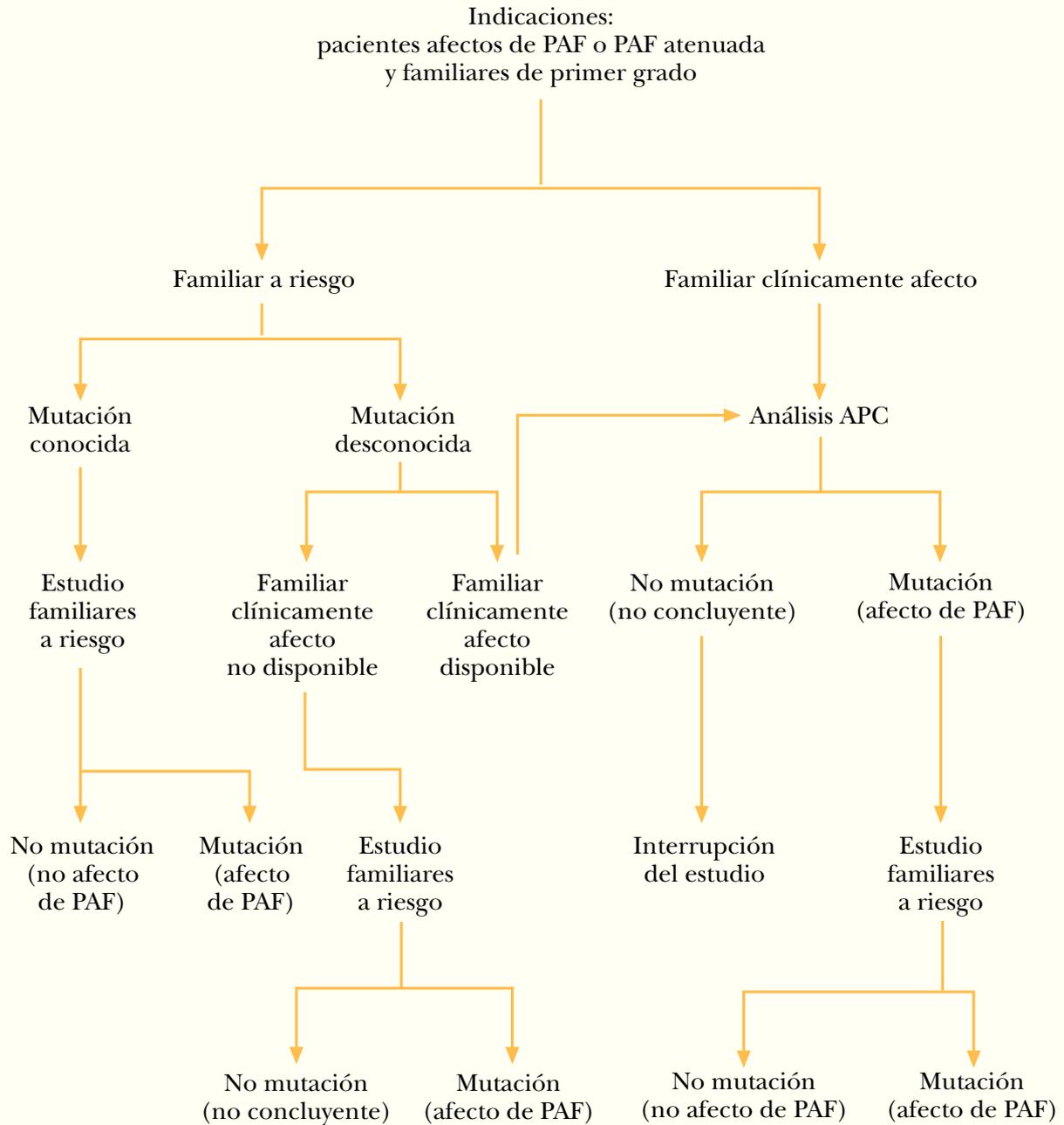
un individuo afecto, es inútil efectuar el análisis genético de los familiares a riesgo, dado que el resultado de éste no será concluyente: un resultado negativo puede corresponder a un resultado falso-negativo, debido a que el análisis genético sea incapaz de detectar la mutación incluso estando presente.

Cuando no se dispone de un individuo afecto 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^{133,139}.

En la PAF existe una estrecha correlación genotipo-fenotipo, de tal forma que la localización de la mutación en el gen *APC* condiciona el espectro clínico de la enfermedad²⁷⁷⁻²⁷⁹. Este hecho puede tener importancia en la predicción de la evolución de los pacientes, como lo demuestra la asociación de lesiones duodenales graves con la presencia de mutaciones distales al codón 1051¹⁴⁹, de tumores desmoides con mutaciones entre los codones 1445 y 1580¹⁶¹, del desarrollo precoz de CCR con mutaciones en el codón 1309²⁷⁹, y del desarrollo de cáncer rectal tras colectomía con mutaciones entre los codones 1250 y 1500^{159,160}.

¹La información de este anexo está basada en una revisión no sistemática de la literatura.

Algoritmo A. Estrategia para el análisis genético en la poliposis adenomastosa familiar



PAF: poliposis adenomatosa familiar; APC: *adenomatous polyposis coli*.
Fuente: Adaptado de AGA Technical Review¹³³.

Anexo 5

ANÁLISIS GENÉTICO EN EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Se dispone de diversos métodos para el análisis de los genes *hMSH2* y *hMLH1* (secuenciación, CSGE, SSCP, prueba de la proteína truncada), todos ellos a partir de ADN leucocitario obtenidos de sangre periférica.

El análisis genético es capaz de identificar la mutación causal en el 45-65% de las familias que cumplen los criterios de Amsterdam (tabla)¹⁷⁹. Sin embargo, en una proporción significativa de familias que cumplen estos criterios clínicos no es posible identificar mutaciones en estos genes¹⁸⁰⁻¹⁸². Por otra parte, un porcentaje no despreciable de familias con una elevada agregación de CCR y que no cumplen los criterios de Amsterdam pueden, sin embargo, estar afectadas de CCHNP.

inestable bajo (1 marcador afecto) o estable (ningún marcador afecto). 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 que codifica para la proteína no expresada. Contrariamente, en los pacientes con tumores con inestabilidad baja o estable habitualmente no está indicado efectuar el análisis mutacional, dado que es improbable que tengan mutaciones en estos genes. Por último, si no es posible realizar el análisis de la inestabilidad de microsatélites en el individuo afecto o si el paciente o individuo pertenece a una familia que cumple alguno de los tres primeros criterios de Bethesda modificados, puede valorarse la posibilidad de efectuar directamente el análisis mutacional en el individuo afecto (*Algoritmo B*).

El análisis genético de CCHNP debe efectuarse de manera similar a lo expuesto para la PAF (véase *Anexo 4*). Así, en primer lugar debe evaluarse el caso índice, siendo deseable

Presencia de mutaciones germinales en los genes hMSH2 y hMLH1 en función de criterios clínicos

Criterios clínicos	Probabilidad de detección de mutaciones
Cumplimiento criterios de Amsterdam I	40-60%
Cumplimiento criterios de Amsterdam II	18%
Cumplimiento criterios de Bethesda	20-30%
CCR en pacientes < 30 años	28%
CCR en pacientes < 50 años	< 1%
CCR en pacientes < 50 años e inestabilidad de microsatélites en el tumor	30%

Adaptada de Grady¹³⁴.

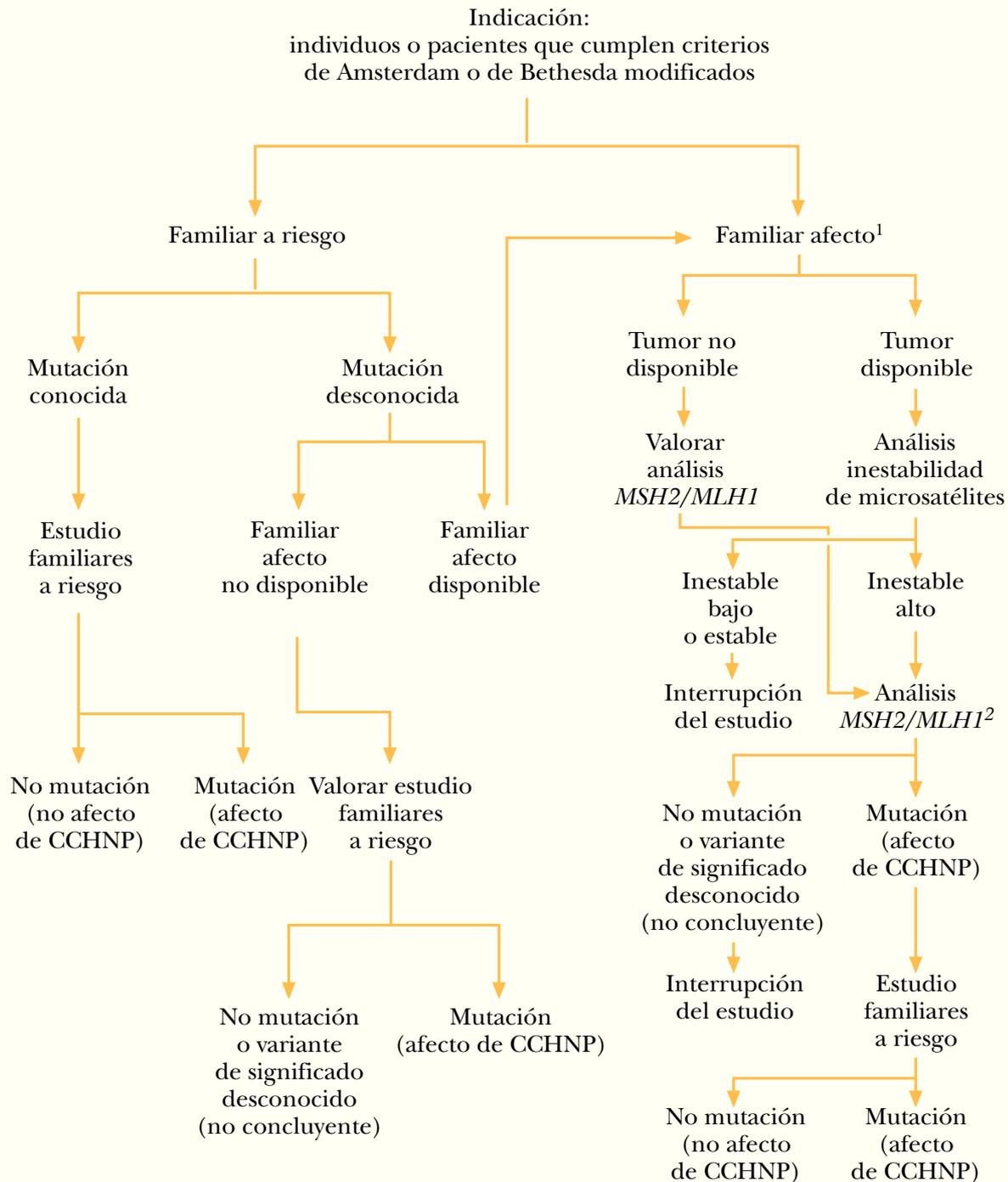
Con el fin de identificar los pacientes afectados de CCHNP en aquellas familias con una alta probabilidad de padecerlo se han propuesto dos aproximaciones para la indicación del análisis genético. La primera de ellas se basa en la indicación de la prueba en función de la historia familiar, empleando los criterios de Amsterdam II¹⁷⁸ o algunos de los criterios de Bethesda modificados¹³³. Una aproximación alternativa es la indicación del análisis genético tras la realización del análisis de inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral de los pacientes que cumplen alguno de los criterios de Bethesda modificados^{139,185,280}.

En la actualidad se ha consensado los marcadores que deben utilizarse para establecer la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites en un tumor (*BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123*, *D17S250*)²⁸⁰. De acuerdo con estas recomendaciones, los resultados deberían ser referidos como inestable alto (más de 1 marcador afecto),

que éste sea el más joven (*Algoritmo B*). Si se detecta la mutación en un individuo afecto, el análisis genético de los restantes familiares a riesgo proporcionará resultados verdadero-positivos y verdadero-negativos^{133,139}. Por el contrario, si no se identifica la mutación causal, es inútil efectuar el análisis genético de los familiares a riesgo, dado que el resultado de éste no será concluyente: un resultado negativo puede corresponder a un resultado falso-negativo, debido a que el análisis genético sea incapaz de detectar la mutación incluso estando presente (*Algoritmo B*).

Cuando no se dispone de un individuo afecto 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 (*Algoritmo B*)^{133,139}. Esta estrategia debería evitarse dadas la alta probabilidad de obtener un resultado no concluyente.

Algoritmo B. Estrategia para el análisis genético en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis



¹En individuos o familias que cumplen alguno de los tres primeros criterios de Bethesda puede efectuarse directamente el análisis de los genes *hMSH2* y *hMLH1* sin realizar el análisis de inestabilidad de microsatélites.

²Previamente a la realización del análisis mutacional, puede efectuarse inmunohistoquímica para MSH2 y MLH1 en tejido tumoral con el fin de dirigir el orden del análisis de los genes *hMSH2* y *hMLH1*.

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

Fuente: Adaptado de AGA Technical Review¹³³.

Anexo 6

DEFINICIONES DE ENTIDADES Y TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Aceptación: grado con el que los médicos y pacientes encuentran una medida preventiva adecuada y factible.

Adenoma avanzado: adenoma que reúne alguna de las características siguientes: tamaño ≥ 10 mm, presencia de componente vellososo, o presencia de displasia de alto grado.

Consejo genético: acto en el cual se informa al paciente de los riesgos que tiene de padecer una determinada enfermedad y de transmitirla, así como de los procedimientos diagnósticos disponibles tanto para él como para sus familiares.

Coste-efectividad: análisis cuantitativo de los costes económicos de una determinada intervención en relación con sus efectos sobre la salud (p. ej., reducción de la mortalidad por CCR).

Cribado: aplicación de prueba/s con el fin de detectar una neoplasia colorrectal en una persona sin manifestaciones clínicas conocidas de esta enfermedad (en ocasiones se utiliza el término anglosajón *screening*).

Cribado poblacional: estrategia de cribado dirigida a la totalidad de una determinada población.

Cumplimiento: grado con el que un paciente sigue un consejo médico o el médico sigue una recomendación para la atención del paciente (en ocasiones se utiliza el término “adhesión” con idéntico significado).

Detección de casos: detección de una neoplasia colorrectal mediante pruebas llevadas a cabo por profesionales sanitarios en personas que consultan por síntomas no relacionados con esta enfermedad (en ocasiones se utiliza el término anglosajón *case finding*).

Detección precoz: identificación de la neoplasia colorrectal antes de que aparezcan manifestaciones clínicas asociadas.

Diagnóstico: confirmación de una neoplasia colorrectal en individuos con sospecha de esta enfermedad debido a la presencia de manifestaciones clínicas o a la positividad de una prueba de cribado o vigilancia.

Diagnóstico presintomático: es aquel que, mediante una prueba diagnóstica, predice la aparición de una enfermedad de presentación tardía antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas (se emplea habitualmente en el contexto de enfermedades hereditarias).

Efectividad: beneficio obtenido con una determinada intervención en una población en condiciones ordinarias.

Eficacia: beneficio obtenido con una determinada intervención en circunstancias ideales, como las que se dan en una investigación clínica.

Especificidad: proporción del conjunto de individuos sin neoplasia colorrectal que son correctamente clasificados con una prueba diagnóstica o de cribado.

Factor de riesgo: característica asociada con el desarrollo de determinado evento (p. ej., incidencia o mortalidad por CCR).

Lesión metacrónica: neoplasia colorrectal que aparece más tarde en relación con la lesión índice (en especial, durante el seguimiento).

Lesión sincrónica: neoplasia colorrectal presente en el momento del diagnóstico de la lesión índice.

Neoplasia colorrectal: término que incluye tanto los adenomas como los carcinomas colorrectales.

Población de riesgo elevado: individuos con un riesgo para el desarrollo de CCR superior al de la población general debido a la existencia de factores de riesgo adicionales según su historia individual o familiar.

Población de riesgo medio: individuos que presentan un riesgo medio para el desarrollo de CCR (en especial, individuos de edad ≥ 50 años, sin factores de riesgo adicionales).

Pólipo: masa que protruye de la mucosa hacia la luz intestinal.

Prevención primaria: medidas dirigidas a disminuir el riesgo de desarrollar CCR.

Prevención secundaria: medidas dirigidas a identificar a los individuos con una mayor probabilidad de presentar CCR (véase “Cribado”).

Prevención terciaria: medidas dirigidas a minimizar el impacto en un individuo que ya ha desarrollado una enfermedad colorrectal (véase “Vigilancia”).

Quimioprevención: administración preventiva de sustancias medicamentosas con el fin de impedir el desarrollo de CCR.

Resultado falso-negativo: resultado de una prueba que sugiere la ausencia de un adenoma o carcinoma, cuando en realidad la lesión está presente.

Resultado falso-positivo: resultado de una prueba que sugiere la presencia de un adenoma o carcinoma, cuando en realidad la lesión está ausente.

Sensibilidad: proporción del conjunto de individuos con neoplasia colorrectal que son identificados con una prueba diagnóstica o de cribado.

Tasa ajustada de mortalidad: proporción entre el número total de defunciones por CCR en una población de determinado sexo y el total de esa población, habiendo eliminado el efecto de los diferenciales en la distribución de edad en esa población.

Tasa bruta de mortalidad: proporción entre el número de defunciones por CCR en la población durante un año específico y la población total para el mismo año.

Validez: grado en que una prueba mide lo que se supone debe medir. La sensibilidad y especificidad son medidas de la validez de una prueba.

Valor predictivo negativo: probabilidad de que un resultado negativo indique la ausencia de la lesión buscada.

Valor predictivo positivo: probabilidad de que un resultado positivo indique la presencia de la lesión buscada.

Vigilancia: monitorización de individuos con enfermedad colorrectal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schunemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003; 169: 677-680.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, 10.^a ed. Lyon: IARC Press, 2001.
3. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2000. Centro Nacional de Epidemiología, 2000. En: <http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm>.
4. 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.
5. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [en prensa].
6. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Hakulinen T, Micheli A et al. Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer* 2000; 89: 893-900.
7. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical aspects of sporadic colorectal cancer. En: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal cancers*. Filadelfia: Saunders, 2003; 379-405.
8. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-943.
9. Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1.564S-1.571S.
10. Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1-17.
11. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 439-446.
12. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98: 241-256.
13. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Publ* 2002; 156: 223-225.
14. Le Marchand L. Meat intake, metabolic genes and colorectal cancer. *IARC Sci Publ* 2002; 156: 481-485.
15. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 559S-569S.
16. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1.496-1.501.
17. Michels KB, Edward G, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1.740-1.752.
18. Asano T, McLeod R. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2003.
19. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1.491-1.495.
20. Martinez ME, Willett WC. Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 163-168.
21. 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: 437-446.
22. Hofstad B, Almendingen K, Vatn M, Andersen SN, Owen RW, Larsen S et al. Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and anti-oxidants. *Digestion* 1998; 59: 148-156.
23. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-107.
24. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1.300-1.306.
25. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2.102-2.106.
26. Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 617-626.
27. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Pietinen P, Albanes D, Teppo L. Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 615-621.
28. Ritenbaugh C, Streit K, Helfand M. Routine supplementation to prevent cancer: a summary of the evidence from randomized controlled trials for the U.S. Preventive Task Force. En: <http://www.ahcpr.gov/clinic/3rduspstf/vitamins/vitamus.htm>
29. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr., Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 141-147.
30. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1.760-1.766.
31. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR et al. Neoplastic and Antineoplastic Effects of beta-Carotene on Colorectal Adenoma Recurrence: Results of a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 717-722.
32. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr., Slate EH, Fischbach LA et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 630-639.
33. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *Handbooks of cancer prevention*, vol. 6. Lyon: IARC Press, 2002.
34. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85: 1.700-1.705.
35. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725-731.
36. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002; 252: 206-224.
37. Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001; 12: 88-93.
38. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lyon: IARC Press, 1997.
39. Gatof D, Ahnen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 587-623.
40. Vaisman N, Arber N. The role of nutrition and chemoprevention in colorectal cancer: from observations to expectations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 201-217.
41. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1.220-1.224.
42. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 713-720.

43. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-899.
44. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-659.
45. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880-888.
46. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-210.
47. 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: 574-582.
48. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
49. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Noncardio-vascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
50. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre rectorragia. Manejo del paciente con rectorragia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2002. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 2.
51. Stellan AJ, Kenwright SE. Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations. *Br J Clin Pract* 1997; 51: 78-80.
52. Helfand M, Marton KI, Zimmer-Gembeck MJ, Sox HC Jr. History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10-year follow-up. *JAMA* 1997; 277: 44-48.
53. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of colorectal cancer, 2003. En: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf>
54. 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: 544-560.
55. Marzo M. Diagnóstico rápido de cáncer. *Cuadernos de Gestión* 2002; 25-36.
56. The NHS Plan. A plan for investment. A plan for reform. Department of Health; 2000. En: <http://www.doh.gov.uk/nhsplan/nhsplan.pdf>
57. Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *BMJ* 1995; 311: 486-488.
58. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R, Guadagnoli E, Wool MS. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Health* 1990; 15: 253-266.
59. Holliday HW, Hardcastle JD. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet* 1979; 1: 309-311.
60. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallen M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2.434-2.440.
61. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80: 1.327-1.329.
62. Potter MA, Wilson RG. Diagnostic delay in colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 313-316.
63. Mansson J, Marklun B, Hultborn R. The diagnosis of cancer in the "roar" of potential cancer symptoms of patients in primary health care. Research by means of the computerised journal. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 83-89.
64. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 37-41.
65. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-877.
66. 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: 746-748.
67. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-853.
68. 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.
69. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001; 165: 206-208.
70. 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.
71. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 129-131.
72. 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: 132-141.
73. Screening for colorectal cancer in adults systematic evidence review. Agency for Healthcare Research and Quality, 2002. En: <http://www.ahrp.gov/clinic/uspstf/uspstfcol.htm>
74. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. *JAMA* 2003; 289: 1.297-1.302.
75. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 1.288-1.296.
76. 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.
77. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840-844.
78. 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: 1.365-1.371.
79. 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: 1.472-1.477.
80. 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: 1.467-1.471.
81. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *Cochrane Database Systematic Review* 2000; 2: CD001216.
82. Scholefield JH, Moss SM. Faecal occult blood screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2002; 9: 54-55.
83. 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: 434-437.
84. 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: 1.603-1.607.
85. Bini EJ, Rajapaksa RC, Weinschel EH. The findings and impact of nonhydrated guaiac examination of the rectum (FINGER) study: a comparison of 2 methods of screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk patients. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2.022-2.026.
86. Eisner MS, Lewis JH. Diagnostic yield of a positive fecal occult blood test found on digital rectal examination. Does the finger count? *Arch Intern Med* 1991; 151: 2.180-2.184.
87. 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: 653-657.
88. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1.572-1.575.

89. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 622-625.
90. 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: 414-420.
91. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1.291-1.300.
92. 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: 1.763-1.772.
93. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer* 1993; 71: 589-593.
94. Atkin WS, Hart A, Edwards R, McIntyre P, Aubrey R, Wardle J et al. Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut* 1998; 42: 560-565.
95. 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 380. N Engl J Med* 2000; 343: 162-168.
96. 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: 169-174.
97. 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: 413-420.
98. Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J, Dominguez J, Butler J, Holmes L et al. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: a randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 312-318.
99. Schroy PC, Heeren T, Bliss CM, Pincus J, Wilson S, Prout M. Implementation of on-site screening sigmoidoscopy positively influences utilization by primary care providers. *Gastroenterology* 1999; 117: 304-311.
100. Macafee DA, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003; 52: 323-326.
101. 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: 1.311-1.318.
102. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317: 182-185.
103. Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1.207-1.213.
104. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *National Polyp Study Work Group. N Engl J Med* 2000; 342: 1.766-1.772.
105. 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 [abstract].
106. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.741-1.748.
107. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1.954-1.961.
108. 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: 901-906.
109. 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: 812-815.
110. 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: 1.178-1.181.
111. 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: 24-28.
112. Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, Rex DK. Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 451-455.
113. 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: 1.211-1.214.
114. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJ, Atkin WS et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 333-338.
115. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002; 51: V17-V20.
116. 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: 2.191-2.200.
117. 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.
118. Wardle J, Taylor T, Sutton S, Atkin W. Does publicity about cancer screening raise fear of cancer? Randomised trial of the psychological effect of information about cancer screening. *BMJ* 1999; 319: 1.037-1.038.
119. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 641-651.
120. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. *BMJ* 2003; 327: 703-709.
121. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer. Comisión de las Comunidades Europeas, 2003. En: <http://www.who.int/cancer/nccp/en/ecproposalforcouncilrecommendaciones.pdf>
122. Plan Integral del Cáncer. Detección precoz. Dirección General Agencia de Calidad, 2003. (Borrador en fase de revisión).
123. Tarraga P, Garcia-Olmo D, Celada A, Garcia-Molinero M, Divison JA, Casado C. Colorectal cancer screening through detection of fecal occult blood in a controlled health zone. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 335-344.
124. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Programa piloto cribado del cáncer colorrectal en Hospitalet de Llobregat, periodo 2000-2002. Informe resultados primera ronda de cribado. Institut Català d'Oncologia, 2002.
125. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.694-1.702.
126. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51: V21-V27.
127. Bishop DT, Hall NR. The genetics of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1.946-1.956.
128. 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: 2.427-2.433.
129. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med* 1997; 126: 514-519.

130. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998; 43: 548-552.
131. Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S et al. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology* 1997; 113: 326-331.
132. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1.290-1.301.
133. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
134. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1.574-1.594.
135. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-847.
136. Barel D, Cohen IJ, Mor C, Stern S, Shapiro R, Shomrat R et al. Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome. *Cancer Lett* 1998; 132: 119-125.
137. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
138. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52: 19ii-22.
139. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195-197.
140. Laurent-Puig P, Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 269-270.
141. Chikhaoui Y, Gelinis H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 67-80.
142. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997; 336: 823-827.
143. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-746.
144. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 307-310 [discussion 310-312].
145. Genetic testing for colon cancer: joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. *Genet Med* 2000; 2: 362-366.
146. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1.980-1.982.
147. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 85-91.
148. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40: 716-719.
149. Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlstrom J et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1.127-1.135.
150. Cahen DL, Fockens P, de Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg* 1997; 84: 948-951.
151. 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: 636-641.
152. Burke C. Risk stratification for periampullary carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis: does theodore know what to do now? *Gastroenterology* 2001; 121: 1.246-1.248.
153. Pikaar A, Nortier JW, Griffioen G, Vasen HF. [Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1.355-1.359.
154. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932.
155. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Mulder JW et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 1991; 119: 766-768.
156. Giardiello FM, Petersen GM, Brensinger JD, Luce MC, Cayouette MC, Bacon J et al. Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1996; 39: 867-869.
157. Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1992; 33: 125-131.
158. Nugent KP, Northover JMA. Total colectomy and ileorectal anastomosis. En: Phillips RKS, Spigelman AD, Thomson JPS, eds. *Familial adenomatous polyposis*. Londres: Edward Arnold, 1994; 79-91.
159. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruyter P, Baeten CG et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433-435.
160. Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Bisgaard ML, Bulow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1.454-1.460.
161. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521.
162. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.313-1.316.
163. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-639.
164. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1.618-1.619.
165. 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: 1.946-1.952.
166. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1.960-1.968.
167. Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet* 2003; 362: 230-232.
168. Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology* 1994; 107: 854-857.
169. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: 641-645.
170. Debinski HS, Trojan J, Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Effect of sulindac on small polyps in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1995; 345: 855-856.
171. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50: 857-860.
172. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1.054-1.059.

173. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560-570.
174. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, Robertson MA, Schaffer D, Nichols M et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 830-838.
175. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1.481-1.487.
176. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1.631-1.634.
177. 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: 424-425.
178. 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: 1.453-1.456.
179. 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: 169-174.
180. Jass JR, Pokos V, Arnold JL, Cottier DS, Jeevaratnam P, Van de Water NS et al. Colorectal neoplasms detected colonoscopically in at-risk members of colorectal cancer families stratified by the demonstration of DNA microsatellite instability. *J Mol Med* 1996; 74: 547-551.
181. Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, Pokos V, Holdaway KM, Bowden ML et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995; 346: 1.200-1.201.
182. Lewis CM, Neuhausen SL, Daley D, Black FJ, Swensen J, Burt RW et al. Genetic heterogeneity and unmapped genes for colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1.382-1.388.
183. Liu B, Farrington SM, Petersen GM, Hamilton SR, Parsons R, Papadopoulos N et al. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med* 1995; 1: 348-352.
184. Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, Hodgson SV, Harocopos CJ, Bodmer WF. Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled. *Br J Surg* 1997; 84: 233-237.
185. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1.758-1.762.
186. Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, Higashi M, Berry K, Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 577-588.
187. 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: 829-834.
188. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345: 1.183-1.184.
189. Lynch P. If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? *Gastroenterology* 2000; 118: 969-971.
190. Vasen HF, van Ballegoijen 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: 1.632-1.637.
191. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
192. 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: 915-919.
193. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aaltonen LA, Sarna S et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 574-577.
194. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1.708-1.712.
195. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1.020-1.027.
196. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4.074-4.080.
197. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer* 1996; 69: 38-43.
198. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, Myrhoj T, Rozen P, Bertario L et al. Rectal cancer risk in hereditary non-polyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997; 225: 202-207.
199. 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: 1.669-1.674.
200. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 785-790.
201. 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: 82-87.
202. 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: 900-905.
203. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2.992-3.003.
204. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1.618-1.626.
205. Schoenfeld PS, Keith Fincher R, group ftMCCST. Colonoscopic surveillance of patients with a family history of colon cancer and a history of normal colonoscopy: is a five-year interval between colonoscopies appropriate? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 310-314.
206. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 154-160.
207. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 4-11.
208. 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: 3.053-3.063.
209. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 371-379.
210. Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 333-342.
211. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1.447-1.453.
212. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.

213. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51: V6-V9.
214. 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: 1.977-1.981.
215. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89: 845-860.
216. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 183-188.
217. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1.296-1.308.
218. Workshop PitP. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: s3-s43.
219. Dave S, Hui S, Kroenke K, Imperiale TF. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med* 2003; 18: 128-137.
220. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 239-243.
221. 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: 13-18.
222. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001; 120: 1.077-1.083.
223. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-662.
224. 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: 686-692.
225. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut* 2001; 49: 91-96.
226. Ransohoff DF, Lang CA, Kuo HS. Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost effectiveness. *Ann Intern Med* 1991; 114: 177-182.
227. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR, Jazmaji V, Cohen LB, Pappas SC et al. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 525-536.
228. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1.149-1.155.
229. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1.156-1.162.
230. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1.765-1.771.
231. Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Albanes D, Tangrea JA, Huttunen JK. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 489-493.
232. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
233. Ullman TA. Dysplasia and colorectal cancer in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S75-S78.
234. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 237-254.
235. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.228-1.233.
236. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54.
237. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1.356-1.362.
238. Delco F, Sonnenberg A. The unsolved problem of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 655-660.
239. Loftus EV Jr. Does monitoring prevent cancer in inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S79-S83.
240. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153.
241. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekobom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711-714.
242. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr., Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418-424.
243. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51: V10-V12.
244. Inadomi JM. Cost-effectiveness of colorectal cancer surveillance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 17-21.
245. 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: 685-690.
246. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880-888.
247. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1.827-1.833.
248. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 872-880.
249. Delco F, Sonnenberg A. A decision analysis of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 500-506.
250. Provenzale D, Onken J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 99-105.
251. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 347-358.
252. Goldblum JR. The histologic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass, and adenoma: a pathologist's perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S63-S69.
253. Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 260-266.
254. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71-74.
255. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 934-944.
256. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, Kreef I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1.575-1.581.
257. Ullman TA, Loftus EV Jr., Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 922-927.

258. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1.311-1.319.
259. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52: 1.127-1.132.
260. Rubin P, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1.295-1.300.
261. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 275-284.
262. Engelsjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1.288-1.294.
263. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 864-872.
264. Chawla A, Judge TA, Lichtenstein GR. Evaluation of polypoid lesions in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 525-534, ix.
265. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, Lavery IC, Goldblum JR, Petras RE. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1.281-1.285.
266. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J et al. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 6-13.
267. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-120.
268. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1.179-1.183.
269. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 77-85.
270. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255-259.
271. Lashner BA. Red blood cell folate is associated with the development of dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 549-554.
272. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 29-32.
273. Pardi DS, Loftus EV Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-893.
274. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 150-156.
275. Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO and OMED report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2.499-2.507.
276. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.982-1.987.
277. Li G, Tamura K, Yamamoto Y, Sashio H, Utsunomiya J, Yamamura T et al. Molecular and clinical study of familial adenomatous polyposis for genetic testing and management. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 519-529.
278. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52: 4.055-4.057.
279. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1.698-1.707.
280. 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: 5.248-5.257.