

Guía de práctica clínica de tamizaje del cáncer colo-rectal 2018



 Ministerio de Salud – Uruguay

 @MSPUruguay

www.msp.gub.uy



Contenido

Presentación	pág. 2
Autoridades	pág. 3
Autores y revisores	pág. 4
Autores	pág. 4
Revisores	pág. 4
Introducción	pág. 6
Epidemiología	pág. 9
Alcance y objetivo de la GPC	pág. 16
Metodología	pág. 16
Declaración de conflictos de interés	pág. 17
Resultados	pág. 18
GPC seleccionadas	pág. 18
Preguntas clínicas abordadas por esta guía	pág. 19
¿Cuál es la población de riesgo promedio?	pág. 19
¿Cuáles son los métodos de tamizaje más eficaces y seguros?	pág. 19
¿En qué grupos etarios debe realizarse el tamizaje?	pág. 25
¿Con qué periodicidad debe realizarse el tamizaje?	pág. 26
¿Cuál es la metodología de aplicación del tamizaje con ESOMFi?	pág. 27
¿Qué valor de corte se recomienda para discriminar entre un resultado positivo y negativo?	pág. 28
Recomendaciones de tamizaje del CCR contenidas en las guías seleccionadas	pág. 30
Recomendaciones del grupo de trabajo	pág. 31
ANEXO 1 – Categorías de GPC según la calidad	pág. 34
ANEXO 2 – Criterios de evaluación de la evidencia y definición de la fuerza de las recomendaciones en las guías seleccionadas	pág. 34
ANEXO 3 – Declaración de conflicto de interés	pág. 37
Bibliografía	pág. 38

Presentación

En el mundo y en Uruguay, el cáncer colo-rectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres y el tercero en hombres. Más aún, ocupa los primeros lugares como causa de muerte por cáncer.

Nuestro país exhibe tasas de incidencia y mortalidad elevadas, coincidentes con las correspondientes al conjunto de los países de muy alto índice de desarrollo humano. Cada año, ocurren más de 1800 nuevos casos y más de 1000 pacientes mueren por esta enfermedad, lo que ubica al CCR en el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en Uruguay.

Es pues necesario profundizar acciones que contribuyan a la reducción de la incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Al respecto, se destaca la importancia de las medidas de prevención, especialmente la adopción de hábitos de vida saludable y en particular el desarrollo de un programa de tamizaje efectivo. En efecto, el CCR se desarrolla a partir de lesiones precursoras que se pueden identificar mediante estudios de tamizaje. Además, estos estudios pueden detectar el CCR en una etapa temprana, potencialmente curable. Es importante señalar que para que un programa de tamizaje resulte efectivo se requiere lograr un alto nivel de participación de la población y asegurar la calidad de los procedimientos realizados.

La presente guía ha sido desarrollada por un equipo técnico interinstitucional y multidisciplinario y es el resultado de un proceso de adaptación a las condiciones locales de guías internacionales de práctica clínica para el tamizaje del CCR en población de riesgo promedio, identificadas como las de mayor calidad metodológica. El objetivo general es realizar recomendaciones para la detección de las lesiones precursoras y el diagnóstico temprano del CCR, aplicables a hombres y mujeres con riesgo promedio y basadas en la evidencia científica existente, la experiencia internacional y nacional en el tema, los potenciales beneficios y riesgos de las alternativas de tamizaje y no menos importante, su factibilidad de aplicación a nivel poblacional con alto nivel de participación.

Dr. Jorge Basso
Ministro de Salud Pública

Dra. Lucía Delgado
Directora del PRONACCAN

Autoridades

Dr. Jorge Basso
Ministro de Salud Pública

Dr. Jorge Quian
Subsecretario de Salud Pública

Dra. Raquel Rosa
Director General de la Salud

Sr. Humberto Ruocco
Director General de Secretaría

Dra. Adriana Brescia
Directora General de Coordinación

Ec. Juan Echevarría
Presidente de la JUNASA

Coordinación

Dra. Lucía Delgado
Directora
Programa Nacional de Control del Cáncer

Autores y Revisores

Esta guía es el producto de los aportes de un equipo multidisciplinario conformado por especialistas provenientes de varias instituciones: autoridad sanitaria, sociedades científicas, Registro Nacional de Cáncer, Facultad de Medicina (UDELAR) y ASSE. Asimismo se convocó un grupo revisor externo de profesionales para su validación.

Autores / **Marta AGHAZARIAN** – Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay. **Alicia ALEMAN** – Cátedra de Medicina Preventiva y Social (UDELAR) y Grupo Asociado del Ministerio de Salud Pública al Centro Colaborador Cochrane del Fondo Nacional de Recursos. **Carlos BAUBET** – Sociedad Uruguaya de Endoscopia Digestiva. **Lucía DELGADO** – Programa Nacional de Control del Cáncer (MSP) y Cátedra de Oncología Clínica, Facultad de Medicina (UDELAR). **Eduardo FENOCCHI** – Centro de Cáncer Digestivo del Instituto Nacional del Cáncer (ASSE). **Mariela GARAU** – Registro Nacional del Cáncer (CHLCC). **Oscar GIANNEO** – Centro Colaborador Cochrane del Fondo Nacional de Recursos. **Álvaro LUONGO** – Instituto Nacional del Cáncer (ASSE) y Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. **Carolina OLANO** – Clínica de Gastroenterología, Facultad de Medicina (UDELAR). **Caterina AUSQUI** – Dirección de Servicios de Salud – MSP y Grupo Asociado del Ministerio de Salud Pública al Centro Colaborador Cochrane del Fondo Nacional de Recursos. **Asadur Jorge TCHEKMEDYIAN** – Sociedad Gastroenterología del Uruguay. **Luis UBILLOS** – Cátedra de Oncología Clínica, Facultad de Medicina (UDELAR).

Andrea SCHIAVONE – Programa Nacional de Control del Cáncer (MSP)–Cátedra de OncologíaClínica, Facultad de Medicina (UDELAR).

Revisores/ Enrique BARRIOS – Cátedra de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina (UDELAR) y Registro Nacional de Cáncer (CHLCC). **Henry COHEN** – Cátedra de Gastroenterología, Facultad de Medicina (UDELAR). **Daniel MONTANO** – Sociedad de Cirugía del Uruguay. **Pedro KASDORF** – Ex Director de la Cátedra de Oncología Radioterápica, Facultad de Medicina (UDELAR). **Daniel VARELA** –Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina (UDELAR). **Julio VIGNOLO** – Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Facultad de Medicina (UDELAR). **Hélène SANCHO GARNIER** – (Montpellier, Francia).

Listado de Siglas utilizadas en el documento

GCP	Guía de práctica clínica
CCR	Cáncer colo-rectal
RSC	Rectosigmoidoscopia
CC	Colonoscopia
ESOMF	Estudio de sangre oculta en materia fecal
ESOMFg	Estudio de sangre oculta en materia fecal basado en Guayaco
ESOMFi	Estudio de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico

Introducción

El cáncer colo-rectal (CCR) es una patología con alta incidencia y mortalidad tanto a nivel mundial como en nuestro país, donde si se consideran ambos sexos en conjunto, ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad (1-3).

El cáncer colo-rectal (CCR) es una patología con alta incidencia y mortalidad tanto a nivel mundial como en nuestro país, donde si se consideran ambos sexos en conjunto, ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad (1-3).

Sin embargo, se trata de un cáncer potencialmente evitable o detectable en una etapa temprana potencialmente curable. En las regiones más desarrolladas, en los últimos años se ha comprobado una disminución de la mortalidad por CCR, posiblemente debido al desarrollo de políticas de tamizaje y una mejora en los tratamientos (1,4). En nuestro país, durante el periodo 1990-2012 se ha observado un leve descenso estadísticamente significativo en la mujer y una tendencia al ascenso en el hombre (5). La causa de esta diferencia, si bien se desconoce, se cree que podría deberse a que las mujeres tendrían una mayor adherencia a los planes de tamizaje, lo que resta por demostrarse.

El riesgo de CCR aumenta con la edad, detectándose más del 90% de los casos en individuos mayores de 50 años (1,2). Además de la edad, los principales factores asociados con riesgo elevado son ser portador de una predisposición hereditaria al CCR y la historia personal de colitis ulcerosa crónica o de enfermedad de Crohn (6). Un porcentaje pequeño (<5%) de los CCR se presentan en personas con predisposición hereditaria de transmisión autosómica dominante, como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer de colon hereditario no polipósico (Síndromes de Lynch tipo I y II) que cuando están presentes constituyen el principal factor de riesgo (6-8). Los antecedentes personales o familiares de CCR o de pólipos adenomatosos y los antecedentes personales de cáncer de mama, ovario o endometrio se asocian a un aumento del riesgo de CCR. La historia de CCR en un familiar de primer grado diagnosticado antes de los 50 años, duplica el riesgo. Los principales factores de riesgo asociados al estilo de vida y por tanto claramente modificables son la dieta malsana, la obesidad, la inactividad física, el consumo nocivo de alcohol y el tabaquismo (6).

La mayoría de los cánceres colo-rectales (70%) se originan de pólipos neoplásicos (adenomas) que progresan desde pequeñas a grandes lesiones (> 1.0 cm) y luego desde displasia a cáncer (6,9). Los adenomas colo-rectales son neoplasias benignas, constituidas por epitelio con diferentes grados de displasia y se clasifican de acuerdo a sus caracteres histológicos en: tubulares, túbulo-vellosos, vellosos y aserrados. En la Tabla 1 se muestran las características de acuerdo a la variedad histológica. El potencial maligno de los adenomas tiene relación con

el tamaño de los pólipos, el tipo histológico (mayor potencial los de patrón vellosos), el grado de displasia, el número y su topografía (10). Es aceptado que aquellos adenomas con tamaño inferior a 1 cm de diámetro presentan riesgo de malignización algo superior al 1%, los que miden entre 1 y 2 cm tienen un riesgo entre 5 y 10% y los de más de 2 cm de 46%. El riesgo de malignización es del 5% para los adenomas tubulares, 20 - 25% para los túbulo-vellosos y entre 35 - 40% para los vellosos (11). Estas cifras se incrementan de acuerdo al grado de displasia, llegando un adenoma tubular con displasia severa a un riesgo de malignización de 27%. Los adenomas aserrados planos de colon derecho tienen riesgo de malignización aún mayor.

Tabla 1 - Características de los adenomas colo-rectales de acuerdo al tipo histológico

	Características
Tubulares	Son los más frecuentes. El tamaño promedio es de 1-2cm, raramente presentan un diámetro de 4cm y son generalmente pediculados.
Vellosos	Son de mayor tamaño, generalmente sésiles. Se asocia con un grado mayor de displasia y se encuentra más probablemente vinculada con el carcinoma.
Túbulo-vellosos	Presentan componentes tubulares y componentes vellosos formando parte de la misma lesión.
Aserrados	En general son sésiles y característicamente presentan luces glandulares "festoneadas o estrelladas". Son más frecuentes en el colon derecho.

Se estima que el proceso de transformación maligna de los adenomas podría tener una duración aproximada de 8 a 10 años. Dada su historia natural, la **detección y resección de lesiones pre-malignas** puede contribuir al descenso de la incidencia y mortalidad por cáncer colo-rectal (6, 9).

Asimismo, la **detección y tratamiento del cáncer invasivo en etapas precoces**, localizadas, pueden prevenir muertes por CCR, dadas las claras diferencias en la supervivencia de los distintos estadios de la enfermedad invasora. En efecto, las tasas de supervivencia relativa a 5 años en pacientes con CCR en etapas localizadas (92%, 87% y 63% para las personas con CCR en estadio I, IIA y IIB respectivamente) son claramente superiores a las documentadas en pacientes con enfermedad en etapa loco-regional (89%, 69% y 53% en pacientes con CCR en estadio IIIA, IIIB y IIIC respectivamente) y más aún respecto a la observada en pacientes con enfermedad metastásica, en los que, globalmente es de tan solo 11% (12).

El **tamizaje** consiste en aplicar un test simple a individuos asintomáticos y aparentemente sanos para la detección de lesiones precancerosas o en una fase temprana de la enfermedad. La alta incidencia del CCR, el crecimiento lento de las lesiones premalignas y la mejor supervivencia de los pacientes con enfermedad en etapa temprana, así como la disponibilidad de pruebas de tamizaje relativamente simples y precisas fundamentan la recomendación del tamizaje del CCR. A fin de lograr el beneficio esperado es necesario implementar un programa que asegure una tasa de participación elevada, el acceso a diagnóstico y a tratamientos oportunos y adecuados, minimizar los riesgos y posibilitar las evaluaciones correspondientes. Lograr una elevada tasa de participación y calidad del estudio de tamizaje elevadas requiere desarrollar actividades de sensibilización de la población y de capacitación de los integrantes de los equipos de salud. Asimismo es necesario asegurar que los potenciales beneficios colectivos compensen los posibles efectos secundarios individuales y que estos últimos sean de grado leve y poco frecuentes.

En el caso del tamizaje del CCR, debido al porcentaje todavía elevado de casos diagnosticados en estadios III y IV (aproximadamente 50% de los casos en nuestro país) la mortalidad persiste elevada y en consecuencia, el beneficio aportado por el tamizaje compensa claramente los riesgos del mismo. Estos incluyen los posibles resultados falso-negativos y falso-positivos del test de sangre oculta y en el caso de la colonoscopia el riesgo de sangrado y de perforación, complicaciones que son infrecuentes.

Epidemiología

De acuerdo con las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (1), el CCR representaba casi el 10% del total de los casos incidentes de cáncer en 2012 (excluyendo el cáncer de piel no melanoma), siendo el tercer tipo de cáncer más común en hombres y el segundo en las mujeres. El CCR es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, habiéndose estimado que casi 700.000 personas murieron por esta enfermedad en 2012.

Más del 65% del total de nuevos casos ocurren en países con alto o muy alto índice de desarrollo humano (IDH) (13) y casi la mitad de los casos incidentes ocurren en Europa y las Américas. Las tasas de incidencia mayores se han encontrado en Europa Central (Eslovaquia, Hungría, y República Checa), así como en Corea del Sur.

Las tasas de incidencia de los distintos países varían ampliamente alrededor del mundo, en ambos sexos las tasas tienden a ser relativamente bajas en muchos países del África. Tanto en incidencia como en mortalidad, las cifras son más bajas en las mujeres, excepto en algunos países de la región del Caribe (14).

La magnitud del problema del CCR en términos de su incidencia, así como las tendencias temporales, está vinculada estrechamente a transiciones en el grado de desarrollo humano. Actualmente tanto la incidencia como la mortalidad por esta causa están aumentando en muchos países que transitan hacia niveles mayores IDH, posiblemente debido a factores demográficos, pero también a la adquisición de hábitos occidentales de vida.

En Uruguay el CCR también es el tercer cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres, pero ocupa la segunda posición cuando se consideran ambos sexos, dando cuenta de más de 1800 casos nuevos anuales. Se registran en nuestro país más de 900 muertes anuales por CCR, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres (2,3) (figuras 1 y 2). En el sexo femenino se registra un número ligeramente superior de casos, sin embargo, en tanto que los casos están más desplazados a edades superiores, las tasas ajustadas por edad son menores a la de los hombres.

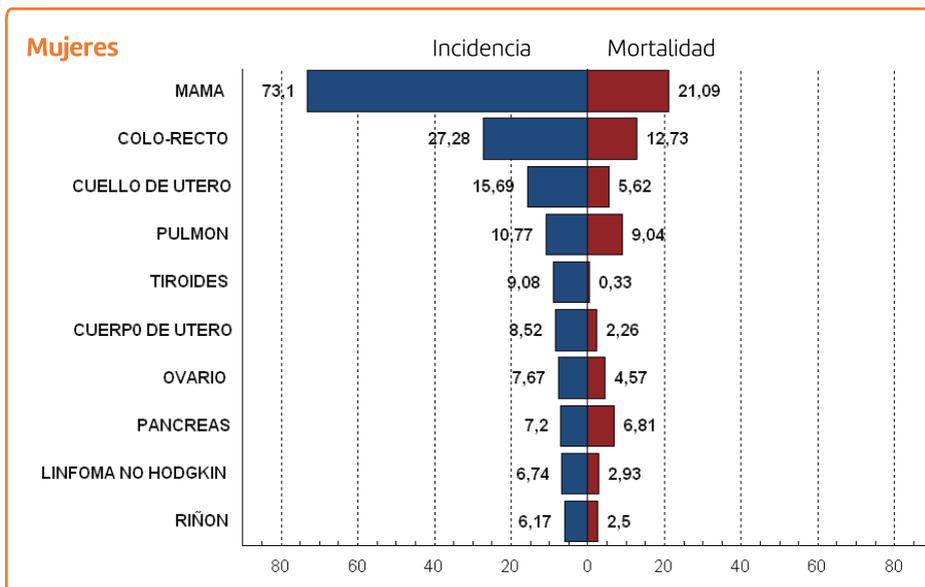
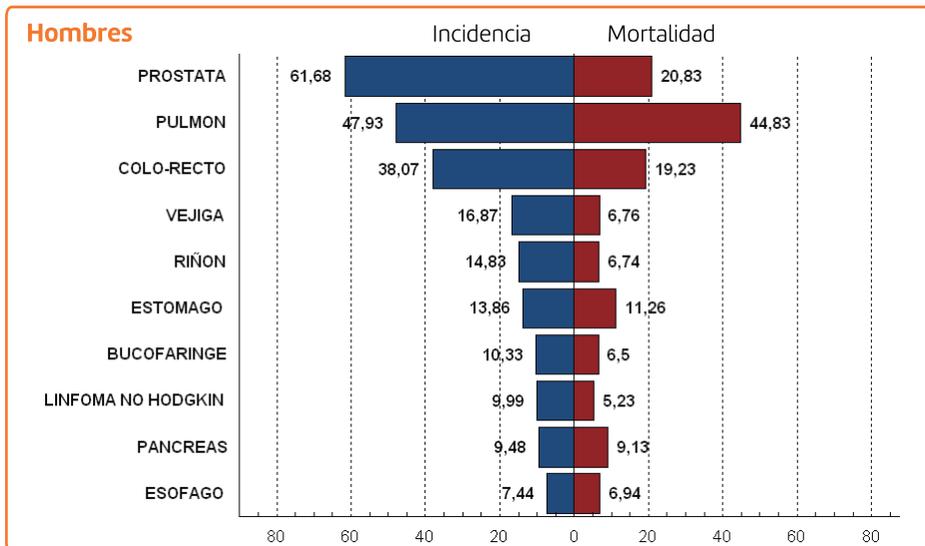


Figura 1 - Cáncer en el Uruguay, principales localizaciones. 2009-2011. Hombres y mujeres. (Fuente: Registro Nacional del Cáncer, CHLCC, 2016).

Incidencia	T.A.	Casos en el período	Promedio anual
Hombres	38.07	4499	38.07
Mujeres	27.28	4596	919

Mortalidad	T.A.	Casos en el período	Promedio anual
Hombres	19.23	2437	487
Mujeres	12.73	2571	514

T.A.: Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos x 100000

Figura 2 - Cáncer colo-rectal en Uruguay. Incidencia 2007-2011, Mortalidad 2009-2013. Fuente: Registro Nacional de Cáncer, CHLCC, 2016

Con relación a las tasas de incidencia y mortalidad por CCR, Uruguay ocupa el quintil más alto (figura 3), integrando el grupo de cifras más altas que incluye mayoritariamente a los países de alto o muy alto IDH, en línea con lo expresado previamente.

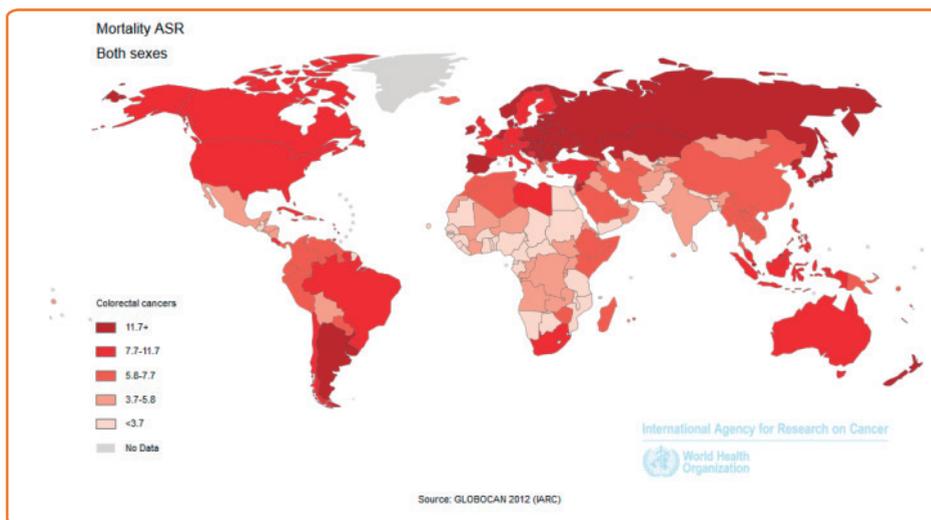
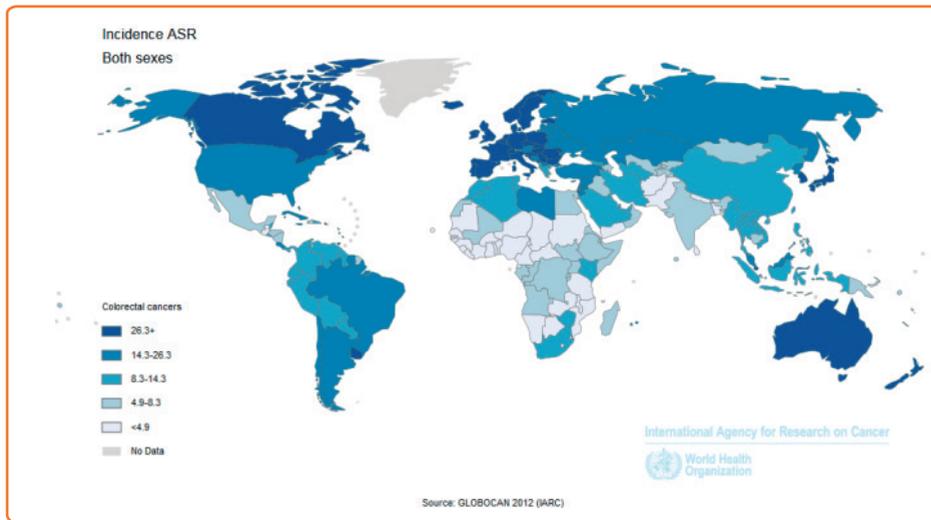


Figura 3 - Mapa de estimaciones de incidencia y mortalidad por cáncer colo-rectal en el mundo. Ambos sexos. Fuente: Globocan 2012 (IARC).

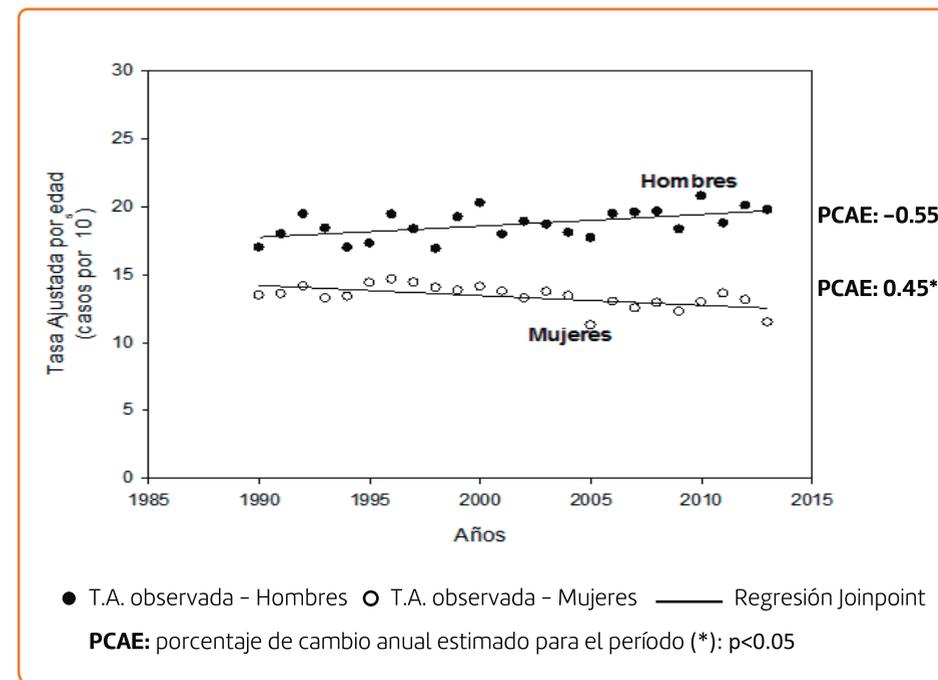


Figura 4 - Cáncer colo-rectal en Uruguay. Tendencias de la mortalidad: 1990-2013. (Fuente: Registro Nacional de Cáncer, CHLCC).

Las tasas estandarizadas por edad de incidencia han sido relativamente estables en las últimas décadas, no obstante, comparando las cifras del quinquenio 2002-2006 (15) contra el más reciente 2007-2011(2), se observa un incremento del orden del 10% en hombres y del 8% en mujeres. Es necesario un mayor período de observación para ver si estas tendencias se consolidan.

Las tendencias de las tasas de mortalidad muestran desde 1990, un comportamiento ligeramente divergente en hombres y en mujeres. Mientras que en hombres aumentan levemente (EAPC: 0.45), en mujeres ocurre lo contrario (EAPC: - 0.55), (figura 4). Si bien las pendientes son muy suaves, ambas son estadísticamente significativas.

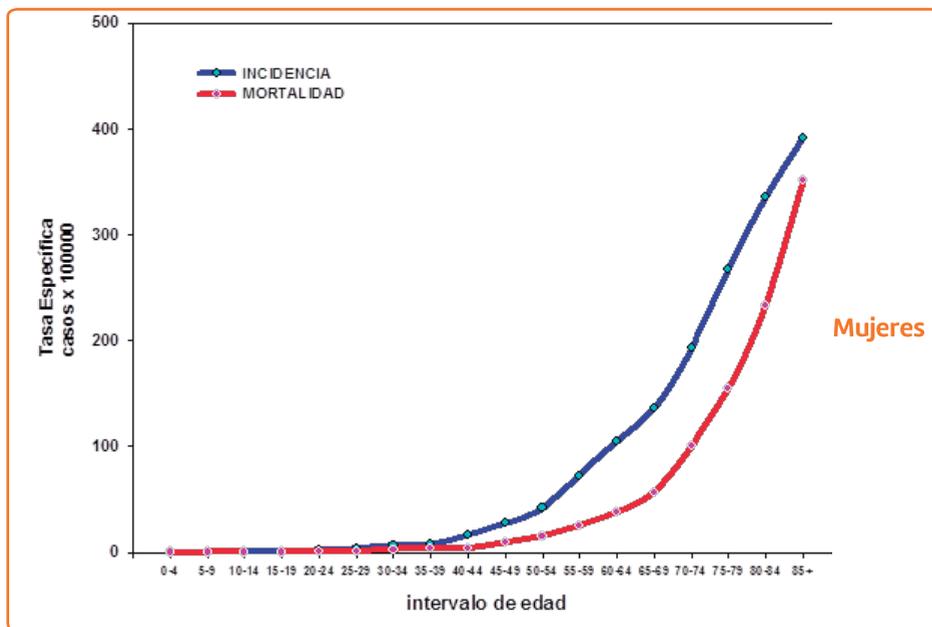
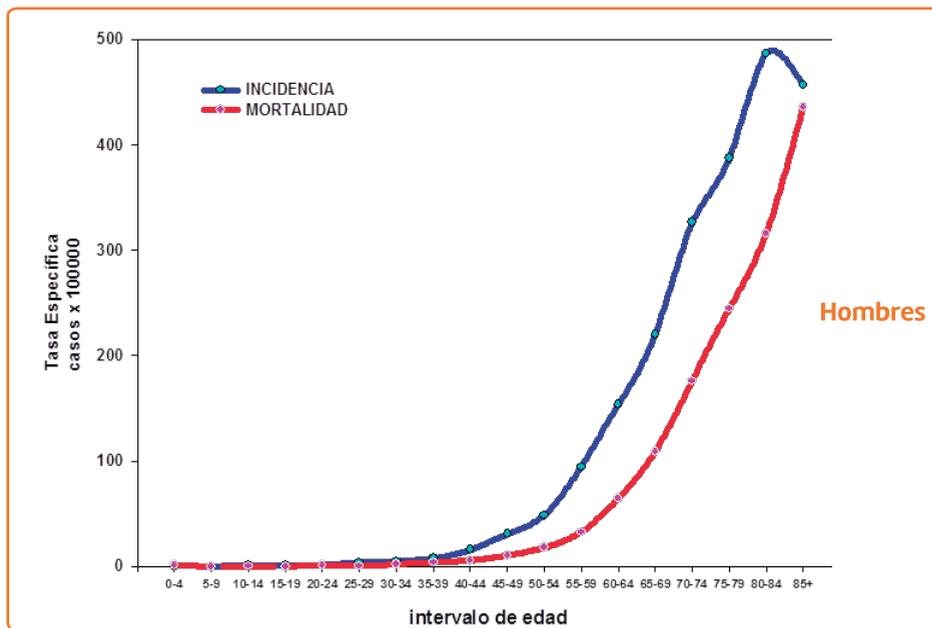


Figura 5 – Cáncer colo-rectal – Uruguay:2007-2011. Tasas específicas por edad (Fuente: Registro Nacional de Cáncer, CHLCC).

El CCR aumenta dramáticamente con la edad (figura 5). La edad mediana de los casos en Uruguay es de 70 años, pero la mitad de los casos se diagnostica entre los 50 y los 74 años.

La distribución de estadios del CCR en Uruguay es difícil de precisar con exactitud pues solo en un 41% de los casos ha sido posible encontrar o reconstruir esta información. En aquellos casos en los que ha sido posible obtener la información, se observa que más de la mitad (54.4%) se concentra en estadios avanzados (figura 6).

Tabla 2 – Cáncer colo-rectal – Incidencia 2007-2011. Distribución de estadios (Fuente: Registro Nacional de Cáncer, CHLCC. I(Tabla 2)

Estadio	Casos	Porcentaje (*)
1	980	26,3%
2	719	19,3%
3	1032	27,7%
4	994	26,7%

Con datos	3725	41%
Sin dato	5370	59%
Total	9095	100%

* Porcentaje del total de los casos por estadio (TNM) registrado. Registro Nacional del Cáncer, CHLCC

Alcance y objetivo de la GPC

Esta guía está dirigida a los integrantes de los equipos de salud que participan en el continuo de atención desde la promoción de la salud, la detección de lesiones neoplásicas colo-rectales precancerosas y la detección temprana del CCR.

El objetivo general es realizar recomendaciones para la detección de las lesiones precursoras (adenomas avanzados) y del cáncer colo-rectal en etapa localizada, teniendo en cuenta la evidencia científica existente, la experiencia nacional e internacional en el tema, los potenciales beneficios y riesgos de las opciones de tamizaje disponibles y su factibilidad de aplicación a nivel poblacional, con un alto nivel de participación.

El objetivo específico es el de contribuir a la disminución de la incidencia y reducción de la mortalidad por CCR a través de la realización de recomendaciones de tamizaje de la población, aplicable tanto a hombres como mujeres con riesgo promedio y sin síntomas sugestivos de patología colo-rectal.

Metodología

Para la elaboración de la presente guía se utilizó la metodología propuesta en la “Guía de adaptación de guías práctica clínica (GPC)” elaborada por el Ministerio de Salud de la Nación de Argentina(16). La misma establece seguir los siguientes pasos, los cuales se cumplieron:

- ✓ Conformación de un grupo de desarrollo de la guía.
- ✓ Definición de las preguntas clínicas a ser abordadas en la guía.
- ✓ Definición de la estrategia de búsqueda de GPC pasibles de ser adaptadas.
- ✓ Análisis críticos de estas GPC utilizando el instrumento AGREE II(17).
- ✓ Selección de la o las guías a adaptar de acuerdo a su calidad (ver ANEXO 1).
- ✓ Selección de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de la recomendación.
- ✓ Adopción o adaptación de las recomendaciones de estas guías al contexto local.
- ✓ Evaluación de la aplicabilidad de las recomendaciones.
- ✓ Reformulación de la recomendación por consenso.
- ✓ Revisión externa de la guía.

La presentación de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones corresponden a las seguidas en las guías internacionales seleccionadas (ver ANEXO 2).

Preguntas clínicas abordadas por la guía

- ✓¿Cómo se define la población de riesgo promedio para el tamizaje de CCR?
- ✓¿Cuáles son los métodos de tamizaje más eficaces y seguros a utilizar para reducir la mortalidad por CCR?
- ✓¿En qué grupos etarios debe realizarse el tamizaje?
- ✓¿Con qué periodicidad debe realizarse el tamizaje?
- ✓¿Cuál es la metodología de aplicación del tamizaje?
- ✓¿Qué características técnicas deben tener las herramientas de tamizaje elegidas?

Estrategia de búsqueda de las GPC y de evidencia complementaria

Para responder a las preguntas se realizó una búsqueda bibliográfica de GPC en PUBMED, TRIPDATABASE, LILACS and COCHRANE. Las palabras utilizadas fueron: “screening”, “colorectal” y “cancer” o sus correspondientes en español y se filtró por fecha de publicación incluyendo guías publicadas en los 10 últimos años. La búsqueda fue realizada en febrero de 2016 y actualizada en octubre de 2017. Se obtuvieron más de 30 citas bibliográficas. Se revisaron títulos y resúmenes para eliminar duplicaciones y se seleccionaron las GPC que contaran con una sección de “métodos” (que permitiera la evaluación a través del AGREE).

Además, se realizó una búsqueda complementaria de estudios aleatorizados publicados en los últimos 5 años que evaluaran la utilización de tamizaje del CCR en población de riesgo promedio y que pudieran no haber sido incluidos en las guías analizadas.

Declaración de conflictos de interés

A todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como a los profesionales que han participado como colaboradores expertos, se les solicitó la firma de una declaración de conflictos de interés. (ANEXO 3).

Ninguno de los participantes declaró conflictos de interés para la participación.

Resultados

GPC seleccionadas

Para su evaluación mediante AGREE II se seleccionaron las siguientes GPC:

- ✓ American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. Douglas K. Rex, David A, Johnson, Joseph C. Anderson, Phillip S.Schoenfeld et all. Am J Gastroenterol 2009; 104:739–750.
- ✓ European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). Luxembourg: Publications Office of the European Union 2010-LX, 386pp.ISBN 978-92-79-16574-0 (Electronic Version).
Journal format: European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N et al.Endoscopy 2013; 45(1):51-9.
- ✓ Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2016; 1-9.
- ✓ Organización Mundial de Gastroenterología/Guías Prácticas de la Alianza Internacional para Cáncer Digestivo: Tamizaje del cáncer colorrectal. S. Winawer M. Classen R. Lambert, M. Fried, P. Dite, K.L. Goh, et al.
- ✓ <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/File/guidenes/-colorectal-cancer-screening-spanish-2007.pdf>.

Calidad evaluada por AGREE II

- ✓ Las guías fueron evaluadas por tres revisores independientes utilizando el instrumento AGREE II. De acuerdo a esta evaluación las dos guías de mejor calidad fueron las “European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis – First edition(2010)” (18,19) y “Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care.Canadian Task Force on Preventive Health Care(20).

Preguntas clínicas abordadas por la guía

¿Cuál es la población de riesgo promedio para el tamizaje de CCR?

De acuerdo a la evidencia reportada en las guías analizadas y teniendo en cuenta las características de nuestra población, se considera que integran la población de riesgo promedio los individuos de 50 o más años sin síntomas o signos de CCR, sin antecedente personales de CCR o de pólipos adenomatosos, sin historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal (Ej.: colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn), sin historia familiar de CCR en familiares de primer grado y sin síndromes de predisposición hereditaria al CCR (Ej: poliposis adenomatosa familiar, síndromes de Lynch).

¿Cuáles son los métodos de tamizaje más eficaces para reducir la incidencia y mortalidad por CCR?

Varios métodos han sido evaluados para detectar las lesiones pre-malignas (adenomas) o el CCR en etapa temprana entre los que se destacan:

- ✓ Estudio de sangre oculta en materia fecal.
- ✓ Estudios endoscópicos.
- ✓ Otros estudios: estudio de ADN fecal, colon por enema con doble contraste, colonoscopia virtual o colonografía por TAC, cápsula endoscópica de colon.

Todas estas opciones tienen fortalezas y debilidades que las alejan del test ideal. En efecto, ninguna es mejor que otra en todas las dimensiones que deben tomarse en cuenta, es decir, sensibilidad, especificidad, efectividad, conveniencia, seguridad, disponibilidad y costo.

En esta guía se describirán aquellos estudios de tamizaje para los que existe evidencia razonable a favor de su impacto en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad en población de riesgo promedio: estudios de sangre oculta en materia fecal y estudios endoscópicos. El estudio de sangre oculta en materia fecal y la rectosigmoidoscopia (RSC) son los únicos métodos que han demostrado reducir la mortalidad por CCR en estudios clínicos randomizados(21-29). Además, en algunos de esos estudios también se observó una reducción en la incidencia de este cáncer (27-31).

Estudios de sangre oculta en materia fecal (ESOMF)

Cuando hay sangrado a nivel gastrointestinal, la materia contendrá una combinación de hemoglobina intacta o casi intacta, hem y derivados porfirínicos del hem en cantidades variables que dependerán del sitio y cantidad del sangrado y del tiempo de tránsito intestinal. Estos distintos productos de la sangre serán detectados en diferentes formas por los diferentes test.

Existen 2 tipos de test: los químicos basados en guayaco (ESOMFg) y los inmunoquímicos (ESOMFi)

1) ESOMFg (Hemocult, Hemocult-SENSA, otros)

Estos tests se basan en la actividad peroxidasa similar de la hemoglobina y del hem de oxidar material cromogénico en presencia de peróxido de hidrógeno. Se basan en reacciones de catálisis, que implican una reacción no específica, caracterizada por la actividad peroxidasa de la hemoglobina. El reactivo usado no reacciona específicamente con hemoglobina humana, sino que lo puede hacer con la hemoglobina de otras especies animales así como con otras sustancias con actividad peroxidasa contenidas en ciertos alimentos (carne, pescado, vegetales verdes y amarillos), preparaciones con hierro, etc. Por lo tanto, para obtener un test lo más seguro posible, la persona debe cumplir con restricciones dietéticas severas por varios días y no recibir ciertos medicamentos previo al estudio (19,32). Estas precauciones no siempre son cumplidas por los pacientes lo cual constituye la principal desventaja de los ESOMFg.

Además de los problemas de especificidad, ESOMFg tiene baja sensibilidad. En efecto, estos tests no detectan concentraciones de hemoglobina por debajo de 0.3 y 1 mg Hb/g de materia fecal. El mismo puede variar con la cantidad de materia fecal en la muestra y el tiempo entre la recolección de la muestra y la realización del test. Si bien la rehidratación de la muestra previa a la realización del test mejora la sensibilidad, también reduce la especificidad (19,32).

2) ESOMFi o tests inmunoquímicos.

Con el fin de resolver algunos de los problemas de los test químicos, Adams desarrolló un test inmunoquímico basado en la inhibición de la aglutinación, usando suero de oveja sensibilizado contra la hemoglobina humana (33). La mayor ventaja es que no reacciona con hemoglobinas de ninguna otra especie, ni tiene actividad peroxidasa, por lo que no se modifica con comidas ni medicamentos, lo que explica su alta especificidad. Además, los tests inmunoquímicos tienen una elevada sensibilidad, mayor que los de guayaco, con límites de detección menores a 0.2 mg/g de material fecal (19, 32).

Por otra parte, importa destacar que no reaccionan con hemoglobina digerida. No se obtendrán resultados positivos si la hemoglobina fue degradada por la proteasa de los jugos digestivos (por ejemplo, jugo gástrico o pancreático) o por bacterias entéricas. Cuando se utiliza este método en pacientes que presentan sangrado en el tracto digestivo superior o en el intestino delgado, no se obtendrán resultados positivos. Esto no debe ser considerado un falso negativo del método ya que los mismos han sido diseñados para el estudio del sangrado oculto de origen colo-rectal. Algunos test agregan la detección de transferrina, lo cual los hace sensibles al sangrado digestivo alto, pero estos test no deben usarse en programas de tamizaje para CCR.

Esta técnica utiliza la reacción de aglutinación con látex para detectar hemoglobina humana. Se trata de una reacción de aglutinación indirecta, en la que se absorbe un anticuerpo sobre una superficie cubierta con partículas de látex no antigénico. Las partículas se aglutinan cuando el anticuerpo entra en contacto con el antígeno correspondiente.

Las características de este método son las siguientes:

- ✓ Hay menor aglutinación no específica que cuando se utilizan partículas biológicas (por ej. eritrocitos).
- ✓ La sensibilidad es marcadamente mayor.

A fin de detectar los complejos antígeno-anticuerpo se han desarrollado ESOMFi cualitativos y cuantitativos.

Los ESOMFi cualitativos utilizan métodos de recolección de la muestra "secos" o "húmedos" y se leen como positivo o negativo según la concentración de hemoglobina fecal exceda o no el valor de corte establecido por el fabricante. La necesidad de interpretación visual del test inmunoquímico cualitativo introduce variación interobservador. Así, el rendimiento de los test inmunoquímicos cualitativos no sólo depende del punto de corte establecido por el fabricante sino también de la capacitación del técnico que lo interpreta.

Los ESOMFi cuantitativos recolectan la muestra en un dispositivo que contiene un buffer (tampón) para estabilizar la hemoglobina. Respecto a su rendimiento también exhiben variaciones, las que resultan de la capacidad de los dispositivos para recolectar de manera confiable cantidades estándar de materia fecal, diferencias en las capacidades de los buffers (tampones) y cambios en los anticuerpos contra hemoglobina y los epítopes que detectan, entre otras causas (19, 34).

Desde hace varios años los test inmunoquímicos comenzaron a ser utilizados en los estudios de masas y desde entonces una variedad de problemas concernientes a sus principios básicos, precisión y medición de la técnica han sido señalados (20):

✓ **Reducción de la sensibilidad con el tiempo.** Si la muestra de materia fecal se deja sin los cuidados precisos, la hemoglobina contenida en ellas es degradada por acción de las bacterias y enzimas que degradan proteínas, de modo que la sensibilidad de los test se puede perder. Esta reducción de la sensibilidad es marcada cuando las heces han sido dejadas en condiciones de alta temperatura y/o humedad o no han sido colocadas en un tubo con solución buffer. Estos inconvenientes se minimizan cuando el propio paciente realiza la toma de la muestra de materia fecal en su domicilio y coloca la materia fecal en la sustancia buffer inmediatamente. Un resultado positivo confiable puede obtenerse hasta 17 días después de haber sido recolectada la muestra si la misma estuvo almacenada en condiciones adecuadas.

✓ **Errores causados por la cantidad de materia recolectada.** Una incorrecta cantidad de materia en el vástago puede también afectar el resultado del test. Si hay poca materia un resultado falso negativo puede obtenerse y si hay mucha materia un falso positivo puede ocurrir. Por otro lado, el vástago de la toma debe ser introducido en la materia en varios lugares diferentes, evitando que la sangre distribuida irregularmente en la materia pase desapercibida.

✓ **Errores vinculados al tiempo de lectura.** Pueden ocurrir si la lectura del test se realiza tardíamente a lo recomendado para cada método. Por ejemplo, el test con lectura manual, debe ser interpretado entre los 3 y los 5 minutos, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Luego de ese lapso, reacciones falso positivas pueden ser obtenidas, aunque las muestras no contengan hemoglobina, ya que la aglutinación puede ocurrir con el tiempo. Si bien la rapidez de la reacción es una gran ventaja, si se quiere saber rápidamente el resultado, es una desventaja para estudios de masa, dado que requiere un gran trabajo para el laboratorista en el control de los tiempos y en general no pueden ser procesados más de 10 tests al mismo tiempo. Esta desventaja desaparece con la lectura automática (ver más adelante).

✓ **Fenómeno prozone.** Un resultado falso negativo puede obtenerse si existe una alta concentración de sangre en las materias.

El procesamiento de estos tests puede ser manual o automático.

El manual presenta algunos problemas:

- ✓ Requiere capacitación de los técnicos de laboratorio (deben aprender a interpretar los resultados, a determinar si se produjo o no la aglutinación),
- ✓ No permite procesar gran cantidad de muestras al mismo tiempo, ya que la reacción ocurre muy rápidamente y debe evaluarse de inmediato,
- ✓ Es común que se produzcan falsos positivos si no se respeta el tiempo de lectura.

La medición automática permite la lectura masiva de los test y estandarizar el reporte de los resultados (35).

Se deberá tener en cuenta aquel test con mayor precisión, operación simple, menor tiempo de reacción, limpio, bajo costo, con fácil toma y transporte de la muestra.

Evidencia científica sobre la capacidad de los ESOMF para reducir la mortalidad por CCR

Existe evidencia firme, procedente de ensayos aleatorizados, para apoyar el uso de ESOMFg para el tamizaje en población de riesgo promedio para CCR (21-25,31,36). A su vez, meta-análisis que incluyeron estos estudios reportaron una reducción del riesgo relativo de morir por CCR del orden del 15% (37-39).

En relación al intervalo de tamizaje, en los estudios con ESOMFg el intervalo fue anual o cada 2 años y se ha demostrado que tanto el tamizaje anual como el bianual reducen la mortalidad por CCR (36-39).

Con respecto al estudio de sangre oculta Inmunoquímico (ESOMFi), resultados de estudios de casos y controles indican que el mismo reduce la mortalidad por cáncer de colo-rectal (40-42). Si bien el único estudio clínico aleatorizado de ESOMFi vs no tamizaje solo mostró reducción de la mortalidad para cáncer rectal, el mismo además de haber incluido pacientes muy jóvenes (60% con edad comprendida entre 30 y 49 años), realizó el seguimiento de los casos positivos con rectosigmoidoscopia y no con colonoscopia, lo que puede explicar el resultado (26).

Por otra parte, resultados de estudios clínicos que compararon ESOMFi con ESOMFg (43-48) y de las revisiones sistemáticas comunicadas muestran que el test inmunoquímico tiene mayor sensibilidad para la detección de adenomas avanzados y CCR, lo que varía según el punto de corte utilizado, a lo que se agrega una mayor tasa de participación (49,50).

Recientemente se comunicaron los resultados de un meta-análisis de 19 estudios en el que se evaluó la exactitud diagnóstica del ESOMFi para CCR (51). Se reportó una sensibilidad global del 79% (CI del 95%, 0.69 - 0.86) y una especificidad del 94% (CI del 95%, 0.92 - 0.95), con una exactitud diagnóstica global de 95% (CI 93 - 97%). La sensibilidad para CCR mejoró con puntos de corte más bajos. Por ejemplo, la sensibilidad fue 89% para un punto de corte menor a 20 ug/g (< 100 ngr/ml) versus 70% para un punto de corte de 20-50 ug/g) pero se redujo la especificidad. La realización de más de una muestra no mejoró la sensibilidad ni la especificidad, independientemente de la marca comercial del test.

En función de estos resultados actualmente ESOMFi es preferido a ESOMFg para el tamizaje de CCR (19-21,32).

Se destaca que el punto de corte elegido para considerar el ESOMFi positivo es un determinante importante de la magnitud de los beneficios y riesgos del test inmunoquímico. Más adelante se resume la información referida a la sensibilidad y especificidad en función del punto de corte para ESOMFi y las recomendaciones para fijar el mismo.

En relación al intervalo para el tamizaje y al rango etario para un programa de tamizaje con FIT no se dispone de evidencia adicional a la aportada por los estudios que evaluaron el ESOMF con guayaco y se recomienda el mismo intervalo y rango etario que para este último (19-21).

Estudios endoscópicos

1) Rectosigmoidoscopia (RSC)

El tamizaje con RSC ha demostrado reducir la incidencia (27-30) y la mortalidad (27-29) por CCR en estudios clínicos randomizados (27-30). La reducción observada en la mortalidad por CCR distal varió entre 31% y 50%.

Se mencionan como ventajas frente a la colonoscopia, la necesidad de una menor preparación y una frecuencia menor de complicaciones (18-20). Sin embargo, conlleva el riesgo de realizar el estudio incompleto, debido a condiciones de preparación insuficiente. Los riesgos de la RSC son considerablemente menos frecuentes que para la colonoscopia. La complicación más importante es la perforación que en el contexto del tamizaje se observa en aproximadamente 3 de cada 10.000 colonoscopias y es 10 veces menos frecuente con la rectosigmoidoscopia flexible (49).

De acuerdo a la evidencia disponible, el intervalo para la RSC de tamizaje no debería ser inferior a 10 años (19-21).

2) Colonoscopia (CC)

Los estudios randomizados que investigan el impacto sobre la mortalidad e incidencia de CCR están en curso por lo que la información disponible procede de estudios de casos y controles y corresponde a la tasa de detección de adenomas avanzados y CCR en etapa temprana.

La colonoscopia es un estudio atractivo para el tamizaje de CCR ya que permite detectar lesiones proximales, la visualización directa de la mucosa y la posibilidad de realizar polipectomía. Pero requiere contar con mayores recursos humanos calificados, tiene un costo elevado, los pacientes deben hacer una limpieza colónica, reciben sedación para tener mayor confort, tiene mayor riesgo de complicaciones que la RSC (perforación y sangrado), como ya fue referido y tiene lucro cesante con las consiguientes demandas de los usuarios (52-54). En consecuencia, para considerar su uso para el tamizaje en población de riesgo promedio, los estudios randomizados en curso tendrán que demostrar una mayor eficacia que los otros tests, en particular el FIT (18-20). Tres estudios aleatorizados están en curso (NCT01239082, NCT00883792 y NCT00906997). Uno de ellos, la Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC) (NCT00883792) compara la colonoscopia con la no realización de tamizaje y otros dos comparan colonoscopia con el FIT (NCT01239082, NCT00906997).

Algunos pacientes, pese a conocer los riesgos e incertidumbres sobre la CC de tamizaje optan por su realización. En estos casos, cuando la CC es completa y no muestra CCR ni pólipos de riesgo, no es necesario repetir ningún método de tamizaje durante 10 años (18-20)

Si bien el riesgo de perforación es bajo, el balance entre beneficios y riesgos para las personas que se realizan colonoscopia de tamizaje es menos favorable que para las que se realizan un test de sangre oculta y colonoscopia de seguimiento luego de una sigmoidoscopia o FOBT positivos (20).

La revisión de la literatura y de las dos guías seleccionadas nos permiten concluir que la búsqueda de sangre oculta en heces mediante test inmunoquímico (ESOMFi) como herramienta de tamizaje, seguida de colonoscopia en los casos positivos, constituye una alternativa apropiada para la detección temprana de las lesiones neoplásicas colo-rectales.

Asimismo varios estudios internacionales han concluido que el tamizaje de CCR mediante test de sangre oculta inmunoquímico seguido de CC en los casos positivos, constituye una intervención costo-efectiva (55-58).

¿En qué grupos etarios debe realizarse el tamizaje?

Los estudios randomizados no investigaron el impacto sobre la mortalidad por CCR de acuerdo al intervalo etario, por lo que el rango etario óptimo no se conoce.

Tomando en cuenta los grupos de edad incluidos en los estudios de tamizaje (21-31) que demostraron una reducción de la mortalidad por CCR y las recomendaciones de las guías seleccionadas (18-20), así como la incidencia y mortalidad por CCR de acuerdo a la edad y la expectativa de vida en nuestro país, se recomienda realizar el tamizaje a partir de los 50 y hasta los 74 años.

Dado el aumento de la incidencia de CCR con la edad y asumiendo que el beneficio relativo es similar a todas las edades, el beneficio absoluto del tamizaje tendría que ser mayor entre los de 60-74 años que en los más jóvenes (50-59 años). Esta consideración debe tomarse en cuenta si en función de los recursos disponibles es necesario priorizar un intervalo etario.

En numerosos intercambios con referentes técnicos y gerenciales de las instituciones prestadoras de servicios de salud en Uruguay, se ha recogido la percepción de una limitada capacidad para la provisión de los estudios de colonoscopia confirmatoria. Si en función de los recursos disponibles, es necesario priorizar un grupo etario, se recomienda proponer el tamizaje al grupo etario en que el impacto del mismo es mayor, lo que según la evidencia actual se ubica entre los 60 y los 74 años.

¿Con qué periodicidad debe realizarse el tamizaje?

Tanto el cribado anual como el bianual con ESOMFg han demostrado ser métodos eficaces para reducir significativamente la mortalidad por CCR. Los resultados del ensayo Minnesota (mencionado previamente) evidencian que el beneficio del tamizaje anual parece ser mayor que para el cribado realizado cada dos años. En su actualización con un seguimiento de 18 años se evidenció una reducción de la mortalidad por CCR del 21% en el grupo de cribado bienal, mientras que para el cribado anual se mantuvo el 33% (31). De todas maneras, no existen ensayos específicos que hayan investigado el mejor intervalo de detección en programas con ESOMFg y las guías internacionales seleccionadas recomiendan el intervalo de dos años. Se requieren estudios adicionales para determinar si las pruebas de sangre oculta en heces de forma anual darían lugar a un incremento del beneficio clínico.

Por su parte, el intervalo óptimo para el cribado con el test inmunológico tampoco se conoce. En un ensayo aleatorizado comunicado recientemente, se compararon los resultados del tamizaje mediante dos rondas de ESOMFi (una muestra) realizado en forma anual, bienal o cada tres años. De forma importante, no se observaron diferencias en la tasa de detección de neoplasias avanzadas ni en la tasa de participación (59).

Las guías seleccionadas sugieren que el intervalo de cribado con ESOMFi no debe exceder los dos (20) o tres años (18-19).

Respecto al intervalo para la CC de tamizaje, hay limitada evidencia que permita determinar la frecuencia óptima. En base a los estudios disponibles las guías seleccionadas recomiendan repetirla a los 10 años (20) o a los 10-20 años (18,19) cuando habiendo sido completa y realizada con buena preparación resulta negativa y no usar otro test de tamizaje en ese período. Si la CC es positiva, el intervalo dependerá del hallazgo específico. Un estudio de cohortes encontró que la incidencia de CCR con una colonoscopia negativa fue 31% más baja que la de la población general y que dicha reducción se mantiene más de 10 años después de la colonoscopia negativa (34). Resultados similares se obtuvieron en estudio de casos y controles (35).

En cuanto a la periodicidad, la información es limitada. En función de la misma, de las recomendaciones de las guías internacionales seleccionadas y de los recursos disponibles, concluimos que la realización de ESOMFi cada dos años o estudios endoscópicos (CC) cada 10 años, si la prueba inicial es negativa, constituye una recomendación apropiada.

¿Cuál es la metodología de aplicación del tamizaje con ESOMFi? ¿Qué características técnicas deben tener las herramientas de tamizaje elegidas?

La confiabilidad de los resultados depende, entre otros factores, de la implementación apropiada de la recolección, almacenamiento, tiempo de almacenamiento, transporte y análisis de las muestras. Dado que al respecto existen varios métodos validados, es importante seguir las recomendaciones del fabricante.

Al estar basado en la detección inmunológica de hemoglobina humana mediante una reacción de aglutinación en látex entre la hemoglobina presente en las materias y un anticuerpo anti-hemoglobina de conejo, la muestra de sangre debe ser primero diluida en una sustancia "buffer" o tampón. Esta hemoglobina tamponada se hace reaccionar con el anticuerpo marcado con látex y en presencia de hemoglobina el anticuerpo marcado formará una típica reacción de aglutinación. No requiere dieta previa.

Toma de la muestra:

- ✓ No tomar la muestra si hay sangrado hemorroidario o menstrual.
- ✓ Movilizar el intestino en lugar limpio y seco.
- ✓ Desenroscar el tapón del tubo de muestras y retirar el aplicador.
- ✓ Pinchar la materia fecal con el aplicador en 5 o 6 lugares diferentes de la materia fecal.
- ✓ Colocar el aplicador dentro del tubo y cerrar el mismo.
- ✓ Agitar el tubo para mezclar la materia fecal con la sustancia buffer.
- ✓ Colocar el tubo en la bolsita transportadora y enviar al laboratorio a la brevedad.

En caso que no sea posible enviar la muestra inmediatamente al laboratorio, es recomendable mantenerla en heladera, a temperatura entre 2-10°C y enviarla al laboratorio para su procesamiento tan pronto como sea posible.

El procesamiento puede ser manual o automatizado.

- Procesamiento manual de la muestra (test cualitativo):

- ✓ Agitar el frasco con la muestra.
- ✓ Abrir el dispositivo que contiene el test.
- ✓ Descartar las 3 primeras gotas de la suspensión.
- ✓ Colocar dos gotas en la ventana del dispositivo correspondiente a la muestra o sobre la tirilla.
- ✓ Dejar el dispositivo o la tirilla en una superficie horizontal.
- ✓ Leer el resultado: presencia de una línea azul en la ventana correspondiente al test y en la correspondiente al control, en 3-5 minutos.

Interpretación de los resultados:

POSITIVO: presencia de una línea azul en ambas ventanas (muestra y control).

NEGATIVO: presencia de línea azul solo en la ventana correspondiente al control.

INDETERMINADO: cuando no aparece línea azul en ninguna de las dos ventanas.

Dichas muestras deben ser repetidas.

Sensibilidad: El punto de corte es fijo, por ejemplo, 25 ng Hb/ml de buffer (= 5 µgr Hb/gr de materia fecal), 50 ng Hb/ml de buffer (= 10 µgr Hb/gr de materia fecal) o 200 ng Hb/ml de buffer (= 40 µgr Hb/gr de materia fecal), dependiendo de la tirilla usada en los diferentes test disponibles en el mercado.

Cantidades de sangre mayores a 100 µgr pueden dar falsos negativos debido al fenómeno prozone (las muestras aparecen rojas). En esos casos debe diluirse una gota de la muestra (50 µl) en un nuevo frasco y debe ser procesado nuevamente.

- Procesamiento automático de la muestra:

Las muestras son recolectadas por el paciente siguiendo el mismo instructivo mencionado anteriormente. Tiene claras ventajas con respecto al procesamiento manual.

- ✓ Al llegar al laboratorio las muestras son ingresadas al procesador sin necesidad de manipulación por el técnico para su lectura,
- ✓ Permite analizar entre 80 y 100 test por hora, dependiendo de los equipos,
- ✓ Es un método cuantitativo (no solo cualitativo como los anteriores) dado que permite determinar la cantidad de hemoglobina contenida en las materias.

El rango de detección va de 0 a 1800 ng Hb/ml de buffer. Esto permite predeterminar en el equipo el punto de corte para un resultado positivo.

¿Qué valor de corte se recomienda para discriminar entre un resultado positivo y negativo del test inmunológico?

La determinación del valor o punto de corte es motivo de controversia. Su selección influye en la sensibilidad del test y también el número de colonoscopías necesarias para completar el estudio de los pacientes con test positivo, por lo que también debe tomarse en cuenta la capacidad local para realizar colonoscopías (60). Por ejemplo, Hol et al (61) reportaron un porcentaje de positividad del 8.1% para un punto de corte de 50 ng/ml y de 4.8% para un punto de corte de 100 ng/ml.

Los resultados de los estudios realizados en otros países (60-65) y del meta-análisis comunicado por Lee et al (66) sugieren que valores de corte entre 50 y 100 ng/ml podrían brindar una combinación de sensibilidad y especificidad apropiada para el tamizaje de CCR y ser costo-efectivos.

La saturación de las Unidades de Endoscopia Digestiva y un mejor conocimiento de los niveles de sangrado de las diferentes lesiones están generando nuevos estudios tendientes a elevar los valores del punto de corte, optimizando recursos sin una pérdida significativa de lesiones (60). Esto hace que establecer el punto de corte sea un proceso dinámico y en revisión permanente, adecuando el mismo a los objetivos establecidos y a los resultados obtenidos.

Las guías internacionales seleccionadas no realizan una recomendación específica y concuerdan que la selección del punto de corte requiere considerar la metodología utilizada y la tasa de positividad considerada apropiada de acuerdo a los objetivos establecidos y la capacidad de colonoscopia (18-20).

La experiencia uruguaya con la que se cuenta, utiliza punto de corte de 100 ng Hb/ml desde el 2001 y sus resultados han sido satisfactorios, con tasas de detección de adenomas y cáncer concordantes con la literatura internacional (67,68). De todas maneras, considerando la metodología disponible en el país, la capacidad de colonoscopia y que se ha implementado el registro de los resultados nacionales, se recomienda considerar valores de corte entre 50 y 100 ng/ml y ajustar la recomendación luego de contar con resultados nacionales a fin de garantizar una tasa de positividad aceptable.

Resumen de las recomendaciones contenidas en las guías seleccionadas

A continuación, se resumen el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones para el tamizaje del CCR en población de riesgo promedio contenidas en las dos guías seleccionadas.

Test de tamizaje	Guía Europea (2010,2012) European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis (Nivel de evidencia: I-IV y fuerza de la evidencia: A-C)*	Guía Canadiense (2016) Canadian Task Force (Nivel de evidencia y fuerza de la recomendación)*
ESOMFg	Buena evidencia a favor de que el tamizaje con gFOBT reduce la mortalidad por CCR (I) Cada 1-2 años (II-B)	50-59 años: Cada 2 años (recomendación débil-moderada evidencia)
		60-74 años: Cada 2 años. Recomendación fuerte (moderada evidencia)
ESOMFi	Evidencia razonable a favor de que el tamizaje con ESOMFi reduce la mortalidad por cáncer rectal (II) y de estudios de casos y controles (IV) de que reduce la mortalidad global por CCR. Cada 1-3 años (IV-C)	50-59 años: Cada 2 años (recomendación débil - moderada evidencia)
		60-74 años: Cada 2 años. Recomendación fuerte (moderada evidencia)
Sigmoidoscopia	Evidencia moderada a favor de que reduce la mortalidad por CCR (II) Cada 10-20 (IV-C)	50-59 años: Cada 10 años (recomendación débil- moderada evidencia)
		60-74 años: Cada 10 años. Recomendación fuerte (moderada evidencia)

Colonoscopia	Evidencia limitada a favor de que reduce la mortalidad por CCR Cada 10-20 años (III-C)	50-59 años: No se recomienda (baja evidencia)
		60-74 años: No se recomienda (baja evidencia)

Recomendaciones del grupo de trabajo

Las siguientes recomendaciones se realizan en base a la consideración de la evidencia analizada por las guías seleccionadas y teniendo en cuenta el balance entre beneficios y riesgos desde las perspectivas de este grupo de trabajo.

Para la población de riesgo promedio, se recomienda el tamizaje entre los 50 años y los 74 años con el test inmunoquímico de sangre oculta en heces (ESOMFi) cada 2 años. Si el test resulta positivo debe estudiarse con Colonoscopia

Para los individuos que se han realizado colonoscopia de tamizaje dentro de los 10 años previos y la misma fue normal, la continuación del tamizaje con ESOMFi cada dos años constituye una alternativa a tomar en cuenta, sabiendo que si la colonoscopia fue completa (llegó hasta el ciego) y el colon estaba bien preparado no hay necesidad de hacer estudios de control por 10 años.

La invitación a participar en el tamizaje debe tomar en cuenta la preferencia del individuo ampliamente informado sobre su nivel de riesgo de CCR y sobre los potenciales beneficios, limitaciones, riesgos e incertidumbres sobre el tamizaje propuesto.

Las recomendaciones para aplicar el test inmunoquímico (ESOMFi) son:

- ✓ Edad: entre los 50 y 74 años.
- ✓ Asintomáticos (sin sangrados digestivos evidentes u otros síntomas que justifiquen de inicio una colonoscopia).
- ✓ Que no tengan una colonoscopia total, de calidad y normal, realizada en los últimos 10 años.
- ✓ Que no tengan diagnóstico endoscópico previo de patología colo-rectal potencialmente sangrante (ej.: divertículos).

- ✓ No tener antecedentes personales de adenomas o cáncer colo-rectal.
- ✓ No tener antecedentes de 1 o más familiares directos (padre, madre, hermanos o hijos) con cáncer colo-rectal diagnosticado antes de los 60 años.
- ✓ No ser portadores de enfermedad inflamatoria intestinal.
- ✓ No ser portador de riesgo genético para cáncer colo-rectal.
- ✓ Nuevo tamizaje frente a test negativo: 2 años.

La metodología recomendada para aplicar el test inmunoquímico es:

- ✓ Toma de la muestra en domicilio, colocando la materia fecal en sustancia buffer.
- ✓ Punto de corte: entre 50 y 100 ngr Hb/ml o 10- 20 µgr Hb/gr de materia fecal.

Se sugiere la automatización del proceso de lectura del test y la cuantificación del sangrado, a efectos de homogeneizar la calidad de sus resultados.

En base a las consideraciones previas sobre la metodología a utilizar, los aspectos controvertidos a nivel mundial y que se ha implementado el registro de los resultados nacionales, **estas recomendaciones se revisarán en un año.**

La organización de un plan de tamizaje requiere el registro y monitorio de los datos a fin de poder realizar las evaluaciones y ajustes correspondientes. Asimismo, su implementación requiere realizar el control de calidad de las técnicas utilizadas (ESOMFi, CC) y de la capacitación de los recursos humanos involucrados, lo que hace necesario la realización de un Manual de Procedimiento.

Anexo 1 – Categorías de GPC según la calidad

Categorías de GPC según calidad	Descripción de categorías
Muy recomendadas	GPC cuyo puntaje estandarizado supera el 60% en 4 o más de los 6 dominios del AGREE. Las puntuaciones de los dominios restantes no podrán ser menores a un 30% Para que una GPC sea clasificada como “muy recomendada”, el puntaje correspondiente al dominio RIGOR en la colaboración deber ser mayor a un 60%, siendo esta una condición excluyente de esta categoría
Recomendadas	GPC cuyo puntaje estandarizado se encuentra entre 30-60% en 4 o más de los 6 dominios del AGREE Para que una GPC sea clasificada como “recomendada”, el puntaje correspondiente al dominio RIGOR en la elaboración debe encontrarse entre 30% y 60%, siendo esta una condición excluyente de esta categoría.
No recomendadas	GPC cuyo puntaje estandarizado es <30% en 4 o más de los 6 dominios del AGREE Toda guía cuyo puntaje en el dominio RIGOR en la elaboración es menor a 30% será clasificada como “no recomendada”, independientemente del puntaje de los demás dominios.

Anexo 2 – Criterios de evaluación de la evidencia y definición de la fuerza de las recomendaciones en las guías seleccionadas

a) Guía europea (17,18):

el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones se formularon utilizando las siguientes escalas:

Nivel de evidencia:

- 1 - Múltiples estudios controlados randomizados (RCTs) de tamaño muestral razonable o revisiones sistemáticas (SRs) de RCTs.
- 2 - Un RCT de tamaño muestral razonable o ≤ 3 RCTs con pequeño tamaño muestral.
- 3 - Estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos o SRs de estudios de cohortes; estudios transversales de exactitud diagnóstica.
- 4 - estudios retrospectivos de casos y controles o SRs de estudios de casos y controles, análisis de series temporales.
- 5 - Series de casos; estudios de antes/después sin grupo control, encuestas transversales.
- 6 - Opinión de expertos.

Fuerza de la recomendación:

- 1 - Intervención fuertemente recomendada para todos los pacientes.
- 2 - Intervención recomendada.
- 3 - Intervención a ser considerada, pero con incertidumbre acerca de su impacto.
- 4 - Intervención no recomendada.
- 5 - Intervención fuertemente no recomendada.

b) Guía canadiense 2016.

La calidad de la evidencia y las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo al sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Schünemann H, Brozek J, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2 [updated March 2009]. The GRADE Working Group; 2009).

Tabla 1 Evaluación de la calidad de la evidencia para cada variable. Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si ^a	Aumentar si ^a
Alta	ECA	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2) Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación fuerte ^b , sin factores de confusión, consistente y directa (+1) Asociación muy fuerte ^c , sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1)
Moderada		Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Baja	Estudio observacional		
Muy baja			

ECA: ensayo clínico aleatorizado.
^a1: subir o bajar 1 nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir o bajar 2 niveles (p. ej., de alto a bajo);
^bUn riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 ($< 0,5$), basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
^cUn riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 ($< 0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.
 Fuente: Guyatt et al¹.

Tabla 2 Fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Hay la necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: Guyatt et al¹.

Tabla 3 Metodología de evaluación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group)

- **Definición de las variables de resultado** (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas y definidas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes)
- **Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9.** A las variables clave para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no clave) de 4 a 6 y para las variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado
- **Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave.** Para la evaluación de la evidencia se han tenido en cuenta las RS y los informes disponibles elaborados por la USPSTF y la CTF. Asimismo se han diseñado búsquedas para identificar las RS, los ECA y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ECA (y las RS de ECA) tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales (y las RS de estudios observacionales) baja. Los diversos aspectos descritos en la tabla 1 pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia. Las tablas de evidencia se han elaborado con la herramienta GRADE profile (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>).
- **Evaluación de la calidad global de la evidencia.** La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global
- **Asignación de la fuerza de la recomendación.** El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles, y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Las recomendaciones se han valorado desde la perspectiva individual y desde la perspectiva poblacional. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. Algunas personas le darán mucho valor a los beneficios del cribado (disminución de la mortalidad), pero otras querrán evitar los riesgos del sobrediagnóstico y sobretratamiento, y los posibles perjuicios sobre su calidad de vida. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

ECA: ensayo clínico aleatorizado; CTF: Canadian Task Force; RS: revisiones sistemáticas; USPSTF: United States Preventive Task Force. Fuente: Guyatt et al¹.

Mediante este sistema se establecen 4 grados de evidencia: elevada, moderada, baja o muy baja basados en cuan probablemente la investigación futura pueda cambiar la confianza en la estimación del efecto (Appendix 2, disponible en www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.151125/-/DC1).

Anexo 3 – Declaración de conflicto de interés

¿Posee Ud. algún interés financiero o de otra naturaleza en el tema a tratar, que pueda constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente? (marque con una x lo que corresponda)

SÍ NO

Si su respuesta fue Sí, por favor complete los detalles en la siguiente tabla.

Tipo de interés (patente, acciones, asociación, remuneración)	Nombre de la entidad comercial	¿Le pertenece a usted?	¿Interés actual? (o año de cese del interés)

¿Existe alguna otra circunstancia que pudiera afectar su objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia?

Declaro que la información expuesta es correcta y que no estoy en conocimiento de ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informar cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si el mismo se produjera durante las actividades del presente trabajo.

FIRMA

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/02/2016. Globocan 2012.
2. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. IV Atlas de Incidencia del Cáncer en Uruguay: 2007–2011. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2014.
3. Barrios E, Musetti C, Alonso R, Garau M. V Atlas de Mortalidad por Cáncer: 2009–2013. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2015.
4. Tamizaje del Cáncer Colo-rectal en las Américas. Situación y Retos. OPS, OMS; 2016. Disponible en : <http://www.paho.org>.
5. Tendencias de la mortalidad por cáncer en Uruguay 1990–2012. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Disponible en: http://www.comision-cancer.org.uy/uc_216_1.html
6. PDQ® sobre los exámenes de detección y la prevención. PDQ Prevención del cáncer colo-rectal. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualizado en 2016. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/prevencion-colorrectal-pdq>. Acceso: octubre 2016.
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919–932
8. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385–398
9. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(12):1272.
10. Rozen P, Levi Z, Hazazi R et al. Completar autores . Identification of colorectal adenomas by quantitative immunochemical faecal occult blood screening test depends on adenoma characteristics, development threshold used and number of test performed. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:906–917 –
11. Amersi F, Agustin M, Clifford Y. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk and Health Factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18(3):133–140
12. SEER Stat Fact Sheet; colon and rectum. National Cancer Institute. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
13. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, and Forman D. Global cancer transitions according to Human Development Index (2008–2030): a population based study. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):790–801
14. Bosman FT, Hamilton SR, and Lambert R. Colo-rectal Cancer, Chapter 5.5, in World Cancer Report 2014. Ed. Stewart BW and Wild C, IARC, 2014.
15. Barrios E, Vassallo JA, Alonso R, Garau M, Musetti C. III Atlas de Incidencia de cáncer en el Uruguay: 2002–2006. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.
16. Esandi ME, Ortiz Z, Chapman E, Dieguez MG, Mejía R, Bernztein R. Production and quality of clinical practice guidelines in Argentina (1994–2004): a cross-sectional study. *Implementation Science*: IS. 2008;3:43. doi:10.1186/1748–5908–3–43.
17. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182:E839–842; doi:10.1503/cmaj.090449
18. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). Luxembourg: Publications Office of the European Union 2010–LX, 386pp. ISBN 978–92–79–16574–0 (Electronic Version).
19. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N et al. *Endoscopy* 2013; 45(1):51–9.
20. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2016; 1–9.
21. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(9):846–51.
22. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029–36.
23. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyne DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036–40.
24. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106–14.
25. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1365–71.
26. Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K, Yao K, Zhou L, Wang L, Qiu P, Deng Y, Zhang S. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):51–8.
27. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624–33.

28. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD; PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345-57.

29. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C; SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Sep 7;103(17):1310-22.

30. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M, for the Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group for the Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group. Risk of colorectal cancer seven years after exible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338(b1846).

31. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1603-7.

32. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know *Gut* 2015;64:1327-1337).

33. Adams EC, Layman KM. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding. *Ann Clin Lab Sci.* 1974 Sep-Oct;4(5):343-349.

34. Chiang TH, Chuang SL, Chen SL, Chiu HM, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, Chou CK, Lee YC, Wu MS, Chen HH. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1317-26.

35. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP; Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jun 6;104(11):810-4.

36. Mandel JS, Church TR, Ederer F et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-437

37. Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;18(4):427-33.

38. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001216.

39. Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R, Bidwell S. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *New Zealand Medical Journal* 2007; 120: U2629.

40. Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br J Cancer* 2003; 89: 23 - 28

41. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T, Yoshida Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer.* 1995 May 16;61(4):465-9.

42. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, Chiba R, Aisawa T, Munakata A. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemocult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep.* 2000 Jul-Aug;7(4):815-9.

43. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS, Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: A randomized controlled trial. *Prev Med.* 2013 Nov;57(5):671-8.

44. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen.* 2005;12(2):83-8.

45. Hoffman RM, Steel S, Yee EF, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med.* 2010 May-Jun;50(5-6):297-9.

46. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):82-90.

47. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, van der Togt AC, Habbema JD, Kuipers EJ. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 2010 Jan;59(1):62-8.

48. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, Maoz E, Niv Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer.* 2011 May 15;128(10):2415-24.

49. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 4;149(9):638-58.

50. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol.* 2012 Mar;26(3):131-47.

51. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2014;160(3):171-35.

52. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576–94.

53. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, Schulman J. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):880–6.

54. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, Ransohoff DF. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):849–57.

55. van Rossum L G M, van Rijn A F, Verbeek A L M, van Roon Aan Oijen M G H, Laheij R J F, Fockens P, Jansen J B M J, Adang E M M, Dekker E. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int. J. Cancer*. 2011;128: 1908–1917.

56. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen A, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 ; 24(4): 439–449.

57. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen A, Brenner H. Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening. *Am J Epidemiol* 2011;33:88–100.

58. Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin J C, Costamagna G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 2011;43:780–789.

59. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H, van der Togt AC, Habbema JD, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut*. 2013;62(3):409–15.

60. Brenner H, Werner S. Selecting a cut-off for Colorectal Cancer Screening with Fecal Immunochemical Test. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017;8,e111.

61. Hol L, Wilschut JA, van BM, van Vuuren AJ, van d, V, Reijerink JC, van der Togt AC, Kuipers EJ, Habbema JD & van Leerdam ME. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels, *Br. J. Cancer*, 2009;100 (7):1103–1110.

62. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen J B, Van Leerdam M E, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers E J, Habbema J D F, Van Ballegooijen M. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011;141:1648–55.

63. Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol* 2010;105:682–90.

64. de Wijkerslooth TR1, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1570–8.

65. Cha JM, Lee JI, Joo KR, Shin HP, Jeun JW, Lim JU. Use of a low cut-off value for the fecal immunochemical test enables better detection of proximal neoplasia. *Dig Dis Sci* 2013;58:3256–62.

66. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:171.

67. Fenocchi E, Martínez L, Tolve J, Montano D, Rondán M, Parra-Blanco A, Eishi Y. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev*. 2006 Oct;15(5):384–90.

68. Fenocchi E, Gaggero P, Rondán M, Alvarenga J, Sobrino-Cossio S, Lambert N, Eishi Y. Usefulness of the fecal immunochemical test in the detection of advanced adenomas in subjects at average risk for colorectal cancer. *Endoscopia*. 2015;27(2):64–68.