



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA FACULDADE DE MEDICINA E  
ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRADO DE MEDICINA

**Evaluación de la tasa de adenomas en un Programa de Detección  
Precoz del Cáncer Colorrectal.  
Estudio Retrospectivo.**

**AUTOR:** Marques Lages, Maria Casimiro

**TITOR:** Carreira Villamor, José Martín

**COTITOR/A:** Domínguez Muñoz, Juan Enrique

**Departamento:** Radiología y Medicina Física / Psiquiatría, Radiología y Salud Pública

**Curso académico:** 2017/2018

**Convocatoria:** 29 de Junio

## **Agradecimientos**

Especial reconocimiento a mi cotutor, Juan Enrique Domínguez Muñoz por su disponibilidad.

A mi tutor, José Martín Carreira Villamor.

Por toda la atención, empeño y dedicación me gustaría agradecer a Pedro Gustavo Fernandes Salgado y a María del Carmen Dominguez Ferreiro.

A mi compañera, Maria Carolina dos Santos Sousa Seabra, por todo el apoyo entre nosotras.

También me gustaría agradecer a mis padres por sus sabios consejos y su comprensión.

## Índice

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>RESUMO</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>1. Introducción</b> .....	4
1.1. Cáncer Colorrectal .....	4
1.1.1. Epidemiología .....	4
1.1.2. Carcinogénesis .....	8
1.1.3. Factores de Riesgo .....	9
1.1.5. Manifestaciones clínicas .....	12
1.1.6. Diagnóstico .....	12
1.1.7. Tratamiento .....	13
1.2. Adenomas .....	15
1.3. Programa de Cribado .....	16
1.3.1. Características de la enfermedad, población y prueba del cribado .....	18
1.3.2. Sesgos que afectan la evaluación de los programas de cribado <sup>49</sup> .....	18
1.4. Programa Gallego de Detección Precoz del CCR .....	19
<b>2. Justificación del Tema</b> .....	21
<b>3. Hipótesis y Objetivos</b> .....	22
<b>4. Material y Métodos</b> .....	23
4.1. Diseño de Estudio .....	23
4.1.1. Tipo de estudio .....	23
4.1.2. Ámbito de estudio .....	23
4.1.3. Período de estudio .....	23
4.2. Sujetos del Estudio .....	23
4.2.1. Criterios de inclusión: .....	23
4.2.2. Criterios de exclusión: .....	23
4.3. Métodos .....	24
4.4. Variables del Estudio .....	24
4.4.1. Variables: .....	24
4.5. Análisis Estadístico .....	24

4.5.1. Justificación del tamaño de la muestra .....	25
4.6. Aspectos Ético Legales .....	25
4.7. Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	25
<b>5. Resultados</b> .....	<b>26</b>
5.1. Lesiones Detectadas/Clasificación del Riesgo.....	26
<b>6. Discusión</b> .....	<b>33</b>
6.1. Fortalezas del estudio.....	37
6.2. Debilidades del estudio .....	37
<b>7. Conclusión</b> .....	<b>38</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>40</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2017, en ambos sexos.....	5
<b>Figura 2:</b> Estimación de la prevalencia a 5 años de tumores en España en ambos sexos para el año 2017, en porcentaje. ....	7
<b>Figura 3:</b> Carcinogénesis del CCR.....	9
<b>Figura 4:</b> Seguimiento tras colonoscopia de cribado en el Programa de Detección Precoz del CCR. ....	16
<b>Figura 5:</b> Evolución de la Implantación de los Programas de Cribado del CCR en España. 2016. ....	19
<b>Figura 6:</b> Diferencias entre las tasas de clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo. ....	26
<b>Figura 7:</b> Tasas de clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo.....	27
<b>Figura 8:</b> Diferencias de las tasas para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad. ....	29
<b>Figura 9:</b> Valor Predictivo Positivo para adenomas de alto, intermedio, bajo riesgo y cáncer invasivo. Comparación entre hombres y mujeres.....	32
<b>Figura 10:</b> Tasa de detección de adenomas de riesgo intermedio e alto, diferencias entre sexos (%). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015.....	34
<b>Figura 11:</b> Tasa de detección de adenomas y cáncer invasivo, diferencia entre sexos (%). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015.....	35

<b>Figura 12:</b> Tasa de detección de adenomas de riesgo intermedio e alto según el sexo y la edad (‰). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015. ....	36
<b>Figura 13:</b> Tasa de detección de adenomas y cáncer invasivo según el sexo y la edad (‰). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España 2015. ....	36

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1:</b> Estimación del número de nuevos casos en España para los años 2012 y 2035 (excluidos tumores cutáneos no melanoma).....	5
<b>Tabla 2:</b> Clasificación TNM del CCR según su estadio.....	11
<b>Tabla 3:</b> Beneficios y Riesgos de un Programa de Detección Precoz del CCR.....	17
<b>Tabla 4:</b> Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas a través de la colonoscopia, según sexo. ....	26
<b>Tabla 5:</b> Tasas, Test de Bonferroni, Chi-Cuadrado y Valor de p para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo. ....	27
<b>Tabla 6:</b> Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad.....	28
<b>Tabla 7:</b> Tasas, Test de Bonferroni, Chi-Cuadrado y Valor de p para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad.....	30
<b>Tabla 8:</b> Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo y edad. ....	31
<b>Tabla 9:</b> Valor Predictivo Positivo para Adenomas. Distribución por sexo.....	32
<b>Tabla 10:</b> Número de personas con CCR detectado y adenomas, tasas de detección y VPP, en la EOXI de Santiago de Compostela, Ferrol, Aragón, Indicadores de España y Referencias europeas. ....	33

## Abreviaturas

**CCR:** Cáncer Colorrectal  
**EOXI:** Estructura Organizativa de Xestión Integrada  
**TFG:** Trabajo fin de grado  
**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica  
**INE:** Instituto Nacional de Estadística  
**IARC:** International Agency for Research on Cancer  
**CIN:** Inestabilidad Cromosómica  
**CIMP:** Fenotipo de metilación de islas CpG  
**MSI:** Inestabilidad de Microsatélites  
**APC:** Adenomatous polyposis coli  
**MMR:** Mismatch Repair Genes  
**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
**PAF:** Poliposis Adenomatosa Familiar  
**TSOH:** Test de sangre oculta en heces  
**Tis:** Tumor in situ  
**TSOH-i:** Test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo  
**SOHg:** Sangre oculta en heces guayaco  
**FIT:** Test inmunoquímico  
**CV:** Colonoscopia Virtual  
**TEM:** Microcirugía Endoscópica transanal  
**Hb:** Hemoglobina  
**ADEN:** Adenomas  
**H:** Hombre  
**M:** Mujer  
**T:** Total  
**S:** Sexo  
**TS:** Tasa  
**VPP:** Valor Preditivo Positivo  
**N°:** Número  
**IC:** Intervalo de Confianza  
**%:** Porcentaje  
**‰:** Porcentaje/1000.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo. El cáncer colorrectal es uno de los tumores malignos más frecuentes y es responsable por una elevada mortalidad ya que la mayor parte de los casos se diagnostican en estadios avanzados, lo que afecta la supervivencia de los pacientes.

Los programas de detección precoz consisten en la realización de un test de sangre oculta en heces (TSOH) y posteriormente una colonoscopia en el caso de que el primero sea positivo. Con la colonoscopia se pueden detectar y extirpar pólipos premalignos para prevenir el desarrollo del cáncer y/o su detección en estadios precoces.

**OBJETIVOS:** Determinar la tasa de detección de adenomas de alto, intermedio y bajo riesgo, así como determinar la tasa de detección del cáncer colorrectal, según sexo y edad, a través del estudio de datos recogidos en la Estructura Organizativa de Xestión Integrada (EOXI) de Santiago de Compostela, durante o ano de 2017.

**MÉTODOS:** Estudio observacional analítico, transversal y retrospectivo de las tasas de detección de adenomas de alto, intermedio, bajo riesgo y cáncer, según sexo y edad, de las personas que participaron en el Programa de Detección Precoz del Cáncer Colorrectal de Santiago de Compostela, desde Enero de 2017 hasta Diciembre de 2017.

**RESULTADOS:** Las tasas de detección de los adenomas de alto, intermedio y bajo riesgo son, respectivamente, 8,85‰, 14,10‰ y 12,95‰, en ambos sexos. Los adenomas más prevalentes son los de riesgo intermedio. La tasa de detección de adenomas es siempre superior en hombres. La tasa de detección de cáncer invasivo es del 2,91‰, en ambos sexos: 4,26‰ en hombres y 1,88‰ en mujeres. Relativamente a la edad se observa que la franja etaria con más adenomas detectados, independientemente del riesgo del paciente, está comprendida entre los 60 y los 64 años. Sin embargo, los pacientes con más lesiones de cáncer se sitúan en la franja de los 65 hasta los 69 años.

**CONCLUSIONES:** Las tasas de detección de adenomas en el Programa de Detección Precoz del Cáncer Colorrectal de Santiago de Compostela se consideran adecuadas en comparación con las Cifras Nacionales Españolas y se espera que en rondas sucesivas del Programa las tasas bajen como sucede con las Cifras Nacionales Españolas.

**Palabras clave:** Cáncer Colorrectal, Cribado, Detección Precoz, Galicia.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** O cancro é unha das principais causas de morte ao redor do mundo. O cancro colorrectal é un dos tumores malignos máis frecuentes e é responsable por unha elevada mortalidade xa que a maior parte dos casos se diagnostican en estadios avanzados, o que afecta a supervivencia dos pacientes. Os programas de detección precoz consisten na realización dun test de sangue oculto en feces (TSOH) e posteriormente unha colonoscopia no caso de que o primeiro sexa positivo. Coa colonoscopia pódense atopar e extirpar pólipos premalignos para prever o desenvolvemento do cancro e/ou a súa detección en estadios precoces.

**OBXECTIVOS:** Determinar a taxa de detección de adenomas de alto, intermedio e baixo risco, así como determinar a taxa de detección do cancro colorrectal, según sexo e idade, a través do estudo de datos recollidos na Estructura Organizativa de Xestión Integrada (EOXI) de Santiago de Compostela, durante o ano de 2017.

**MÉTODOS:** Estudo observacional analítico, transversal e retrospectivo das taxas de detección de adenomas de alto, intermedio, baixo risco e cancro, según sexo e idade das persoas que participaron no Programa de Detección Precoz do Cancro Colorrectal de Santiago de Compostela, desde Xaneiro do 2017 ata Decembro do 2017.

**RESULTADOS:** As taxas de detección de adenomas de alto, intermedio e baixo risco son, respectivamente, 8,85%, 14,10% e 12,95%, en ambos sexos. Os adenomas máis prevalentes son os de risco intermedio. A taxa de detección de adenomas é sempre superior nos homes. A taxa de detección do cancro invasivo é 2,91%, en ambos sexos: 4,26% en homes e 1,88% en mulleres. Respecto a idade obsérvase que a franxa con máis adenomas detectados, independentemente do risco do paciente, está comprendida entre os 60 e os 64 anos. Con todo, os pacientes con máis lesións de cancro sitúanse na franxa dos 65 ata os 69 anos.

**CONCLUSIÓN:** As taxas de detección de adenomas no Programa de Detección Precoz do Cancro Colorrectal de Santiago de Compostela considéranse adecuadas en comparación coas Cifras Nacionais Españolas e espérase que en roldas sucesivas do Programa as taxas baixen como sucede coas Cifras Nacionais Españolas.

**Palabras chave:** Cancro Colorrectal, Cribado, Detección Precoz, Galicia



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cancer is one of the leading causes of death around the world. Colorectal cancer is one of the most frequent malignancies and is responsible for high mortality rates since most cases are diagnosed in advanced stages, which affects patients' survival rates.

Early detection programs consist on performing a fecal occult blood test (FOBT) and then a colonoscopy in the event that the first test is positive. The widespread use of the colonoscopy has allowed pre-malignant polyps to be detected and removed in order to prevent the development of cancer and / or its detection in early stages.

**OBJECTIVES:** To determine the detection rate of high, intermediate and low risk adenomas, as well as to determine the detection rate of colorectal cancer, according to sex and age, through the study of the data collected in the Organization Structure of Integrated Management (EOXI) of Santiago de Compostela, during the year of 2017.

**METHODS:** An analytical, cross-sectional and retrospective observational study of the detection rates of adenomas of high, intermediate and low risk and also of cancer, according to sex and age, of the subjects who participated in the Colorectal Cancer Early Detection Program of Santiago de Compostela, from January 2017 to December 2017.

**RESULTS:** The adenoma detection rates of high, intermediate and low risk are, respectively, 8.85 ‰, 14.10 ‰ and 12.95 ‰, in both sexes. The most prevalent adenomas are those of intermediate risk. The detection rate of adenomas is always higher in men. The cancer detection rate is the 2,91‰, in both sexes: 4,26‰ for men and 1,88‰ for women. Relatively to age, the group with most adenomas detected, independently of the patient's risk, is the one between 60 and 64 years old. However, patients most affected by cancer are the ones between 65 and 69 years old.

**CONCLUSIONS:** The detection rates of adenomas in the Early Detection Program of the Colorectal Cancer of Santiago de Compostela are considered adequate when compared to the Spanish National Figures and, according to this comparison, the rates are expected to decrease in the successive rounds of the Program, as this is what happens at a national level.

**Keywords:** Colorectal Cancer, Screening, Early Detection, Galicia.

## **1. Introducción**

### **1.1. Cáncer Colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres con mayor incidencia y mortalidad a nivel global. La implementación de programas de detección precoz es esencial tanto para conseguir la disminución de la mortalidad, como para el diagnóstico precoz y mayor probabilidad de cura.

El CCR es un cáncer que habitualmente tiene un diagnóstico tardío, ya que los síntomas suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, dependiendo de la localización y tamaño del tumor.

El TSOHi es un método no invasivo, económico, fácil de usar y que se puede realizar en el domicilio.

Es imprescindible percibir el perfil de las personas invitadas al programa, sus motivaciones y sus obstáculos para participar. Una de las principales motivaciones a la adhesión al programa es la recomendación médica, mientras que entre los obstáculos se puede encontrar el miedo de conocer el resultado y el método de rastreo (por la manipulación de las heces). De esta forma es importante la implementación de Programas de Detección Precoz del CCR organizados a nivel global bien como de estrategias adecuadas al tipo de individuo que menos adhiere al programa, de forma a mejorar los factores motivadores y disminuir los obstáculos.

#### **1.1.1. Epidemiología**

Las cifras del cáncer se recogen en un informe anual editado por la Sociedad Española de Oncología Médica, donde se recogen los datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia del cáncer en España.

#### **Incidencia en España**

Incidencia: Número de casos nuevos de cáncer en una población y en un período determinado.

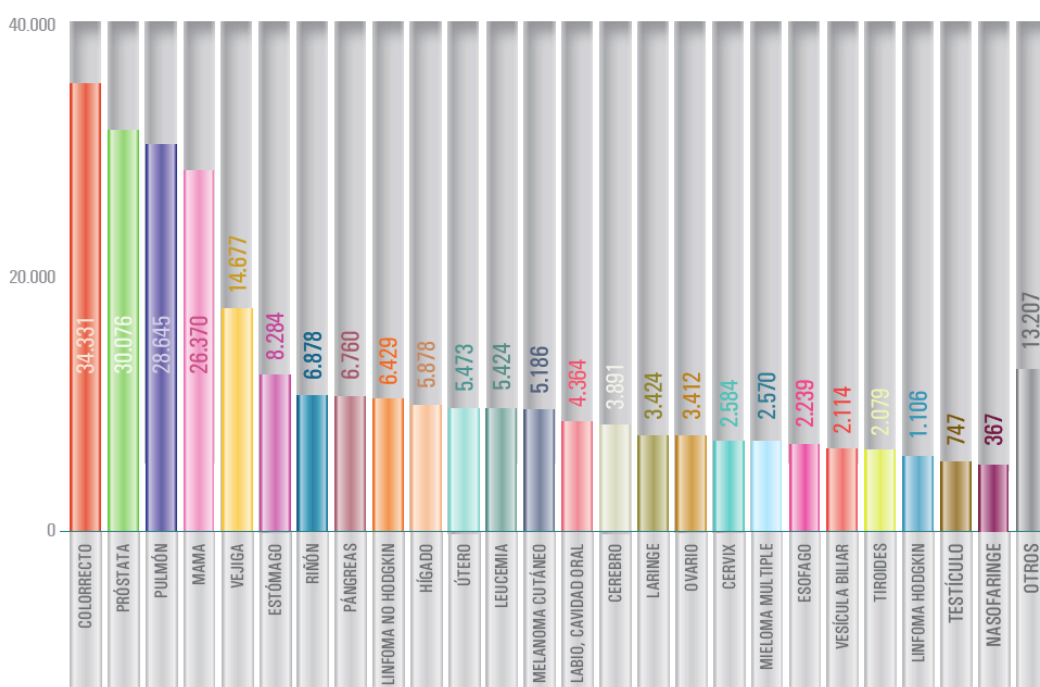
Según los datos más recientes, el número estimado de nuevos casos de cáncer en España en 2012 fue de 215.534, en 2017 fue de 228.482 y se prevé que existan 315.413 nuevos casos en el año 2035<sup>1</sup>.

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2035		198.157	117.256	315.413
	< 65 años	61.211	42.503	103.714
	> = 65 años	136.946	74.753	211.699
	Cambio demográfico	69.607	30.272	99.879
	< 65 años	15.009	3.278	18.287
	> = 65 años	54.598	26.994	81.592

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018.

Tabla 1: Estimación del número de nuevos casos en España para los años 2012 y 2035 (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Los tipos de cáncer con más nuevos casos diagnosticados en el 2012 fueron: cáncer colorrectal (34.331), seguidos del cáncer de próstata (30.076), pulmón (28.645), mama (26.370), vejiga (14.677) y estómago (8.284). Según la edad, el grupo de  $\geq 65$  años es donde se diagnostica el mayor número de casos nuevos<sup>1</sup>.



Fuente: Datos procedentes del GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo, y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE – SEOM 2018.

Figura 1: Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2017, en ambos sexos.

Si analizamos la incidencia de cáncer por sexo en el 2017, el número de casos de cáncer colorrectal en varones ocupa el tercer lugar (20.621 nuevos casos) tras el cáncer de próstata y pulmón, sin embargo en mujeres es el segundo más frecuente (13.711 nuevos casos) tras el cáncer de mama<sup>1</sup>.

En las 2 últimas décadas, se verificó un crecimiento constante del número total de cánceres diagnosticados, lo que parece un reflejo del aumento de la población y su esperanza media de vida y de la mejora de las técnicas de detección precoz que detectan la enfermedad en estadios iniciales.

### **Incidencia Mundial**

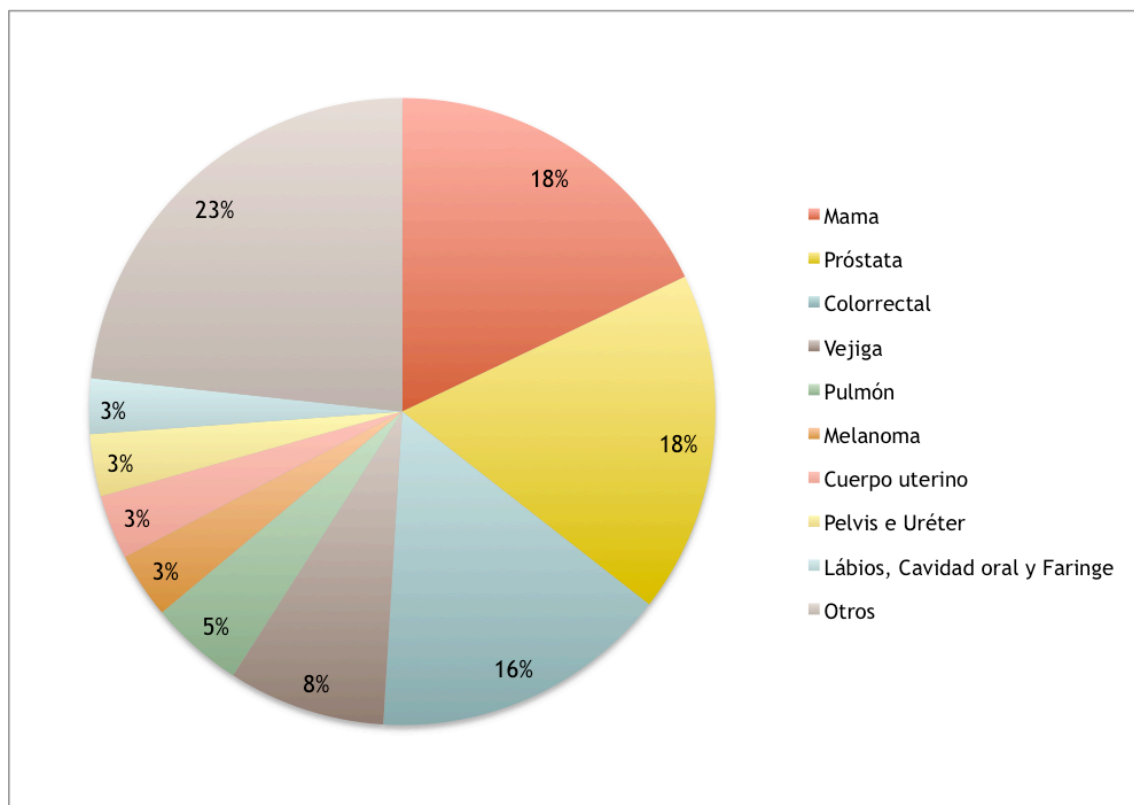
El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo.<sup>1</sup> Las estimaciones poblacionales indican que el número de nuevos casos podrá aumentar un 70% en las próximas décadas, pudiendo alcanzar los 24 millones en 2035. A nivel global los tumores más frecuentes en 2012 en ambos sexos, por orden de incidencia fueron: Pulmón, Mama, Colorrectal, Próstata e Estómago<sup>2</sup>.

### **Prevalencia en España**

Prevalencia: la proporción de una población que presenta una característica (en este caso una enfermedad) en un momento o en un periodo concreto. Para determinarla se suele emplear el número de pacientes diagnosticados con un tipo concreto de tumor que continúan vivos a los 5 años del diagnóstico. Incluye los pacientes con diagnóstico reciente pero también los pacientes diagnosticados en el pasado<sup>1</sup>. La prevalencia depende de la supervivencia y de la incidencia.

De acuerdo con los datos del INE, debido a su alta prevalencia los tumores en general constituyen una de las principales causas de ingreso hospitalario. En 2015 representaron la tercera causa de estancia hospitalaria (3.599.306 estancias), solo detrás de las enfermedades del aparato circulatorio (4.766.949 estancias) y respiratorio (3.886.462 estancias)<sup>1</sup>.

Los tumores más prevalentes en España, según los datos procedentes del Globocan 2012 para el año 2017 son: Mama (104.405), Próstata (101.781), Colorrectal (89.635), Vejiga (46.936) y Pulmón (27.985). De la misma manera, en el mundo, los tres tumores más frecuentes son los mismos, seguidos del cáncer de Pulmón y Cervix<sup>1</sup>.



Fuente: Datos procedentes de la International Agency for Research on Cancer – World Health Organization<sup>2</sup>.  
 Figura 2: Estimación de la prevalencia a 5 años de tumores en España en ambos sexos para el año 2017, en porcentaje.

### Mortalidad en España

Mortalidad: Número de fallecimientos ocurridos en un periodo concreto en una población determinada. Suele expresarse como el número de fallecimientos por año o como el número de fallecimientos por 100.000 personas por año<sup>1</sup>.

En el año 2015, el cáncer fue responsable por 8,8 millones de muertes, según la OMS, siendo así la segunda causa de muerte a nivel global. Se calcula que este número aumente hasta los 14 millones en 2035.

En España el cáncer es también una causa importante de mortalidad, ya que, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2016 un 27,5% de las muertes se debieron a tumores y según las predicciones el número de muertes por tumores ascenderá a 156.898 en el año 2035<sup>1</sup>.

De acuerdo con los datos del INE, las enfermedades del sistema circulatorio siguieron siendo la principal causa de muerte en España en el 2016, seguidas de los tumores y de las enfermedades respiratorias. En cuanto a la información por sexo, los tumores fueron la causa más frecuente de muerte en varones, incluso delante de las enfermedades cardiovasculares, mientras en las mujeres fueron la segunda causa de muerte detrás de estas. Sin embargo, tanto los fallecimientos por enfermedades del aparato circulatorio como los del sistema respiratorio disminuyeron, mientras que los producidos por tumores aumentaron. Así, dentro de los

tumores responsables por el mayor número de fallecimientos en España, el cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar con 15.802 muertes, en ambos sexos<sup>1</sup>.

### 1.1.2. Carcinogénesis

El CCR resulta de una acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas. En el 70-80% de los casos se origina en un pólipo intestinal (adenoma) que sufre una transformación maligna (carcinoma). El promedio del tiempo que un adenoma tarda en convertirse en un cáncer está estimado en 10 años<sup>4</sup>.

Puede surgir de un solo mecanismo o de la combinación de tres mecanismos distintos: Inestabilidad cromosómica (CIN), Fenotipo de metilación de islas CpG (CIMP) e inestabilidad de microsatélites (MSI)<sup>5</sup>.

La **Inestabilidad cromosómica** empieza con la adquisición de mutaciones en el gen APC, seguidas de mutaciones en la activación del oncogén KRAS y de la inactivación del gen supresor de tumores P53. La aneuploidia y la pérdida de heterocigosidad son los principales factores en los tumores CIN, que constituyen la mayoría de los tumores esporádicos (85%), pero también engloban casos de Poliposis Adenomatosa/Colónica Familiar asociados a mutaciones germinativas en el gen APC<sup>5,6</sup>.

La **metilación de islas CpG** se caracteriza por la hipermetilación promotora de varios genes supresores de tumores, de los cuales los más importantes son el MGMT y el MLH1. Esta hipermetilación se asocia frecuentemente a la mutación BRAF y a la inestabilidad de los microsatélites<sup>5,7</sup>.

La **vía de inestabilidad de los microsatélites** se relaciona con la inactivación de alteraciones genéticas en secuencias cortas repetidas. En el CCR esta activación ocurre en genes reparadores de DNA (MMR - Mismatch Repair Genes) y es una condición hallmark en el Síndrome Familiar de Lynch, que también aparece en el 15% de los casos esporádicos de CCR. Además, la hipermetilación de estos genes MMR puede llevar a MSI. Este mecanismo se asocia frecuentemente a los mecanismos de metilación de islas CpG<sup>5,8</sup>.

Estos tres mecanismos se sobreponen con frecuencia<sup>5</sup>. Es importante resaltar que los cambios moleculares, genéticos y epigenéticos se relacionan con la progresión de la enfermedad.

Actualmente se sabe que el riesgo de CCR es altamente modificable con la dieta y el estilo de vida. Datos recientes sugieren que el 47% de los casos de CCR pueden ser prevenidos con el ejercicio físico, manteniendo un peso ideal y teniendo una dieta equilibrada<sup>9</sup>.

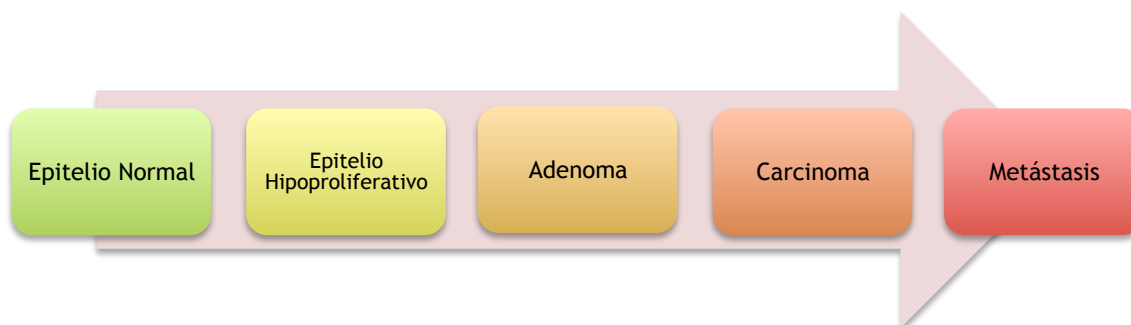


Figura 3: Carcinogénesis del CCR.

### 1.1.3. Factores de Riesgo

**Factores ambientales:** Son factores modificables y evitables

- **Dietas ricas en grasas animales y pobres en fibra:** Las carnes rojas y las carnes procesadas pueden aumentar el riesgo de CCR. Cocinar las carnes a temperaturas muy altas crea químicos que pueden aumentar el riesgo de cáncer, aunque aun no está claro en que medida esto contribuye para el aumento del riesgo. Por otro lado, una alimentación rica en vegetales, verduras, frutas y fibras de grano entero se relaciona con un menor riesgo de CCR, pero los suplementos de fibra no han demostrado ayudar en la reducción del riesgo<sup>10,11</sup>.
- **Obesidad:** el sobrepeso o la obesidad aumentan el riesgo del CCR tanto en hombres como en mujeres, aunque esta asociación parece ser mayor en los hombres<sup>11</sup>.
- **Inactividad Física:** Ser más activo podría ayudar a disminuir su riesgo.
- **Consumo de tabaco:** El tabaco está establecido como un agente carcinogénico<sup>12</sup> y hay estudios que confirman una importante asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de tener CCR. Otros estudios han demostrado que esta asociación existe tanto para fumadores como para exfumadores<sup>13,14</sup>. Los resultados indican un aumento del riesgo de desarrollar CCR en fumadores activos versus no fumadores del 38%, mientras los ex fumadores presentan un riesgo aumentado del 18%<sup>14</sup>.
- **Consumo de alcohol:** Un grupo de investigadores del International Agency for Research on Cancer (IARC) concluyó que existe evidencia suficiente para soportar que el CCR es uno de los tumores causados por el consumo de alcohol<sup>12,15,16</sup>. También se comprobó que el aumento del riesgo, en este caso, es dosis-dependiente<sup>17,18</sup>.

**Factores personales y genéticos**

- **Edad:** el riesgo de CCR aumenta con la edad. Los adultos jóvenes pueden padecerlo, pero es mucho más común después de los 50 años de edad<sup>10,11</sup>.

- **Antecedente personal de pólipos colorrectales o CCR:** Si presenta antecedentes de pólipos adenomatosos, tiene un mayor riesgo de CCR. Cuando hay antecedentes de CCR previo, aunque extirpado completamente, tiene más probabilidad de nuevos cánceres en otras áreas del colon y recto, esta probabilidad es aun más grande si padeció su primer cáncer CCR siendo joven<sup>10</sup>.
- **Enfermedades inflamatorias intestinales (EII):** Los individuos con enfermedad inflamatoria intestinal tienen mayor riesgo de desarrollar CCR<sup>19</sup>: Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa<sup>20,21</sup>.
- **Antecedente familiar de pólipos colorrectales o CCR:** La mayoría de los CCR se descubren en personas sin antecedentes familiares de cáncer colorrectal. A pesar de esto 1 de cada 5 personas que llega a padecer CCR tiene otros familiares que lo han padecido. Personas con antecedentes en un familiar de primer grado tienen un mayor riesgo. El riesgo es aún mayor si el familiar fue diagnosticado cuando tenía menos de 45 años, o si más de un familiar de primer grado estuvo afectado<sup>10,11</sup>.
- **Síndromes hereditarios:** Poliposis Adenomatosa familiar (PAF): Es causada por mutaciones hereditarias en el gen APC. Aproximadamente 1% de todos los CCR son causados por PAF<sup>10</sup>. El síndrome de Lynch (Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico) representa alrededor del 2% al 4% de todos los CCR. Otros síndromes familiares más raros: Síndrome de Turcot, Síndrome de Peutz-Jeghers, Poliposis Juvenil y Síndrome de Cowden<sup>10</sup>.
- **Antecedentes étnicos:** En los judíos procedentes de Europa Oriental el riesgo de tener CCR esta muy aumentado cuando en comparación con cualquier otro grupo étnico en el mundo<sup>11</sup>.
- **Diabetes tipo 2:** Presentan un mayor riesgo de tener CCR y también suelen tener un pronóstico menos favorable después del diagnóstico<sup>11</sup>.

#### 1.1.4. Estadificación del Cáncer

Tanto el colon, como el recto son constituidos por capas. De la interior a la exterior, incluyen<sup>22</sup>:

- **Mucosa** (revestimiento interno), esta incluye una capa muscular delgada (muscularis mucosae).
- **Submucosa:** Tejido fibroso que se encuentra debajo de la capa muscular delgada.
- **Muscularis propia:** Capa muscular gruesa
- **Subserosa y Serosa:** Capas delgadas y externas de tejido conectivo, que cubren la mayor parte del colon, pero no el recto.

La evaluación correcta del estadio tumoral ayuda en la definición del tipo de tratamiento y también a determinar el pronóstico del paciente.



El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia en el CCR es el sistema **TNM**<sup>22</sup>: Sistema de Estadificación TNM.

Según este sistema se describe el grado de extensión del tumor (se identifica por la T), la afectación o no de los ganglios (se identifica por la N) y la ausencia o presencia de metástasis en otras partes del cuerpo (se identifica a través de la M).

- **Tumor (T):** Tumor in situ (Tis) y T seguido de un número de 1 a 4 es usado para identificar la extensión de propagación del tumor a través de las capas que forman la pared del colon y del recto. El estadio T4 tiene dos subtipos, el “a” y el “b”: en el T4a el cáncer crece a través de la serosa mientras que en el T4b crece a través de la pared del colon o del recto y está unido, o invade, a los tejidos u órganos adyacentes<sup>22</sup>.
- **Nódulo (N):** También se clasifica con un número de 0 a 2 y luego con las letras “a”, “b” o “c”, que indican si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (y en el caso de haberlo hecho, nos permite saber el número de ganglios afectados) o a áreas de grasa cercana a los ganglios pero no a estos directamente<sup>22</sup>.
- **Metástasis (M):** Al utilizar la clasificación de 0 a 1, podemos saber si el cáncer no se ha propagado (M0) o, por otro lado, si se propagó a órganos y ganglios distantes o a partes lejanas del peritoneo (M1). Para distinguir estos 3 casos se añaden las letras “a”, “b” y “c” para formar 3 subtipos<sup>22</sup>.
- **Grados (G):** Se trata de un factor que puede afectar el pronóstico y la supervivencia. Describe cuán parecido es el cáncer al tejido normal cuando se observa al microscopio. La escala utilizada va del 1 (el cáncer se parece mucho al tejido normal colorrectal) al 4 (el cáncer se ve muy anormal). Sin embargo, se suele simplificar en: bajo grado (G1 o G2) o alto grado (G3 o G4)<sup>22</sup>.

Estas categorías descritas anteriormente se pueden agrupar para determinar las distintas etapas de la enfermedad, del Estadio 0 al Estadio IV.

ESTADIOS	
0	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
I	T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
II	T <sub>3-4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
III	T <sub>1-4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>
IV	cualquier T cualquier N M <sub>1</sub>

Tabla 2: Clasificación TNM del CCR según su estadio.

### 1.1.5. Manifestaciones clínicas

El CCR, debido a su evolución característica, puede detectarse a través de los métodos de detección precoz antes de que haya desarrollado ningún tipo de clínica, ya que normalmente su sintomatología solo suele aparecer en fases más avanzadas de la enfermedad.

Uno de los síntomas más frecuentes es la sangre en las heces, ya que los cánceres colorrectales pueden sangrar. Puede tratarse de sangre rojo vivo (más frecuente en tumores de recto, sigma y colon descendente) o de sangre negra, melenas (en tumores de colon ascendente). En el caso de que este cuadro se mantenga en el tiempo, la pérdida de sangre puede originar una anemia, que puede llevar a sensaciones de cansancio y fatiga. Otra manifestación del cáncer puede ser el cambio del ritmo de las deposiciones y/o de los hábitos de evacuación, como diarrea o estreñimiento en personas con ritmo intestinal previo normal, sin embargo, lo más frecuente es que se intercalen períodos de estreñimiento con períodos de diarrea. Heces más estrechas debido a la obstrucción causada por el tumor, tenesmo o sensación de evacuación incompleta (en el cáncer de recto o del colon izquierdo), dolor abdominal y pérdida de peso son otras posibles manifestaciones, aunque estas sean más inespecíficas.

Sin embargo, es importante hacer una evaluación detallada de forma a conseguir un diagnóstico diferencial correcto, una vez que los síntomas descritos pueden corresponderse con otras causas distintas a un cáncer.

### 1.1.6. Diagnóstico

La mayoría de las personas con CCR inicial no tienen síntomas de la enfermedad, por lo que es fundamental realizar pruebas de detección precoz.

Son importantes para el diagnóstico:

- a. **Antecedentes personales/familiares y examen físico**<sup>23</sup>.
- b. **Análisis de sangre:** Las personas con CCR se pueden volver anémicas, ya que el cáncer puede sangrar. Así, un análisis de sangre para determinar el recuento de los glóbulos rojos puede indicar la presencia de hemorragia<sup>23</sup>. Por otro lado, las células tumorales producen sustancias llamadas marcadores tumorales que se pueden detectar en sangre: CEA, CA19-9. Sin embargo, estos no son diagnósticos, pero se pueden utilizar para el seguimiento de pacientes anteriormente diagnosticados con CCR juntamente con otras pruebas<sup>24</sup>.
- c. **Sangre oculta en heces:** Análisis de las heces para determinar si contienen sangre. Puede ser un signo de cáncer colorrectal u otros problemas, como pólipos o úlceras. En el cribado del CCR se prefieren los testes no invasivos, pues son fáciles de hacer y baratos<sup>23</sup>. Tipos de pruebas:
  - Examen del guayacol: sustancia química que detecta sangre en el material fecal. Algunos alimentos o medicamentos pueden afectar los resultados<sup>23</sup>.

- Prueba inmunoquímica fecal: se basa en la detección de hemoglobina humana en heces mediante la utilización de anticuerpos específicos. No existen restricciones relacionadas con alimentos o medicamentos<sup>23</sup>.

Algunos programas empezaron por utilizar como test de cribado la detección de SOH basada en la prueba con guayacol (SOHg), pero estos programas cambiaron al test inmunoquímico (FIT) al evidenciarse una mayor aceptación de la FIT por parte de la población y una mejoría en las tasas de detección<sup>25,26</sup>. Estudios realizados parecen orientar que el test inmunológico es más eficiente, además de no necesitar ningún tipo de preparación especial previa<sup>27</sup>.

- d. **Sigmoidoscopia flexible:** Se buscan pólipos o cáncer en el recto y tercio inferior del colon a través de la introducción en el recto de un tubo corto, delgado, flexible y con una luz<sup>23</sup>.
- e. **Colonoscopia:** Esta prueba es parecida a la anterior. La diferencia consiste en que se utiliza un tubo más largo, delgado y flexible con una fuente de luz para buscar pólipos o cáncer en el recto y todo el colon. Se introduce por el ano y recto y se hace avanzar hasta el ciego para ver si hay áreas anormales. Se trata de una prueba con fines diagnósticos (se realiza biopsia de las lesiones) y terapéuticos. También se utiliza como prueba adicional cuando se ha encontrado algo extraño en alguna otra prueba de detección<sup>23</sup>.
- f. **Enema de bario de doble contraste:** El bario es una sustancia que en las radiografías luce de color blanco. Se coloca en el recto a través de un tubo de plástico para llenar el colon<sup>23</sup>.
- g. **Colonoscopia virtual (CV):** Se bombea aire en el colon a través de un tubo flexible. Utiliza radiografías y un ordenador para producir imágenes de todo el colon. Con la CV, con frecuencia, no se pueden detectar pólipos de menos de 10 mm. Por otro lado, la colonoscopia convencional puede detectar pólipos de todos los tamaños<sup>23</sup>.
- h. **Radiografía:** Después del diagnóstico de CCR puede ser útil para saber si el cáncer se ha propagado<sup>23</sup>.

### 1.1.7. Tratamiento

El CCR puede tratarse de distintas maneras dependiendo de su tipo y su etapa<sup>28</sup>.

Las terapias locales permiten tratar el cáncer sin afectar al resto del cuerpo y hay tres tipos distintos: la cirugía, la radioterapia y la ablación o embolización. Normalmente se emplean en las etapas más tempranas del cáncer ya que en los estadios más tardíos tienen menos probabilidad de ser útiles<sup>28</sup>.

La cirugía es el principal tratamiento para los cánceres de colon más tempranos y el tipo de cirugía depende de la extensión y la localización del tumor y también de su objetivo. Algunos cánceres en etapas iniciales pueden tratarse a través de la polipectomía o de una escisión local, que son técnicas que pueden utilizarse durante la realización de una

colonoscopia. La colectomía es una técnica quirúrgica que permite la extracción de todo el colon (colectomía total) o solamente de una de sus partes (colectomía parcial, hemicolectomía o resección segmentaria) y puede hacerse de dos maneras, a través de una incisión (colectomía abierta) o a través de la vía laparoscópica. Hay situaciones donde no es posible reconectar los dos segmentos de colon restantes y se adhiere el extremo proximal al corte realizado en el colon a un estoma en la piel del abdomen para eliminar las heces del cuerpo. Este procedimiento se llama colostomía. También puede conectarse el íleon a un estoma, realizándose una ileostomía<sup>28,29,30</sup>.

La cirugía también es el principal tratamiento para el cáncer de recto aunque muchas veces se administre radioterapia y quimioterapia antes o después de su realización. En este caso hay distintas cirugías que pueden utilizarse de acuerdo con las características del tumor del recto: la polipectomía, la escisión local, la resección transanal local, la microcirugía endoscópica transanal (TEM), la resección anterior baja, la proctectomía con anastomosis coloanal, la resección abdominoperineal, la exenteración pélvica y la colostomía de derivación.

Por otro lado, el CCR se puede tratar con medicación que puede administrarse de forma oral o directamente en el torrente sanguíneo. Este tipo de terapia sistémica permite alcanzar las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo (quimioterapia sistémica)<sup>28</sup>. Los medicamentos usados dependen del tipo de cáncer y pueden ser de diferentes tipos: la quimioterapia y la terapia dirigida<sup>31</sup>.

La quimioterapia puede ser sistémica o regional. En la terapia regional los medicamentos se inyectan en una arteria que conduce hasta la parte del cuerpo que tiene el tumor. Este método tiene la ventaja de limitar la cantidad de fármaco que llega a otras partes del cuerpo, disminuyendo los efectos secundarios a nivel sistémico. La infusión arterial hepática es un ejemplo de este tipo de quimioterapia regional y permite el tratamiento de un cáncer que se haya propagado al hígado al administrar la medicación directamente en la arteria hepática. La quimioterapia se administra en ciclos de dos a cuatro semanas de manera a que los enfermos tengan tiempo de descansar y para que el cuerpo recupere tras el tratamiento. Cada paciente suele recibir varios ciclos. Este tipo de tratamiento puede clasificarse según el momento de la administración<sup>28,32</sup>:

- Quimioterapia adyuvante: se administra después de la cirugía para eliminar células que hayan quedado por ser demasiado pequeñas para verse<sup>28</sup>.
- Quimioterapia neoadyuvante: se utiliza antes de la cirugía para disminuir el tamaño del tumor de manera a hacer más fácil la cirugía. Este tipo de tratamiento puede administrarse en conjunto con la radioterapia<sup>28</sup>.
- Quimioterapia para los cánceres avanzados: aunque no cure el tumor, permite aliviar los síntomas y en algunos casos, prolongar la vida del paciente<sup>28</sup>.

Algunos medicamentos utilizados en el tratamiento del CCR son el 5-fluorouracilo (5-FU), la Capecitabina, el Irinotecán, el Oxaliplatino y la Trifluridina y Tipiracil. Se pueden hacer combinaciones de estos medicamentos para aumentar su eficacia o entonces administrarlos en conjunto con medicamentos de terapia dirigida<sup>28</sup>.

Los medicamentos de terapia dirigida funcionan de manera diferente de los empleados en la quimioterapia y pueden administrarse en conjunto con estos o por sí solos cuando la quimioterapia ya no tiene efecto. Además, este tipo de medicamentos tiene menos efectos secundarios que la quimioterapia y estos son menos graves. Hay varios tipos de medicamentos de terapia dirigida<sup>28,31</sup>:

- Los que impiden la formación de vasos sanguíneos al impedir la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Los que afectan la acción del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR).
- Los inhibidores de cinasa.

## 1.2. Adenomas

Los pólipos son pequeños tumores benignos que aparecen en la mucosa del colon y del recto. Son bastante frecuentes en la población de mayores de 50 años. Hay 3 tipos de pólipos: los hiperplásicos, los inflamatorios y los adenomatosos. Estos últimos poseen un potencial de malignidad y por eso es tan importante su detección precoz.

Pólipos adenomatosos pueden progresar a CCR por la vía patológica tradicional adenoma-carcinoma, que se refiere a una progresión molecular paso a paso de la mucosa colorrectal normal, que puede empezar por la displasia y, en última instancia, llegar al adenocarcinoma invasivo<sup>12,33,34</sup>.

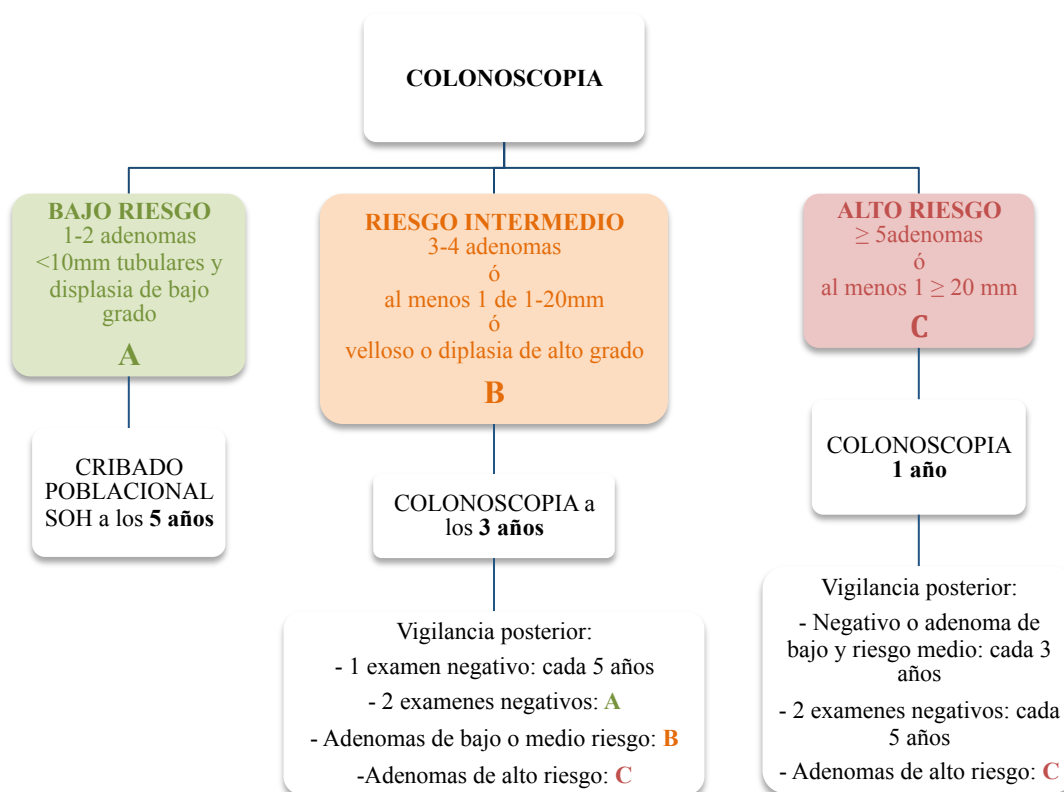
Los adenomas son lesiones displásicas y con potencial maligno. Microscópicamente, muestran unas criptas tubulares, rectas, revestidas de células displásicas con núcleo alargado y hiper cromático. Se clasifican en tubulares, tubulovellosos y vellosos dependiendo de la proporción relativa de componentes tubulares y vellosos<sup>4</sup>.

El 75-80% de todos los cánceres colorrectales tienen su origen en un adenoma, pero solo el  $\leq 5\%$  de los adenomas progresa a cáncer, siendo que el tiempo que un adenoma tarda en transformarse en cáncer es de 7-10 años<sup>4</sup>. Así, la inactivación del gen supresor tumoral APC promueve inestabilidad cromosómica y resulta en eventos genómicos sucesivos, como mutaciones KRAS y Tp53 conduciendo a la activación del oncogén, por lo que es un punto clave para el desarrollo del CCR<sup>12,35</sup>.

Los programas de cribado permiten realizar prevención secundaria del CCR (detección precoz del cáncer) pero, además de esto, permiten evitar su aparición a través de la extirpación endoscópica de lesiones pre-malignas, como son los adenomas, lo que se designa como prevención primaria. Así mismo, la probabilidad de padecer lesiones pre-malignas (adenomas) que podrían ser extirpadas en la colonoscopia, disminuyendo la probabilidad de padecer cáncer en el futuro, es aproximadamente 60%.

De acuerdo con el resultado de la colonoscopia se clasifica el paciente según el riesgo de desarrollar CCR: bajo, intermedio o alto. Según esto, está protocolizado el procedimiento como indica el esquema de la figura 4. La clasificación se realiza en función de lo que establecen las Guías Europeas de Calidad en Cribado<sup>36</sup>.

- Bajo riesgo: 1-2 adenomas < 10 mm, tubulares y displasia de bajo grado.
- Riesgo intermedio: 3-4 adenomas, o al menos 1 de 10-20mm, o vellosos ,o displasia de alto grado.
- Alto riesgo:  $\geq 5$  adenomas, o al menos 1  $\geq 20$  mm.



Fuente: Adaptación del Programa Gallego de Detección Precoz del CCR<sup>36</sup>.  
 Figura 4: Seguimiento tras colonoscopia de cribado en el Programa de Detección Precoz del CCR.

### 1.3. Programa de Cribado

Una definición simple de cribado es: “El cribado consiste en la evaluación de personas asintomáticas para distinguir las que probablemente estén enfermas y las que probablemente no lo estén”<sup>37</sup>. Por otro lado, la Organización Mundial de Salud (OMS) lo define, de manera más detallada, como “la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad”<sup>37</sup>.

La última definición de cribado del UK National Screening Committee (NSC) introduce el concepto clave del equilibrio entre beneficios y riesgo, así como el de beneficio entendido como reducción del riesgo, y no como garantía de curación o de no aparición futura de la enfermedad<sup>37</sup>.

Según los criterios clásicos de Wilson y Jungner: “el cribado debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual”<sup>37</sup>. El resultado de una única prueba de cribado sólo permite discriminar a los individuos con un mayor riesgo de sufrir el problema y, por tanto, siempre precisará de una confirmación diagnóstica.

Beneficios	Riesgos y desventajas
Diagnóstico precoz = Mejora del pronóstico de los casos detectados	Diagnóstico temprano = Mayor tiempo de morbilidad en casos que no mejoran su pronóstico
Tratamiento menos radical que cura o mejora la calidad de vida en los casos precoces	Sobre-tratamiento de anomalías de pronóstico incierto
Ahorro de recursos	Riesgo de efecto adversos por el proceso de cribado
Mayor tranquilidad en casos de resultado negativo	Coste añadidos
	Falsa tranquilidad en los casos de falsos negativos

**Tabla 3: Beneficios y Riesgos de un Programa de Detección Precoz del CCR<sup>38</sup>.**

Teniendo en cuenta que una prueba de cribado inicia un proceso diagnóstico, que después se verifica con pruebas de confirmación, lo más importante si se trata de un enfermedad grave es que no queden casos sin un diagnóstico de presunción, o sea, que inicialmente no haya falsos negativos. El valor predictivo positivo aumenta en las poblaciones con mayor prevalencia de la enfermedad, por lo que la rentabilidad de un cribado es tanto mayor cuanto más alto sea el VPP<sup>39</sup>.

El CCR constituye el paradigma de las neoplasias susceptibles de medidas preventivas, en especial del cribado<sup>40</sup>.

Los programas de cribado poblacional para el CCR tienen demostrado eficacia en la reducción de su mortalidad e incidencia<sup>40,41,42</sup>. De la misma manera, demostraron ser herramientas con una gran relación coste-eficacia que pueden reducir los costes sanitarios<sup>43</sup>, en gran parte debido al efecto de la detección y resección de los adenomas colorrectales<sup>40,44</sup>.

La mejoría en los indicadores de calidad de las colonoscopias se reflejó en un aumento de las tasas de detección de adenomas y en una disminución de la incidencia de CCR y su mortalidad asociada<sup>40,45,46,47</sup>. Por esta razón, el programa de cribado del CCR sigue políticas de control de calidad basadas en los indicadores de calidad de las colonoscopias<sup>45,46</sup>.

### **1.3.1. Características de la enfermedad, población y prueba del cribado**

Para que una enfermedad sea susceptible de entrar en un programa de cribado debe cumplir las siguientes condiciones<sup>39</sup>:

- Debe ser frecuente y grave, para que sea percibida como un problema de carácter social por parte de la población y esta acepte y adhiera el programa.
- Debe ser claramente diferenciable de la normalidad. Su curso clínico debe ser conocido y su estadio pre-sintomático debe estar claramente definido.
- El tratamiento en el estadio pre-sintomático debe reducir la mortalidad o las complicaciones graves de manera más marcada que el tratamiento tras la aparición de los síntomas. Si dicho tratamiento no reduce la mortalidad o la incidencia de enfermedad grave, debe por lo menos mejorar la calidad de vida del enfermo.
- Debe ser una enfermedad tratable y controlable como fenómeno de masas.

Características de una población para incorporarse en un programa de cribado<sup>36,48</sup>:

- Riesgo elevado de tener la enfermedad, es decir, una prevalencia alta de la misma.
- Población con buenas relaciones comunitarias y actitud cooperativa.
- Se debe contar con datos demográficos sobre dicha población, con el fin de planificar correctamente los recursos necesarios para ejecutar el programa de cribado.

Características de la prueba de cribado<sup>36,48</sup>:

- Aceptable por la población para no dificultar la participación.
- Reproducible y válida.

### **1.3.2. Sesgos que afectan la evaluación de los programas de cribado<sup>49</sup>**

En los estudios epidemiológicos que se realizan hay que controlar la aparición de sesgos que pueden falsear los resultados:

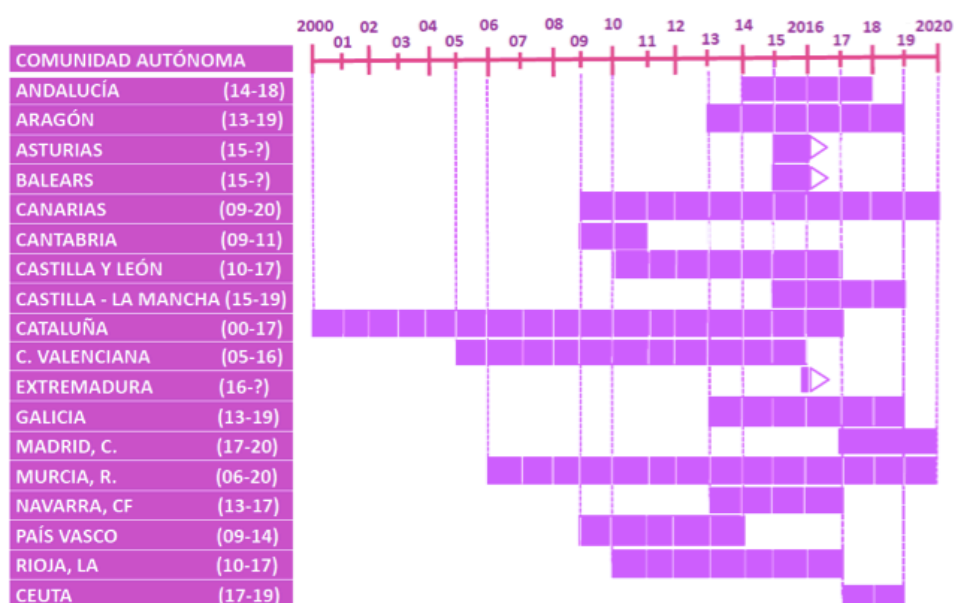
- Sesgo de duración de la enfermedad (length time bias): Se refiere a la detección preferente de tumores de crecimiento lento, produciéndose una mejora aparente de la tasa de supervivencia. Los programas de cribado serán más eficaces si la enfermedad avanza lentamente, al diagnosticar más tumores ya que están presentes durante más tiempo antes de dar síntomas<sup>49</sup>.
- Sesgo de adelanto en el momento del diagnóstico (lead time bias): Se refiere al adelanto en el momento del diagnóstico que se produce en un programa de cribado sin que con ello mejore la supervivencia de la enfermedad. Este adelanto es el periodo de tiempo entre la detección de una enfermedad mediante cribado y el momento en que debería ser diagnosticada por la aparición de síntomas. Los



programas de cribado pretenden adelantar el momento del diagnóstico para mejorar la supervivencia de la enfermedad. Sin embargo, los resultados pueden tomarse erróneamente como buenos en el sentido que mejora la supervivencia de los participantes en el programa de cribado, con respecto a los no participantes, cuando lo que realmente aumenta es el tiempo de “estar enfermo”<sup>49</sup>.

- Utilización de voluntarios, ya que las personas que se ofrecen voluntarias para participar en programas de cribado, suelen presentar mejores resultados que los no voluntarios, al tener mejor estado de salud que éstos. O, por el contrario, los voluntarios pueden tener interés en la realización del cribado por ser posibles grupos de riesgo, lo que podría incrementar la detección de la enfermedad y dar una sensibilidad errónea de la prueba de cribado<sup>49</sup>.

#### 1.4. Programa Gallego de Detección Precoz del CCR



Fuente: Red de Programas de Cribado del Cáncer<sup>48</sup>.

Figura 5: Evolución de la Implantación de los Programas de Cribado del CCR en España. 2016.

El programa de detección precoz del CCR tiene como población destinataria los hombres y mujeres entre los 50 y 69 años que no cumplan criterios de exclusión.

La notificación se realiza por carta personalizada y se envía juntamente con la tarjeta de participación. Quien decida participar debe enviar la tarjeta por correo postal. En la comunidad autónoma de Galicia la prueba de cribado utilizada es el test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo (TSOH-i) que se envía cuando alguien acepta participar para que esa persona realice el test en su domicilio. Se considera anómalo cuando la cifra de Hb en heces es  $\geq 100$  ng/ml<sup>36</sup>.

Después de recogida la muestra, se la entrega en el centro de salud para que posteriormente sea analizada de manera a que se obtengan los resultados del TSOH que luego se le comunicarán al paciente<sup>36</sup>:

- Prueba normal: Se comunica por carta que se volverá a llamar la persona dentro de dos años.
- Error técnico: Se le remite una carta con las instrucciones para la correcta toma de muestra para que haga de nuevo el test. El principal motivo de este resultado está relacionado con una toma de muestra realizada incorrectamente.
- Resultado anómalo (Positivo): Se comunica por carta y llamada telefónica. En la carta se marca una cita con su médico de atención primaria para realizar una consulta Pre-Colonoscopía. Se indica la colonoscopia para descartar lesiones premalignas o malignas.

Si el paciente no acepta hacer una colonoscopia debe saber que un resultado anómalo en un TSOH implica una probabilidad del 6-8% de padecer un cáncer colorrectal aunque no tenga síntomas, y que con la colonoscopia se puede realizar un diagnóstico precoz con mejor pronóstico<sup>36</sup>. Comunicación de los resultados de la Colonoscopia:

- Prueba normal: Se envía una carta con el resultado y se vuelven a llamar estas personas para realizar la prueba de SOH pasados 10 años, siempre que en esa fecha no hayan cumplido los 70 años.
- Repetición de la Prueba: Es posible que la prueba no haya sido completamente satisfactoria y no pudo completarse para attingir los objetivos diagnósticos-terapéuticos.
- Repetición en una unidad avanzada.
- Necesidad de realización de otra prueba/procedimiento.
- Prueba pendiente de la evaluación del riesgo: Esto sucede únicamente cuando, tras la realización de una colonoscopia completa y adecuada, se hayan extirpado completamente las lesiones relevantes y se hayan enviado para evaluación en el servicio de anatomía patológica.
- Alta sospecha de CCR.

## 2. Justificación del Tema

El cáncer colorrectal es actualmente considerado un problema de salud mundial. En cada año se diagnostican en Europa 400.000 nuevos casos, con una mortalidad anual de 212.000 pacientes. Se trata de uno de los cánceres que se pueden diagnosticar precozmente a través de la implantación de un Programa de Detección Precoz.

Este programa en la Comunidad Autónoma de Galicia incluye los hombres y mujeres de los 50 a los 69 años, que no cumplan ningún criterio de exclusión.

El test utilizado es el TSOHi (Test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo) que se le envía al paciente cuando acepta participar en el cribado. Lo realiza en el domicilio y lo entrega en su centro de atención primaria.

En el caso de haber un TSOHi positivo, se realiza la colonoscopia. Los pólipos son el hallazgo más frecuente encontrado, ocurren en un 60% de las colonoscopias y se estima que la mayoría de los casos de cáncer colorrectal podrían ser curados si se detectasen precozmente, antes que la enfermedad alcanzase sus estadios más avanzados. A través de la implantación de esta prueba se consiguen disminuir los costes en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer colorrectal y, aun más importante, su mortalidad.

Invirtiendo en una medicina preventiva logramos aumentar la supervivencia de nuestros pacientes, la calidad asistencial e evitar la aparición de la enfermedad. El derecho de la población al acceso a esta prueba es de extrema importancia, por lo que es necesario sensibilizar a las personas.

Una vez que hay diferencias significativas en las fechas de inicio del Programa de Cribado en las diferentes comunidades autónomas, es imprescindible estudiar y presentar las tasas de nuestra área sanitaria (una vez que solo llevamos un año de cribado) en comparación con otras a nivel nacional y europeo dónde se obtuvieron resultados excelentes. De esta manera, podemos percibir si estamos en un buen camino y, tanto al nivel de los servicios de atención primaria como a nivel hospitalario, intentar educar a los pacientes cuánto a la importancia de su participación en el programa de cribado del cáncer colorrectal.

### 3. Hipótesis y Objetivos

#### Hipótesis

##### I.

- **H<sub>0I</sub>**: No existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función del sexo participante.
- **H<sub>alI</sub>**: Existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función del sexo participante.

##### II.

- **H<sub>0II</sub>**: No existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función de la edad del participante.
- **H<sub>alII</sub>**: Existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función de la edad del participante.

#### Objetivos

- Objetivo principal: Determinar la tasa de detección de adenomas de alto, intermedio y bajo riesgo en función del sexo y la edad de los participantes en el Programa Gallego de Detección Precoz del Cáncer CCR en la EOXI de Santiago de Compostela.
- Objetivo secundario: Determinar la tasa de detección de CCR en función del sexo y la edad de los participantes en el Programa Gallego de Detección Precoz del Cáncer CCR en la EOXI de Santiago de Compostela.

## 4. Material y Métodos

### 4.1. Diseño de Estudio

#### 4.1.1. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico, transversal y retrospectivo de los sujetos que participaron en el Programa de Cribado de la EOXI de Santiago de Compostela.

#### 4.1.2. Ámbito de estudio

Área sanitaria de la EOXI de Santiago de Compostela, que incluye una población total de 450.136 habitantes registrados con tarjeta sanitaria (según datos de diciembre de 2014) con un área de influencia de 46 ayuntamientos.

#### 4.1.3. Período de estudio

Desde Enero de 2017 hasta Diciembre de 2017.

### 4.2. Sujetos del Estudio

#### 4.2.1. Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres de 50-69 años que no cumplan criterios de exclusión.

#### 4.2.2. Criterios de exclusión:

Definitivos:

- Antecedentes personales de CCR.
- Enfermedad Inflamatoria intestinal.
- Colectomía total.
- Enfermedad que curse con incapacidad permanente y no se prevea recuperación.
- Antecedentes personales de adenomas de alto riesgo bien documentados con diagnóstico previo a la participación en el Programa.
- Poliposis colorrectal (>15 pólipos) con diagnóstico previo a la participación en el Programa.

Temporales:

- Enfermedad que curse con incapacidad que se prevea que pueda ser recuperable.
- Colonoscopia realizada en los últimos 5 años.

### **4.3. Métodos**

Los sujetos incluidos en el estudio son personas que cumplen los criterios de inclusión y ningún de exclusión del Programa de Cribado del CCR en la EOXI de Santiago de Compostela.

La metodología usada para el cribado es la misma del Programa de Cribado de Galicia, que consiste en enviar una carta de invitación a participar en el estudio a todas las personas que cumplan los criterios de inclusión y que tengan entre 50 a 69 años, hombres o mujeres. Posteriormente a esa carta reciben una tarjeta de aceptación, en el caso de aceptar participar en el programa a continuación se le envía el material para la toma de muestra. Cuando realizado el test, la persona deposita el test en el centro de salud.

Las personas con resultado negativo reciben una carta con el resultado y se les vuelve a citar en 2 años. Las personas con resultado positivo, se le remite a su médico de atención primaria, que le indica la realización de la colonoscopia. Según el resultado de esta son clasificados de acuerdo con el riesgo (bajo, intermedio o alto) para desarrollar CCR. Esta clasificación se realiza según las normas de las Guías Europeas de Calidad en Cribado.

### **4.4. Variables del Estudio**

#### 4.4.1. Variables:

Variable Principal (de Enero a Diciembre de 2017):

- Determinación de la tasa de detección de adenomas en pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo, en función del sexo y de la edad de los participantes.

Variable Secundaria (de Enero a Diciembre de 2017):

- Determinación de la tasa de detección de CCR, en función del sexo y de la edad de los participantes.

### **4.5. Análisis Estadístico**

Se realiza un estudio descriptivo de las variables recogidas obteniendo su distribución de frecuencias a través del cálculo de porcentajes/mil y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

La asociación entre variables que se creen pertinentes al estudio se contrasta mediante el estadístico Chi-Cuadrado y posteriormente se aplica el Test de Bonferroni.

El Valor predictivo positivo (VPP) de la prueba del SOH para adenomas de bajo, intermedio, alto riesgo, o para CCR se calcula dividiendo las personas con adenomas o CCR sobre el total de personas que tuvieron un test SOH positivo.

#### 4.5.1. Justificación del tamaño de la muestra

En el estudio se incluye toda la población invitada a participar entre Enero de 2017 y Diciembre de 2017.

#### 4.6. Aspectos Ético Legales

El estudio se realiza siguiendo las normas de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki.

Se garantiza la confidencialidad de la información recogida según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos se manejaron codificados durante el estudio y, una vez concluido el análisis, se han anonimizado.

#### 4.7. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed introduciendo los términos: “colorectal cancer”, “colorectal cancer screening”, “colorectal cancer carcinogenesis”, “colorectal cancer symptoms”, “colorectal cancer symptoms”, “colorectal cancer diagnosis”, “colorectal cancer symptoms”, “adenoma AND colorectal cancer”. Se hace una búsqueda con el término cáncer de colon, limitando la búsqueda a los 5 últimos años y a publicaciones en inglés o español.

Asimismo, son también revisadas las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos para la obtención de artículos adicionales.

Se consultan páginas web como las de la Red de Programas de Cribado de Cáncer, la de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IARC) – Globocan, la de la Red Española de Registros de cáncer – Redecan, la de la Dirección General de Salud Pública, la de la Sociedad de Oncología Médica (SEOM) y la del Instituto Nacional de Estadística (INE).

## 5. Resultados

### 5.1. Lesiones Detectadas/Clasificación del Riesgo

S	Aden. Alto Riesgo			Aden. Riesgo Interm			Aden. Bajo Riesgo			Cáncer			Aden. y Cáncer		
	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%
H	146	13,83	11,70- 16,19	222	21,02	18,42- 23,89	180	17,05	14,71- 19,65	45	4,26	3,15- 5,64	593	56,16	51,89- 60,67
M	70	5,06	3,98 6,35	122	8,82	7,36- 10,48	136	9,83	8,28- 11,57	26	1,88	1,26- 2,71	354	25,58	23,04- 28,31
T	216	8,85	7,73- 10,09	344	14,10	12,68- 15,64	316	12,95	11,59- 14,43	71	2,91	2,29- 3,65	947	38,81	36,44- 41,29

Nota: Aden- Adenomas; Nº- Numero; Ts %- Tasa por 1000; IC 95% – Intervalo de Confianza 95%.

Fuente: Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.

Tabla 4: Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas a través de la colonoscopia, según sexo.

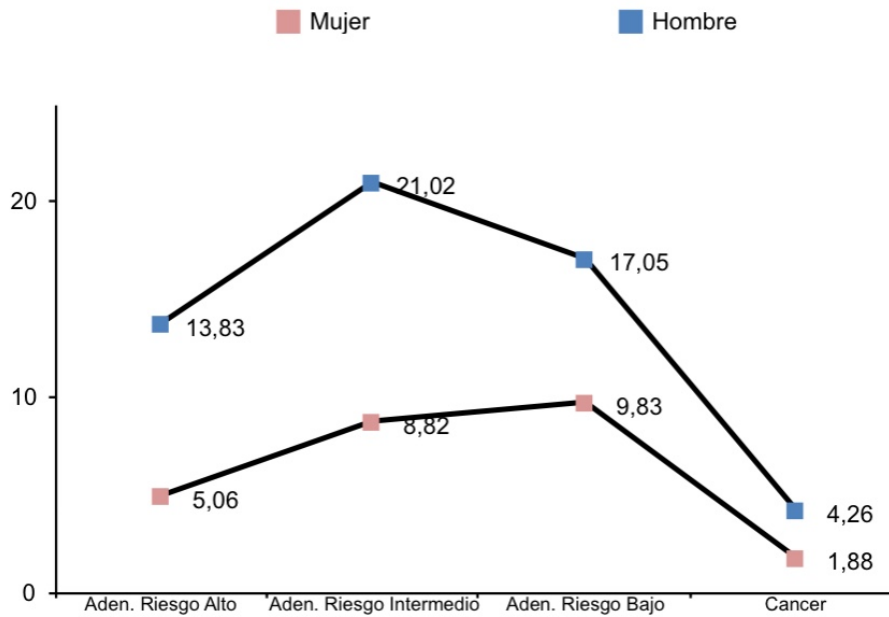


Figura 6: Diferencias entre las tasas de clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo.

Según los resultados obtenidos se verifica que los adenomas más prevalentes son los de los pacientes de riesgo intermedio en los hombres y los de bajo riesgo en las mujeres. La tasa de detección de adenomas es siempre superior en hombres, independientemente del riesgo. Lo mismo se verifica en aquellos que han desarrollado CCR.



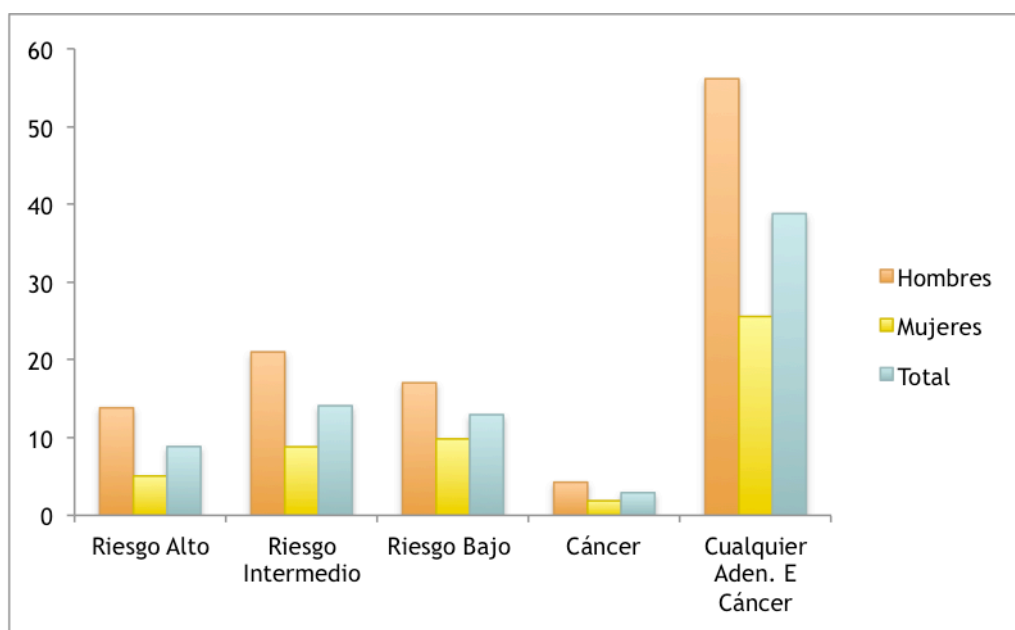


Figura 7: Tasas de clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo.

Dónde se observa una mayor discrepancia en la detección de adenomas es en los pacientes de riesgo intermedio, en que los hombres tienen más de 10 puntos porcentuales/mil que las mujeres. Sin embargo, esta diferencia aumenta más del doble cuando calculamos las tasas para “cualquier adenoma y cáncer”, 56,16 ‰ en hombres y 25,58 ‰ en mujeres.

Riesgo	Total	Sexo		X-Cuadrado	Valor P
		M	H		
Alto	216 (8,85)	70 (5,06)a	146 (13,83)b	156,976	< 0,001
Intermedio	344 (14,10)	122 (8,81)a	222 (21,02)b		
Bajo	316 (12,95)	136 (9,83)a	180 (17,05)b		
Cáncer	71 (2,91)	26 (1,88)a	45 (4,26)b		
Sin Adenoma	23454 (961,19)	13487 (974,42)a	9967 (943,84)b		

Tabla 5: Tasas, Test de Bonferroni, Chi-Cuadrado y Valor de p para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo.

Para evaluar la asociación entre adenomas y género se utiliza el test del X-Cuadrado, seguido del test de comparaciones múltiples de Bonferroni. El análisis estadístico del X-cuadrado nos permite evaluar si existe asociación entre dos variables. En este caso se rechaza la hipótesis  $H_{01}$ , por lo que se concluye que existen diferencias en el tipo de lesiones entre hombres y mujeres y puede afirmarse que la detección de lesiones es dependiente del sexo ( $X^2=156,976$ ,  $P < 0,001$ ).

Posteriormente, se realiza el test de Bonferroni, donde se utilizan las letras a y b para hacer comparaciones múltiples, o sea, entender dónde están las diferencias (el test de Bonferroni se hace a través de cálculos para ver las diferencias entre grupos, por lo que estas

diferencias se evalúan a través de los diferentes valores calculados, pero estos valores se pueden representar por letras para facilitar la interpretación de las tablas). Si la letra de la columna de las mujeres es diferente de la letra de la columna de los hombres significa que hay diferencias. Así, se verifica que hay siempre diferencias entre hombres y mujeres para cualquier tipo de adenoma y cáncer porque las letras son diferentes entre columnas.

Al calcular el valor p se constata que la diferencia entre hombres y mujeres es estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ).

Edad	Aden. Alto Riesgo			Aden. Riesgo Interm			Aden. Bajo Riesgo			Cáncer		
	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%
50-54	27	3,99	2,69-5,72	68	10,06	7,89-12,65	59	8,73	6,72-11,16	11	1,63	0,86-2,81
55-59	59	8,84	6,80-11,31	98	14,69	12,01-17,79	80	11,99	9,59-14,82	11	1,65	0,88-2,85
60-64	70	12,08	9,51-15,15	84	14,50	11,66-17,83	95	16,40	13,37-19,92	22	3,80	2,45-5,64
65-69	59	11,75	9,04-15,02	91	18,12	14,71-22,10	78	15,53	12,39-19,24	25	4,98	3,30-7,22
> 69	1	6,37	0,69-29,38	3	19,11	5,41-50,11	4	25,48	8,66-59,43	2	12,74	2,66-40,23
T	216	8,85	7,73-10,09	344	14,10	12,68-15,64	316	12,95	11,59-14,43	71	2,91	2,29-3,65

Nota: Aden- Adenomas; Nº- Numero; Ts %- Tasa por 1000; IC 95% – Intervalo de Confianza 95%.

Fuente: Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.

Tabla 6: Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad.

Según los datos analizados, las personas con más de 69 años presentan tasas de detección de adenomas y cáncer invasivo elevadas. Sin embargo, estos individuos no están incluidos en el Programa de Detección Precoz. Los individuos de esta franja etaria probablemente sean individuos que aceptaron participar en el programa antes de los 69 años, pero que por necesidad de repetición de la prueba de cribado y/o colonoscopia, o retraso de la estadificación, hayan cumplido los 69 años mientras tanto.

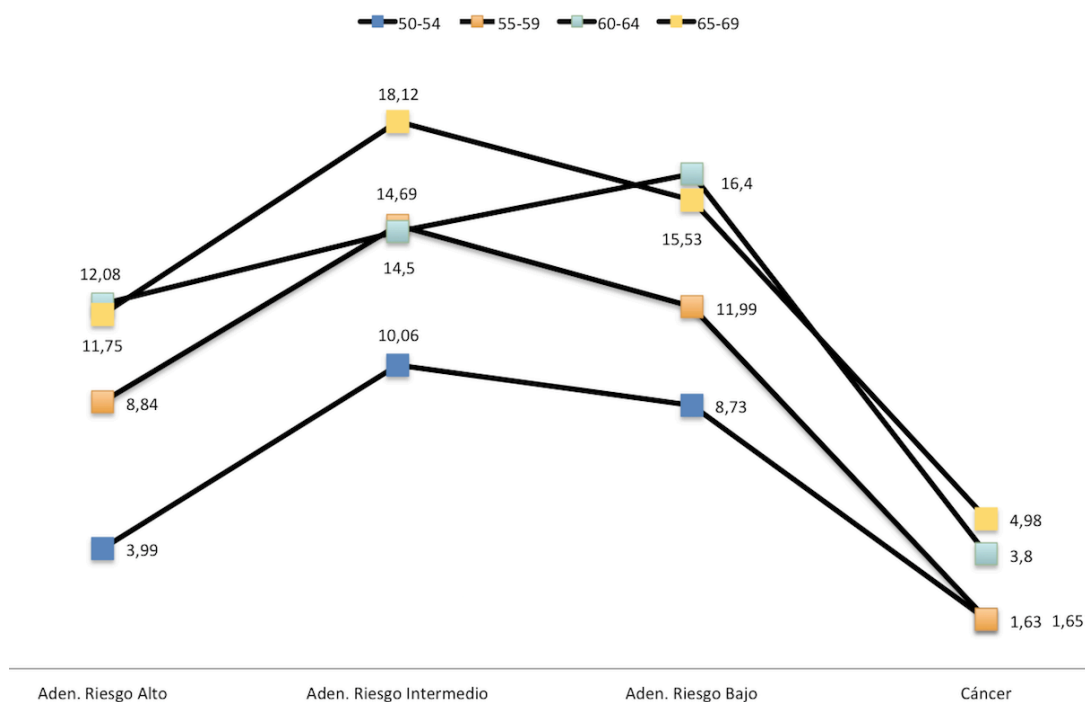


Figura 8: Diferencias de las tasas para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad.

Se observa que las tasas más altas de detección de lesiones de pacientes de alto y bajo riesgo están comprendidas entre los 60 y 64 años, mientras las tasas más altas de lesiones de pacientes de intermedio riesgo y cáncer están en la franja etaria de los 65 hasta los 69 años.

Según los datos analizados, se verifica que en las personas con más de 69 años, tanto hombres como mujeres, los pacientes de riesgo bajo, intermedio y cáncer son los que presentan mayores tasas de detección. Sin embargo, los mayores de 69 años no están incluidos en el Programa de Detección Precoz del CCR de Santiago de Compostela.

Además, se observa que dentro de los 3 tipos de riesgo, los adenomas más detectados son los de los pacientes de riesgo intermedio (existencia de 3-4 adenomas, o al menos 1 de 10-20mm, o vellosos, o displasia de alto grado) con una tasa de 14,10%, independientemente del sexo. Por último, la franja etaria con más adenomas detectados, independientemente del riesgo del paciente, es la de los pacientes entre los 60 y los 64 años. Los pacientes con más lesiones malignas detectadas son los que tienen entre 65 y 69 años.

Riesgo	Total	Edad					X <sup>2</sup>	Valor P
		50-54	55-59	60-64	65-69	>69		
Alto	216 (8,85)	27 (3,99)a	59 (8,84)b	70 (12,08)b	59 (11,75)b	1 (6,37)a,b	87,706	<0,001
Interm.	344 (14,1)	68 (10,06)a	98 (14,69)a,b	84 (14,5)a,b	91 (18,12)b	3 (19,11)a,b		
Bajo	316 (12,95)	59 (8,73)a	80 (11,99)a,b	95 (16,4)b	78 (15,53)b	4 (25,48)a,b		
Cáncer	71 (2,91)	11 (1,63)a	11 (1,65)a	22 (3,8)a,b	25 (4,98)b	2 (12,74)b		
Sin	23454	6594	6423	5522	4768	147		
Adenoma	(916,19)	(975,59)a	(962,82)b,c	(953,22)b,c	(949,61)c	(936,31)b,c		

Tabla 7: Tasas, Test de Bonferroni, Chi-Cuadrado y Valor de p para la clasificación del riesgo según lesiones detectadas en la colonoscopia, según edad.

El análisis del X-cuadrado rechaza la hipótesis  $H_{0II}$ , por lo que se entiende que hay diferencias en el tipo de lesiones entre las diferentes franjas etarias y puede concluirse que la detección de lesiones es dependiente de la edad ( $X^2=87,706$ ,  $P < 0,001$ ).

Aplicando el test de Bonferroni verificamos dónde están las diferencias: para los pacientes de alto riesgo, según la edad, se verifica que la proporción de personas con alto riesgo en la franja etaria de los 50-54 años es significativamente menor que en las franjas 55-59, 60-64 y 65-69 y que no existen diferencias entre estas tres. Como mencionado atrás, los mayores de 69 años están excluidos del programa de detección precoz.

En los pacientes de riesgo intermedio hay diferencias entre las franjas etarias de los 50-54 años y la de los 65-69 años, sin embargo, en las restantes franjas etarias no se verifican diferencias con ninguno de estos dos grupos.

Por último, en los pacientes de bajo riesgo se verifican diferencias entre la franja de los 50-54 años con las de los 60-64 y 65-69 años, sin embargo, entre estas dos últimas no hay diferencias. No existen diferencias entre la franja etaria de los 55-59 años y todas las demás.

Por último, se verifica que estas diferencias son estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ).

Edad	S	Nº	Aden. Alto Riesgo			Aden. Riesgo Interm			Aden. Bajo Riesgo			Cáncer			Aden. Y Cáncer		
			Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	Nº	Ts	IC 95%	
50-54	H	15	5,23	3,06- 8,40	45	15,7	11,62- 20,75	29	10,12	6,93- 14,29	5	1,74	0,67- 3,82	94	32,79	26,70- 39,78	
50-54	M	12	3,08	1,69- 5,22	23	5,91	3,85- 8,70	30	7,71	5,31- 10,83	6	1,54	0,64- 3,17	71	18,24	14,49- 22,95	
55-59	H	38	13,28	9,56- 17,98	68	23,76	18,65- 29,83	46	16,07	11,94- 21,18	5	1,75	0,67- 3,83	157	54,86	47,10- 63,81	
55-59	M	21	5,51	3,52- 8,26	30	7,88	5,43- 11,07	34	8,93	6,30- 12,30	6	1,58	0,66- 3,24	91	23,89	19,5- 29,24	
60-64	H	51	20,24	15,28- 26,30	48	19,05	14,25- 24,95	56	22,22	17,00- 28,54	16	6,35	3,78- 10,04	171	67,86	58,68- 78,35	
60-64	M	19	5,81	3,62- 8,86	36	11,00	7,84- 15,02	39	11,92	8,62- 16,08	6	1,83	0,77- 3,77	100	30,55	25,07- 36,87	
65-69	H	42	18,72	13,72- 24,97	60	26,75	20,67- 34,05	46	20,51	15,24- 27,01	18	8,02	4,93- 12,38	166	74,01	63,72- 85,39	
65-69	M	17	6,12	3,71- 9,56	31	11,16	7,74- 15,59	32	11,52	8,04- 16,01	7	2,52	1,13- 4,94	87	31,33	25,32- 38,29	
> 69	H	0	0,00	0,00- 0,00	1	14,71	1,59- 66,67	3	44,12	12,58- 113,06	1	14,71	1,59- 66,67	5	73,53	28,61- 153,65	
> 69	M	1	11,24	1,22- 51,31	2	22,47	4,70- 70,13	1	11,24	1,22- 51,31	1	11,24	1,22- 51,31	5	56,18	21,76- 118,73	
	T	216	8,85	7,73- 10,09	344	14,10	12,69- 15,66	316	12,95	11,61- 14,45	71	2,91	2,29- 3,65	947	38,81	36,46- 41,29	

Fuente: Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.

Tabla 8: Tasas de la clasificación del riesgo de lesiones detectadas en la colonoscopia, según sexo y edad.

Se observa que las tasas más altas de detección de lesiones de los pacientes de alto y bajo riesgo, en hombres, están comprendidas entre los 60 y los 64 años, mientras que entre los 65-69 años se verifican tasas altas de detección en los de pacientes de riesgo intermedio y cáncer.

En las mujeres, las tasas de detección más altas para las pacientes de alto, intermedio riesgo y cáncer se sitúan entre los 65-69 años, mientras que para las pacientes de bajo riesgo las tasas más altas están en el grupo de los 60-64 años (11,92%), pero los valores son muy similares al grupo de los 65-69 años (11,52%).

Como ya se explicó, los mayores de 69 años están excluidos del cribado.

Además, se observa que dentro de los 3 tipos de riesgo, los adenomas más detectados son los de los pacientes de riesgo intermedio (existencia de 3-4 adenomas, o al menos 1 de 10-20mm, o vellosos, o displasia de alto grado) con una tasa de 14,10%, independientemente del

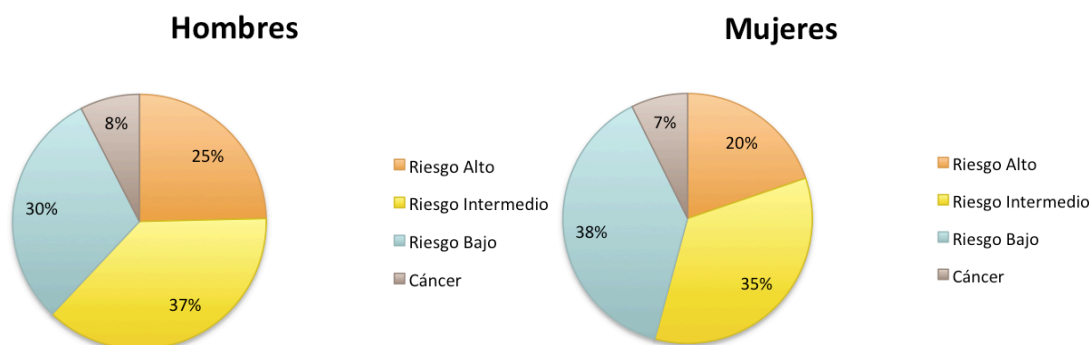
sexo. Las franjas etarias con más lesiones detectadas en total, independientemente del riesgo del paciente, son la de los 60-64 años en los hombres (155 lesiones) y la de los 60-64 años en las mujeres (94 lesiones).

Por otro lado, la franja etaria con más lesiones definidas como cualquier adenoma y cáncer es la de los 60-64 años tanto en los hombres (171 lesiones) como en las mujeres (100 lesiones).

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO**

S	Riesgo Alto %	IC 95%	Riesgo Interm. %	IC 95%	Riesgo Bajo %	IC 95%	Cáncer %	IC 95%
H	18,27	15,71-21,06	27,78	24,76-30,97	22,53	19,73-25,52	5,63	4,19-7,39
M	10,72	8,52-13,27	18,68	15,84-21,81	20,83	17,85-24,07	3,98	2,16-5,69
T	14,88	13,12-16,78	23,69	21,56-25,93	21,76	19,70-23,94	4,89	3,87-6,09

Fuente: Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.  
 Tabla 9: Valor Predictivo Positivo para Adenomas. Distribución por sexo.



Fuente: Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.  
 Figura 9: Valor Predictivo Positivo para adenomas de alto, intermedio, bajo riesgo y cáncer invasivo. Comparación entre hombres y mujeres.

En relación al VPP, lo calculamos para el riesgo alto, intermedio y bajo de adenomas y para el riesgo de cáncer. Los valores más altos se sitúan en los pacientes de riesgo intermedio, también es mayor en hombres que en mujeres, pero esta diferencia no es tan amplia como en la tasa de detección.

## 6. Discusión

El presente estudio muestra que la tasa de detección de adenomas y cáncer es más alta en los hombres y el grupo etario con más lesiones detectadas se sitúa entre los 60-64 años.

En la discusión se comparan los resultados obtenidos en la EOXI de Santiago de Compostela, los resultados obtenidos en el Programa de Cribado de Ferrol, y los valores obtenidos en el cribado de CCR de Aragón, todos referentes a rondas iniciales. También se comparan los resultados obtenidos con los de la media de España en 2015 (de rondas iniciales) y con los valores de referencia europeos. Se comparan las lesiones detectadas, teniendo en cuenta la edad y el sexo.

De manera a que la comparación de los resultados obtenidos del Programa de Detección Precoz del CCR de Santiago de Compostela con otros programas sea comprensible se procede a la utilización de tablas y figuras.

		Santiago de Compostela 2017			Ferrol 2013			Aragón 2014			España 2015			Referencia Europea		
		H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	T		
Aden. Riesgo Alto	Nº	146	70	216	201	62	263	66	17	83	39,55	14,75	26,51			
	Tasa	13,83	5,06	8,85	18,1	4,4	10,4	24,11	5,83	14,67						
	VPP	18,27	10,72	14,88	21,3	7,9	15,2	18,49	7,69	14,36					45,48	27,01
Aden. Riesgo Interm.	Nº	222	122	344	243	171	414	105	34	139						
	Tasa	21,02	8,82	14,10	21,9	12,1	16,4	38,35	11,65	24,58						
	VPP	27,78	18,68	23,69	25,7	21,9	24,0	29,41	15,38	24,05						
Aden. Riesgo Bajo	Nº	180	136	316	190	144	334	59	41	100						
	Tasa	17,05	9,83	12,95	17,1	10,2	13,3	21,54	14,05	17,68						
	VPP	22,53	20,83	21,76	20,1	18,4	19,3									
Cáncer	Nº	45	26	71	64	42	106	24	7	31						
	Tasa	4,26	1,88	2,91	5,8	3,0	4,2	8,77	2,40	5,48						
	VPP	5,63	3,98	4,89	6,8	5,4	6,1	6,72	3,17	5,36						

Nota: Aden-Adenoma; Interm-Intermedio; H- Hombre; M- Mujer; T- Total; Tasa: %; VPP- Valor Predictivo Positivo.

Tabla 10: Número de personas con CCR detectado y adenomas, tasas de detección y VPP, en la EOXI de Santiago de Compostela, Ferrol, Aragón, Indicadores de España y Referencias europeas<sup>50,51</sup>.

Por género, se comprobó que las tasas de detección de adenomas fueron siempre más altas en los hombres y lo mismo se verifica cuándo ya han desarrollado cáncer. Así, los hombres presentan tasas de detección de cáncer y adenomas más altas que las mujeres en los tres programas de cribado comparados.

Para el VPP también se observa que los valores más altos son los de los hombres, aunque esta diferencia no sea tan marcada como en la tasa de detección.

En todos los programas nacionales comparados, en los hombres se detectan más los adenomas de riesgo intermedio, sin embargo lo mismo no sucede en las mujeres. En las mujeres del programa de Santiago de Compostela y Aragón se detectan más las lesiones de bajo riesgo, mientras que en las mujeres de Ferrol predominan las lesiones de riesgo intermedio.

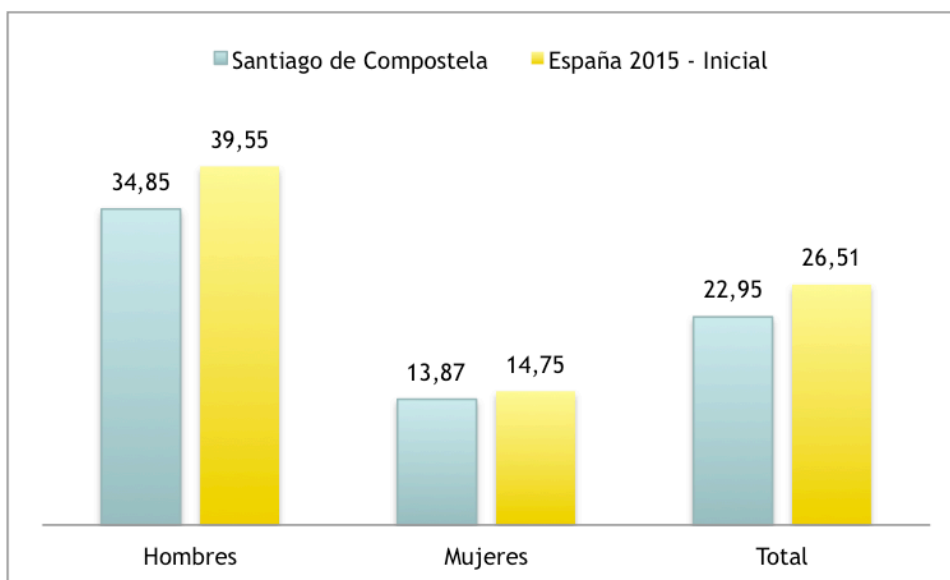


Figura 10: Tasa de detección de adenomas de riesgo intermedio e alto, diferencias entre sexos (%). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015.

En la figura 10, se presentan las tasas de detección de adenomas de riesgo intermedio y alto del Programa de Detección Precoz del CCR de Santiago de Compostela y también los valores de España en el año 2015. Como se puede comprobar la tasa de detección es superior en hombres, tanto en Santiago de Compostela como en las cifras totales de España en 2015 (presentadas por la red nacional de cribado en la XX reunión anual en Mayo de 2017). Sin embargo, las tasas de Santiago son inferiores a las de España en 2015.

Esta diferencia de las tasas entre nuestro programa de cribado y los valores de España es más significativa en los hombres, con una diferencia de cerca de 5 puntos porcentuales/mil, mientras que en las mujeres esta diferencia no llega ni a 1 punto porcentual/mil. Así, se verifica que los valores de las tasas son muy similares.



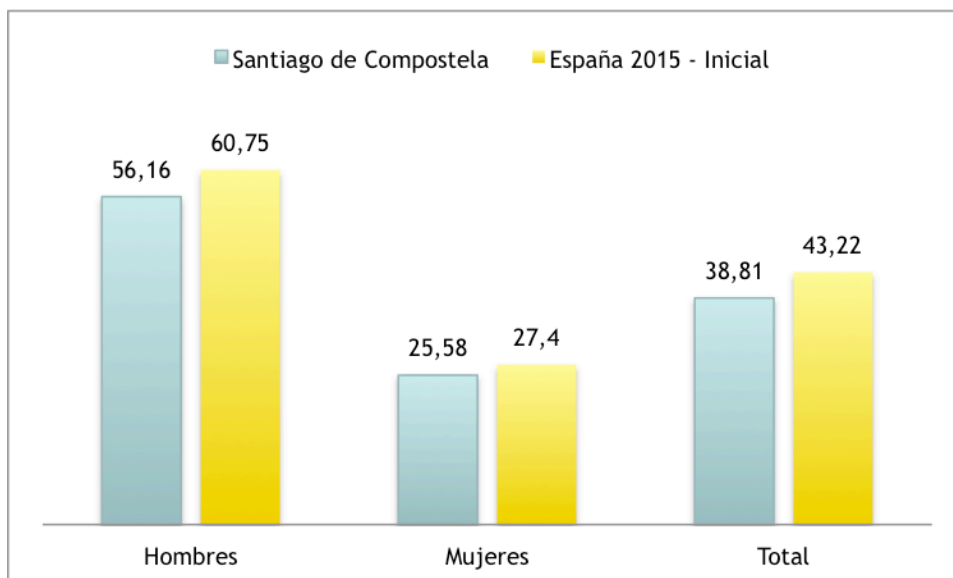


Figura 11: Tasa de detección de adenomas y cáncer invasivo, diferencia entre sexos (‰). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015.

Relativamente a la tasa de detección de cualquier tipo de adenoma y cáncer invasivo se observa que las tasas más altas siguen perteneciendo a los hombres.

La diferencia de tasas entre hombres y mujeres, tanto en Santiago de Compostela como en España en 2015, en puntos porcentuales, sigue siendo casi el doble.

De esta manera, las tasas de detección de adenomas y cáncer invasivo siguen el mismo comportamiento que las de adenomas de riesgo intermedio y alto: tasas superiores en varones tanto en Santiago de Compostela como en los valores registrados en España en el año de 2015 con una diferencia de tasas de 10 puntos porcentuales/mil a favor de los valores de España.

Las tasas de detección de la ronda inicial en ambos sexos fueron más altas en España que en Santiago aunque esta diferencia sea pequeña: cerca de 5 puntos porcentuales/mil en hombres y cerca de 2 en mujeres.

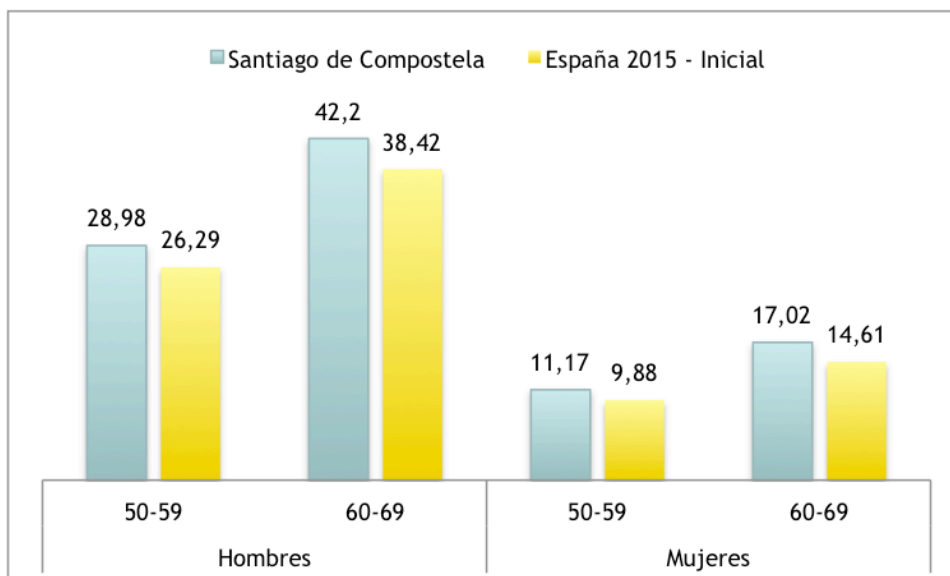


Figura 12: Tasa de detección de adenomas de riesgo intermedio e alto según el sexo y la edad (%). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España en 2015.

Las tasas de detección de adenomas de riesgo intermedio e alto son más altas entre los 60-69 años, en ambos sexos.

En los hombres, entre franjas etarias, la diferencia es de cerca 12 puntos porcentuales/mil tanto en Santiago de Compostela como en España en 2015, aunque las tasas sean más altas en Santiago de Compostela que en España. Por otro lado, en las mujeres, esta diferencia entre franjas etarias dentro del mismo cribado es de cerca de 5 puntos porcentuales, tanto en Santiago de Compostela como en España. Las tasas más altas siguen siendo en Santiago de Compostela.

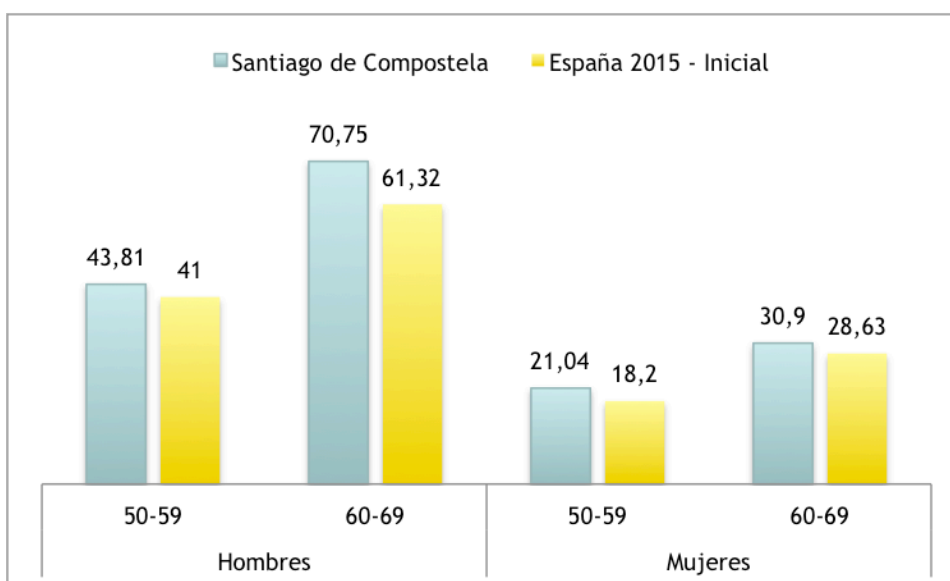


Figura 13: Tasa de detección de adenomas y cáncer invasivo según el sexo y la edad (%). Comparación entre los resultados de la EOXI de Santiago de Compostela y los valores de España 2015.

Por último, en la figura 13, se comprueba que las tasas de detección de adenomas y cáncer invasivo también son mayores en la franja etaria de los 60-69 años y las tasas más altas pertenecen a los hombres, en ambos cribados y sexos.

Analizando las franjas etarias, en los hombres se verifica que la diferencia entre franjas etarias (50-59 y 60-69 años) es de cerca 25 puntos porcentuales/mil en Santiago de Compostela y 20 puntos porcentuales/mil en España, en el año del 2015. La mayor diferencia entre tasas de los dos cribados se sitúa en la franja etaria de los 60-69 años, con casi 10 puntos porcentuales/mil de diferencia a favor de Santiago de Compostela.

Por otro lado, en las mujeres se verifica que las diferencias de tasas entre franjas etarias (50-59 y 60-69 años) son de cerca de 10 puntos porcentuales/mil tanto en Santiago de Compostela como en España en 2015. Aunque, los valores de cada franja etaria entre los dos cribados sean muy idénticos en las mujeres, tienen una diferencia de cerca de 3 puntos porcentuales/mil.

### **6.1. Fortalezas del estudio**

Los métodos utilizados son bien definidos y el plan está implantado a nivel estatal, siguiendo las normas europeas del cribado.

El TSOHi y la colonoscopia son los métodos más eficaces de detección precoz del cáncer colorrectal.

El Programa no presenta sesgos de inclusión.

Manejo experto de la endoscopia e informes realizados siempre por los mismos patólogos.

El tiempo del estudio, un año, permite conclusiones reales.

### **6.2. Debilidades del estudio**

Estudio retrospectivo, sin embargo, los datos utilizados también lo son. La inclusión prospectiva de sujetos al programa con un protocolo bien diseñado hace que el análisis retrospectivo no signifique menor fiabilidad de los resultados.

Pacientes pendientes de realizar la colonoscopia y de clasificar según el riesgo. Hay que tener en cuenta que hay personas esperando que se confirme y estadie un cáncer y a veces esto lleva mucho tiempo. Con los adenomas ocurre algo similar: cuando hay que repetir la colonoscopia por alguna razón (mala calidad de la preparación, resección incompleta, muestra fragmentada...) la valoración no se hace hasta que acabe el proceso. Por estos dos motivos, de todos los participantes invitados a participar en el programa de Enero-Diciembre de 2017 puede que haya personas por confirmar/estadificar que podrían ser incluidas en este estudio, pero los datos solo están actualizados hasta Abril de 2018, por lo que es posible que existan más lesiones detectadas.

## 7. Conclusión

Durante el período analizado, el Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal en la EOXI de Santiago de Compostela demostró resultados buenos en comparación con otros Programas de Detección Precoz estudiados en su ronda inicial. Los valores están dentro de lo esperado en España y de los parámetros de referencia europeos:

1. Las tasas de detección de adenomas en pacientes de bajo, medio y alto riesgo son de 8,85 ‰; 14,10 ‰ y 12,95(‰) respectivamente y la tasa de detección de cáncer es 3,65, en ambos sexos. Los adenomas más prevalentes son los de riesgo intermedio. La tasa de detección de adenomas y cáncer es siempre superior en hombres.
2. Existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función del sexo del participante. Puede afirmarse que la detección de lesiones es dependiente del sexo.
3. Relativamente a la edad se observa que la franja etaria con más adenomas detectados, independientemente del riesgo del paciente, está comprendida entre los 60 y los 64 años. Sin embargo, los pacientes con más lesiones de cáncer se sitúan en la franja de los 65 hasta los 69 años.
4. Existen diferencias en las tasas de detección de lesiones colorrectales en la EOXI de Santiago de Compostela en función de la edad del participante. Puede afirmarse que la detección de lesiones es dependiente de la edad.
5. En el Programa de Cribado de la EOXI de Santiago de Compostela, el VPP de adenomas en pacientes de bajo, medio y alto son: 14,88 ‰; 22,69% y 21,76%, respectivamente, y de 4,89% para el cáncer, en ambos sexos. Los valores más altos se sitúan en los pacientes de riesgo intermedio y son mayores en los hombres.
6. Las tasas de detección de adenomas de los pacientes de intermedio y alto riesgo en el área sanitaria de Santiago de Compostela y las tasas de España en 2015 son similares y se encuentran dentro de las recomendaciones europeas.
7. Las tasas de detección de cualquier tipo de adenoma y cáncer invasivo en el área sanitaria de Santiago de Compostela y las tasas de España en 2015 son similares y están dentro de las recomendaciones europeas.

Se puede concluir que se encontraron más lesiones en hombres, (tanto adenomas como cáncer invasivo). También se verificó que las lesiones aumentan con la edad.

Aunque la prevención del CCR basada en la identificación y resección de pólipos adenomatosos precancerígenos y el retroceso de los CCR ya desenvueltos se ha demostrado eficaz en estudios anteriores, la adhesión parece más baja cuando comparada con la adhesión a cribados como el del cáncer de mama.

Así, la participación en el cribado, el propio test de cribado (TSOHi), la preparación para la colonoscopia y la calidad de la colonoscopia son factores muy importantes que condicionan directamente las tasas de detección de adenomas. La preparación de la colonoscopia es imprescindible para el suceso de la prueba, hay varios factores que pueden condicionar una mala colonoscopia: paciente hospitalizado, edad avanzada, periodos largos entre la última ingesta de la preparación y el inicio de la colonoscopia, falta de apego a las instrucciones por parte del paciente, estreñimiento crónico, algunos fármacos y poca participación del endoscopista en las instrucciones de la preparación. Estos factores conllevan a una mala preparación que es el impedimento mayor para una exploración adecuada, ya que reduce la capacidad de detección de adenomas. Esto se traduce en una peor experiencia del paciente, lo que a su vez baja la tolerancia a la prueba y condiciona una mala adhesión a los programas de cribado porque se trata de una prueba molesta y dolorosa que genera estrés y ansiedad en el paciente.

La adhesión a las rondas consecutivas del cribado tiene un papel clave en la prevención, una vez que las tasas de adenomas van bajando con el tiempo, lo que supone un buen control de la patología. De esta manera, resulta imprescindible adoptar estrategias para aumentar la adhesión del programa.

## 8. Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018 24 (2018).
2. Colorectal cancer statistics. World Cancer Research Fund International. Available at: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics>. (Accessed: 31th Jan 2018).
3. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 49, 1374–1403 (2013).
4. Portillo, I. et al. Elaborado por: Centro Coordinador del Programa de Cribado Subdirección de Asistencia Sanitaria Dirección General de Osakidetza. (2017).
5. Tariq, K. & Ghias, K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol. Med.* 13, 120–35 (2016).
6. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Mutations in APC, kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99:9433-8.
7. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006; 38: 787-93.
8. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hiperplastic polyps and serrated adenomas of the colo: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008; 37:25-46.
9. Hughes, L. A. E., Simons, C. C. J. M., van den Brandt, P. A., van Engeland, M. & Weijenberg, M. P. Lifestyle, Diet, and Colorectal Cancer Risk According to (Epi)genetic Instability: Current Evidence and Future Directions of Molecular Pathological Epidemiology. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* 13, 455–469 (2017).
10. Cáncer Colorrectal Una Guía Práctica. Asociación Española Contra el Cáncer. Madrid.
11. Colorectal Cancer Risk Factors. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. (Accessed: 5th Jan 2018)
12. Fagunwa, I. O., Loughrey, M. B. & Coleman, H. G. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 31, 561–568 (2017).
13. Liang PS, Chen T, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Canc* 2009; 124:2406-15.

14. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:682-5.
15. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, Vecchia C La. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Canc* 2011; 63:983-90.
16. IARC Monograph On the evaluation of carcinogenic risks to humans: international: international agency for research on cancer. Alcohol consumption and ethyl carbamate. 2010. p. 96.
17. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:6878-89.
18. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Canc* 2007; 120:664-71.
19. Annese, V. et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J. Crohn's Colitis* 9, 945–965 (2015).
20. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9(3): 211-222.
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro de Acosta M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); Third European Evidence based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6): 649-670.
22. Colorectal Cancer Stages. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>. (Accessed: 7th Feb 2018).
23. Pruebas para detectar el cáncer colorrectal. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>. (Accessed: 8th Feb 2018).
24. Cáncer de colon y recto. Available at: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/colon-recto?start=5#content>. (Accessed: 8th Feb 2018).
25. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijer MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al: Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer in screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.

26. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of immunochemical test for colorectal cancer. Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160; 3: 171-181.
27. Sociedad Española de Oncología Médica. La importancia del Diagnóstico Precoz. Colección oncovida. Madrid. 2011.
28. Tratamiento del cáncer colorrectal. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento.html>. (Accessed: 12th Mar 2018).
29. American Society of Clinical Oncology. Colorectal Cancer: Treatment Options. 8/2017. Available at: [www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/treatment-options](http://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/treatment-options). (Accessed: 12th Mar 2018).
30. Encyclopedia of Surgery. Colostomy. Available at: [www.surgeryencyclopedia.com/Ce-Fi/Colostomy.html](http://www.surgeryencyclopedia.com/Ce-Fi/Colostomy.html). (Accessed: 12th Mar 2018).
31. National Cancer Institute. Colon Cancer Treatment (PDQ®) – Patient Version. 2017. Available at: [www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq](http://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq). (Accessed: 12th Mar 2018).
32. Libutti SK, Salz LB, Willet CG, Levine RA. Chapter 57: Cancer of the colon. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
33. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89: 845-60.
34. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Canc Res* 2012; 5: 19-27.
35. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polypsea case control study. *Eur J Nutr* 2002; 41: 35-43.
36. Sociedad Española de Epidemiología. Programa Galego de Detección Precoz. Cancro Colorrectal. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela. 2013.
37. Cerdá M. T, Ascunce E. N, García GA. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. 1st ed. Madrid: EMISA; 2006.
38. Holland W, Stewart S, Masseria C. Screening in Europe. 1st ed. Brussels: WHO European Centre for Health Policy; 2006.
39. Carbello L. J. El consejo médico: la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, principios del screening. *Medicine*, 1998. 4866-4871.



40. Cubiella, J. et al. Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines. *Endoscopy* 48, 995–1002 (2016).
41. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
42. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44: E151-E163.
43. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33: 88-100.
44. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
45. Jover R, Herráiz M, Alarcón O et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012; 44: 444-451.
46. Educación para la salud. Recomendaciones del Panel Nacional de Expertos para la planificación y puesta en marcha de programas organizados de base demográfica para la prevención del Cáncer de Colon y Recto. Murcia, Febrero 22-13 2007. Educación para la salud. Informe 2007.
47. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53.
48. Red de Programas de Cribado de Cáncer – Cáncer Colorrectal. Available at: <http://www.cribadocancer.es/index.php/cancer-colorrectal>. (Accessed: 7th Apr 2018).
49. Paz, L. & Atienza, G. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago Compostela Serv. Galego Saúde, Axencia Avaliación Tecnol. Sanit. Galicia, Avalia-t (2003).
50. Programa Galego De Detección Precoz do Cancro Colorrectal: Resultado da primeira ronda de invitación en Ferrol (2016). *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*, XXVIII, 1-19.
51. Kiswanto, G., Zariatn, D.L. & Ko, T.J. Article in press. (2014).