



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació de la qualitat del programa de cribratge de càncer colorectal de L'Hospitalet de Llobregat

Gemma Binefa i Rodríguez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat en Medicina
Universitat de Barcelona

**AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DEL PROGRAMA DE
CRIBRATGE DE CÀNCER COLORECTAL DE
L'HOSPITALET DE LLOBREGAT**



Tesi Doctoral
Gemma Binefa i Rodríguez

Barcelona 2016



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DEL PROGRAMA DE
CRIBRATGE DE CÀNCER COLORECTAL DE
L'HOSPITALET DE LLOBREGAT**

Tesi presentada per

Gemma Binefa i Rodríguez

Per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Esteve Fernández Muñoz

Programa de doctorat en Medicina

Universitat de Barcelona

2016



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



ICO
Institut Català d'Oncologia

IDIBELL 
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge



*“Una mare és tot l’univers,
i la seva veu un mar que et bressola.
La tonada que et cantava
la duràs per sempre al cor i a la memòria.”*

AGRAÏMENTS

Us seré del tot sincera i potser no políticament correcte (però quan ho estat jo?) i us diré que mai havia tingut el cuquet que possiblement molts predocs i futurs doctorands tenen per elaborar la tesi doctoral. Crec que hi ha diversos motius i el principal és que al llarg de la meua vida professional, primer en la meua etapa formativa com metge resident i després com adjunta especialista, no m'he creuat amb persones que m'inculquessin un mínim interès cap al món de la investigació. Això, lligat a que he vist en primera persona com companys de feina i grans amics han patit durant anys (alguns moolts anys) els efectes de l'estrés relacionat amb tot el procés de preparació i execució de la tesi, em va fer defugir bastant d'iniciar-lo jo mateixa.

No va ser fins temps després d'incorporar-me a l'Institut Català d'Oncologia, que l'Esteve Fernández, el meu director de tesi, veí de despatx (i de barri durant anys) i per sobre de tot col·lega, em va fer veure que tot el que havia estat fent en el programa de cribratge de càncer colorectal era recerca aplicada a diferents camps de l'epidemiologia, gestió i salut pública. Així que, ja amb una edat i amb una feina estable, em vaig plantejar que perquè no, i segurament vaig pecar d'ingènua al pensar que tota l'experiència dels anys que portava treballant em servirien i en un tres i no res tindria la meua tesi. Que equivocada estava.....Potser perquè els anys ja em comencen a pesar, perquè he hagut de compaginar la gestió del programa de cribratge amb l'elaboració de la tesi, i perquè he tingut qüestions personals difícils de superar, ha fet que tot plegat se m'hagi fet més llarg i dur del que em pensava. Durant aquest llarg camí m'he trobat amb molts entrebancs que he pogut sobrepassar gràcies als vianants que s'han aturat a ajudar-me. Per la meua manera de ser, i per les circumstàncies que suposo que m'han envoltat, per mi ha estat molt important rebre dels companys, amics i família un somriure, una abraçada, una mirada còmplice, o una espatlla on recolzar-me.

En primer lloc, per tant, vull agrair a tota la meua família, de sang i política per la pinya que hem fet i per suportar junts tots els moments difícils. Ja ho vaig dir un cop i ho repetiré els que faci falta....els amics s'escullen però la família no. Jo he tingut la sort de tenir-vos i si em donessin a escollir no podria seleccionar a ningú millor que vosaltres. Pare, t'estimo. Mare, t'estimo i et trobo molt a faltar; m'hagués encantat que haguessis viscut aquest moment i tants d'altres que t'has perdut. Pare i mare, sempre us heu sacrificat per nosaltres i potser no us ho hem agrait prou. Sou uns pares excepcionals, ens heu ensenyat que tot esforç té la seva recompensa i que ser generós és donar sense esperar rebre res a canvi. Esther i Hèctor, us estimo, sou els millors germans del món. Tiets, cosins, cunyats, nebots, sogres.....us estimo. I Manel, t'estimo, t'estimo i t'estimo! Gràcies per estar al meu costat, per donar-me tants bons consells (tot i que de vegades m'ha costat admetre que tenies raó) i per recolzar-me sempre. Segurament aquesta tesi no hagués estat possible sense la teua insistència ni la teua comprensió. He abandonat el fet de compartir hores i dies amb tu per estar davant l'ordinador. Espero poder-ho compensar.

Gràcies als amics que m'han acompanyat en tot el procés i m'han fet sortir a distreure'm de tant en tant. "Xafi" (Anna), tu la primera; de fet, si no haguéssim coincidit en aquella famosa reunió de docència del Màster de Salut Pública, jo no hagués vingut a l'ICO. El que va començar per una relació professional, va acabant sent una amistat que espero continuï fins

que siguem velles (encara ens queden molt anys!). Gràcies per compartir els teus coneixements dins i fora de l'ICO, però sobretot gràcies per formar part de la meua vida i de tenir-te com amiga. A la resta, Cris, Ana, Rafa, "Campanilla", Santi, David, Manel ...gràcies per tots els moments compartits.

També agrair a la Sílvia (qui es va creuar en la meua vida fa més de 25 anys a Canterbury) la seva amistat encara que sento que l'he "abandonat" en el darrer any. Hem viscut moments fantàstics i molt divertits, però també de durs i difícils amb el càncer colorectal com a nexa comú.

Agrair a totes les persones que formen o han format part de la Unitat de Cribratge de Càncer Colorectal, ja que cadascuna d'elles ha posat el seu granet de sorra en aquesta tesi. Però especialment vull agrair a tres persones que han format part des de l'inici d'aquest projecte i que m'han acompanyat sempre malgrat, les adversitats professionals i personals. Em refereixo a les *Chicas ICO*, l'Olga, la Nati i la Virtu. Gràcies per dir sempre el que penseu, per treballar amb tanta dedicació, per tenir tanta paciència....i pel vostre bon humor. Però sobretot gràcies per donar-me ànims i forces, quan en moltes ocasions hauria d'haver estat jo qui us animés. Sense vosaltres res hagués estat el mateix. Olga, m'has escoltat i ajudat de manera incondicional sempre que ho he necessitat, m'has donat tants bons consells com els del Manel, m'has donat el teu somriure cada matí i el teu optimisme davant la vida.... gràcies per ser la meua AMIGA.

Gràcies als *Bostonians*, als grups de *Food and Feina*, *Parchís* i *INDICO* pels moments d'esbarjo que m'heu donat. En ocasions m'he sentit com si estiguéssim fent teràpia, parlant de les coses que ens enerven, donant-nos consells ells uns als altres i veient que potser podem canviar el món. Ja, ja, ja que innocents!! Això sí, com a mínim no he hagut de pagar una morterada per la "teràpia grupal" i convidant a un cafetó n'he tingut prou. Adrià, vam començar plegats aquesta etapa; has estat com el meu germà petit (de fet em recordes molt a ell); la teua maduresa malgrat la teua joventut m'ha sorprès i m'has fet tocar de peus a terra en moltes ocasions. David, moltes gràcies per ajudar-me en els temes formals de la tesi i per aguantar els meus rotllos a primera hora del matí de camí a l'ICO. Per cert, ensenyar-te per on es fan les colonos va ser l'experiència més divertida dels darrers anys.

També a tots els companys del programa de Prevenció i Control del Càncer. Han estat moltes les persones que han passat pel nostre servei i a totes guardo un especial record. Però no puc deixar de mencionar a la Marcela qui, a part d'ajudar-me en temes tècnics en la tesi, m'ha donat el seu afecte durant tots aquests anys. I que dir de la Mercè Margalef? Ella ha estat pendent sempre de mi, i m'ha escoltat quan ho necessitava, hem compartit molts secrets i molts cafès amb ensaïmades. A les dues mil petons.

Gràcies també als companys de la resta d'oficines de cribratge de càncer colorectal i a tots els professionals que directa o indirectament han format part d'aquest projecte (atenció primària, unitats d'endoscòpia, farmacèutics, proveïdors...).

Una menció especial a la Direcció de l'ICO qui en un moment va creure en mi i em va deixar les regnes del Programa de cribratge de càncer colorectal. Gràcies per la confiança.

Com no, agrair a totes les persones que han col·laborat en els estudis que han culminat en els articles que forment part de la tesi. Especial menció a la Montse Garcia qui ha tirat endavant projectes que de segur s'haguessin quedat tancats al calaix, a la Núria Milà, qui per sort és tan minuciosa i perfeccionista com jo mateixa, i al Francisco Rodríguez-Moranta, el meu digestòleg de confiança (tot i que cada vegada més epidemiòleg) el qual m'ha donat resposta sempre que ho he necessitat a tots els dubtes clínics.

I de nou, gràcies Esteve per insistir en tirar endavant el projecte, tot i les meves negatives de ser becaria amb 40 anys. Gràcies de veritat per la teva ajuda i suport tant en els temes laborals com en els personals. A part d'adquirir nous coneixements sobre el càncer colorectal, a aprendre com utilitzar el Mendeley, a elaborar un índex mitjançant taules de continguts i aprendre molt sobre d'altres temes, he après que les persones humils, com tu, les que transmetent amb entusiasme tot el que fan, com tu, i les que gaudeixen de la professió, com tu, són més felices i són un clar exemple a seguir.

A tots, moltes gràcies per aguantar-me aquests anys i per fer que aquest dia sigui una realitat.

Gemma

ÍNDEX

Agraïments.....	v
Resum.....	xiii
1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. Anatomia colorectal.....	3
1.2. Etiopatogènia dels pòlips i del càncer colorectal.....	3
1.2.1. Vies de carcinogènesi.....	5
1.2.2. Factors pronòstics del càncer colorectal.....	6
1.2.3. Síntomes i signes del càncer colorectal.....	7
1.3. Epidemiologia.....	8
1.3.1. Incidència.....	8
1.3.2. Mortalitat.....	9
1.3.3. Supervivència.....	10
1.4. Factors de risc.....	10
1.4.1. Edat.....	10
1.4.2. Sexe.....	10
1.4.3. Antecedents personals i familiars.....	11
1.4.4. Formes hereditàries.....	11
1.4.5. Malaltia inflamatòria intestinal.....	12
1.4.6. Diabetis.....	12
1.4.7. Dieta.....	12
1.4.8. Tabac.....	13
1.4.9. Alcohol.....	14
1.4.10. Obesitat , síndrome metabòlica i sedentarisme.....	14
1.4.11. Patologia biliar.....	15
1.4.12. Infeccions.....	15
1.4.13. Altres factors de risc.....	15
1.5. Factors protectors.....	15
1.5.1. Fibra.....	16
1.5.2. Vitamina D i calci.....	16
1.5.3. Folat.....	16
1.5.4. Exercici físic.....	17

1.5.5. Fàrmacs: quimioprevenció	17
1.6. Prevenció del càncer colorectal	18
1.6.1. Prevenció primària.....	18
1.6.2. Prevenció secundària.....	19
1.7. Programes poblacionals de detecció precoç de càncer colorectal	26
1.7.1. Població diana.....	27
1.7.2. Test de cribratge i periodicitat.....	27
1.7.3. Test diagnòstic	28
1.8. Qualitat dels programes de cribratge	29
1.9. Justificació	34
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	37
3. METODOLOGIA.....	41
3.1. Material i mètodes	43
3.1.1. Població diana.....	43
3.1.2. Criteris d'exclusió permanents	43
3.1.3. Criteris d'exclusió temporals	43
3.1.4. Població elegible.....	43
3.1.5. Test de sang oculta en femta.....	44
3.1.6. Colonoscòpia	44
3.1.7. Seguiment.....	45
3.2. Aspectes ètics.....	46
4. ARTICLES	47
4.1. Article 1. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine.....	51
4.2. Article 2. Evaluación de dos estrategias de cribado de cáncer colorrectal: test inmunológico versus test bioquímico. Cataluña, 2008-2010.....	77
4.3. Article 3. Fecal hemoglobin concentration as a measure of risk to tailor colorectal cancer screening: are we there yet?	89
4.4. Article 4. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test.....	99
4.5. Article 5. Surveillance colonoscopies in a Spanish colorectal cancer screening programme: appropriateness or not appropriateness that is the question.....	111
4.6. Article 6. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five rounds (2000–2012).....	125
5. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS ARTICLES	137
5.1. Participació	139

5.1.1. Càlcul i obtenció de dades	139
5.1.2. Resultats globals, per sexe i grups d'edat.....	139
5.1.3. Barreres i facilitadors.....	140
5.2. Test de sang oculta en femta	142
5.2.1. Participació	142
5.2.2. Tests no analitzables.....	142
5.2.3. Positivitat	142
5.2.4. Taxes de detecció	143
5.2.5. Falsos positius i falsos negatius	143
5.3. Colonoscòpia	144
5.3.1. Acceptació	144
5.3.2. Preparació: neteja intestinal.....	145
5.3.3. Intubació cecal.....	145
5.3.4. Taxes de detecció	146
5.3.5. Complicacions.....	147
5.3.6. Seguiment.....	148
6. CONCLUSIONS.....	151
7. IMPLICACIONS PER A LA SALUT PÚBLICA I LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES....	155
7.1. Implicacions per a la salut pública.....	157
7.2. Línies d'investigació futures	158
8. BIBLIOGRAFIA	159
9. ANNEXOS.....	183
9.1. Carta d'invitació (model de l'any 2011)	185
9.2. Fulletó informatiu (model de l'any 2006)	186
9.3. Carta recordatori (model de l'any 2011).....	188
9.4. Instruccions del test de guaiac	189
9.5. Instruccions del test immunològic	193
9.6. Classificació dels resultats de les colonoscòpies i recomanacions del següent seguiment en funció del resultat.	195
9.7. Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica	197
9.8. Resultats de l'estudi de l'enviament del test de sang oculta en femta per correu postal.....	198
9.9. Certificat Premi Avedis Donabedian.....	199
9.10. Certificat Premi Hinnovar	200

9.11. Material adreçat a professionals sanitaris	201
9.12. Material adreçat a població general	202

LLISTA DE FIGURES

1. Anatomia del còlon i recte i manifestacions clíniques del càncer colorectal segons la seva localització.....	3
2. Tipus de pòlips colorectals segons la fixació a la paret intestinal.....	4
3. Model de progressió del càncer colorectal i alteracions genètiques.....	6
4. Taxes d'incidència i de mortalitat de càncer colorectal estandarditzades per edat a nivell mundial	8
5. Piràmide nutricional acord a la dieta mediterrània	16
6. Test de sang oculta en femta bioquímic (a) i immunològic (b)	23
7. Estudis inclosos en la tesi doctoral.....	35
8. Circuit del Programa de cribratge de càncer colorectal de l'Hospitalet de Llobregat ...	45
9. Dominis de la qualitat de la colonoscòpia.....	148

LLISTA DE TAULES

1. Classificació dels pòlips colorectals	4
2. Criteris d'Amsterdam II i criteris de Bethesda.....	12
3. Criteris clàssics de Wilson i Jungner per a que una malaltia pugui ser cribrada	19
4. Criteris adaptats de Wilson i Jungner per a que una malaltia pugui ser cribrada.....	20
5. Característiques dels programes de cribratge de càncer colorectal a nivell mundial ...	29
6. Principals indicadors de qualitat del Programa de Cribratge de Càncer Colorectal a Catalunya.....	33
7. Factors d'impacte de i posició en quartils de les revistes on s'han publicat els articles de la tesi	49
8. Circuit de lliurament i devolució del test de sang oculta en femta.....	141

RESUM

Introducció: el càncer colorectal (CCR) constitueix un dels càncers més prevalents i incidents a nivell mundial. A Catalunya, el CCR és el càncer més freqüent, si considerem els casos conjuntament en homes i dones, amb 5.903 casos nous/any, i és el segon càncer que més morts produeix.

El CCR és també un dels que més es pot beneficiar de la prevenció, a través d'estratègies aplicables en diferents moments de la història natural de la malaltia. La prevenció secundària o detecció precoç de la malaltia o cribratge té com objectiu detectar la malaltia en estadis inicials i aplicar les mesures terapèutiques necessàries per tal d'impedir o retardar la seva evolució.

La millor manera de dur a terme la detecció precoç del CCR és en el marc de programes organitzats, on es defineixen les principals característiques que ha de tenir i complir el programa. Totes les activitats del procés de cribratge han d'estar planificades, coordinades i avaluades de manera continua, per tal de garantir la qualitat. Els indicadors són l'eina que ens permeten mesurar allò que volem avaluar, de manera fiable; és essencial monitoritzar-los i revisar-los periòdicament.

Objectius: aquesta tesi reuneix els resultats de l'avaluació dels principals indicadors de qualitat del Programa de cribratge de CCR de l'Hospitalet de Llobregat, el qual es va implementar a mode de prova pilot l'any 2000. S'han plantejat 4 objectius específics: 1) comparar els resultats de participació i les taxes de detecció de neoplàsia colorectal amb el test de sang oculta en femta de guaiac (gTSOF) i amb test de sang oculta en femta immunològic (FIT); 2) descriure l'associació entre el resultat quantitatiu del FIT i el tipus de lesió detectada en la colonoscòpia; 3) avaluar els indicadors de qualitat relacionats amb la colonoscòpia; 4) avaluar l'adequació de les colonoscòpies de seguiment segons les recomanacions de les guies; i 5) analitzar els principals indicadors de qualitat del Programa (d'organització, procés i impacte) de les 5 primeres rondes.

Metodologia: per respondre als objectius plantejats s'han realitzat diferents estudis, tots ells en el marc del programa de cribratge de CCR però amb períodes d'estudi diferents. La població diana han estat els homes i dones de 50 a 69 anys residents a l'Hospitalet de Llobregat, sense antecedents personals de CCR, adenomes colorectals o malaltia inflamatòria intestinal i sense antecedents familiars d'alt risc, entre d'altres. S'han utilitzat dos test de cribratge, el gTSOF (bioquímic qualitatiu) i el FIT (immunològic quantitatiu). La prova confirmatòria ha estat la colonoscòpia.

S'han agafat com a valors de referència dels indicadors els establerts en Guia Europea per al control de la Qualitat en el Cribratge de CCR.

Resultats: els resultats dels indicadors avaluats van ser millors pel FIT que pel gTSOF, destacant la clara diferència en les taxes de detecció, sobretot d'adenomes avançats.

Es va trobar una clara associació positiva entre la concentració d'hemoglobina fecal (Hb-f) i la gravetat de la lesió. Les característiques associades a un increment de l'Hb-f van ser la presència de displàsia d'alt grau, la histologia vellosa i una major mida del pòlip.

La taxa d'intubació cecal va ser del 95,6% i la neteja intestinal va ser adequada en el 93,6% dels casos. La taxa de recuperació de pòlips va ser del 86,7%. I la taxa global de complicacions va ser del 10,7 %.

Es va observar una manca d'adequació de les colonoscòpies de seguiment, de manera que només el 24,7% de les colonoscòpies que requerien seguiment es van dur a terme de manera adequada. Com més avançada era la lesió, major va ser el grau d'adequació.

En l'avaluació de les 5 rondes del programa, es va poder observar com la majoria d'indicadors obtenien resultats acceptables, excepte la participació.

Conclusions: el programa de cribratge de CCR ha assolit resultats satisfactoris en la majoria d'indicadors de qualitat. Malgrat la participació no ha arribat al 45% (valor establert en la Guia Europea), ha anat augmentant en cada ronda.

El FIT és un molt bon test de cribratge si el comparem amb el gTSOF. No obstant, encara hi ha marge de millora, sobretot en la sensibilitat. La concentració d'Hb fecal, s'associa amb la severitat de les lesions colorectal detectades mitjançant la colonoscòpia. Aquest fet podria ser d'utilitat en casos de sobresaturació de les unitats d'endoscòpia, prioritzant la realització de les colonoscòpies en funció del resultat del FIT.

Els indicadors relacionats amb la colonoscòpia diagnòstica van obtenir molts bons resultats, assolint l'estàndard en tots ells. No obstant, es relació a les colonoscòpies de seguiment, es va observar una molt baixa adequació a les recomanacions (només el 25%) amb una millora de l'adequació en funció de la gravetat de la lesió.

1. INTRODUCCIÓ

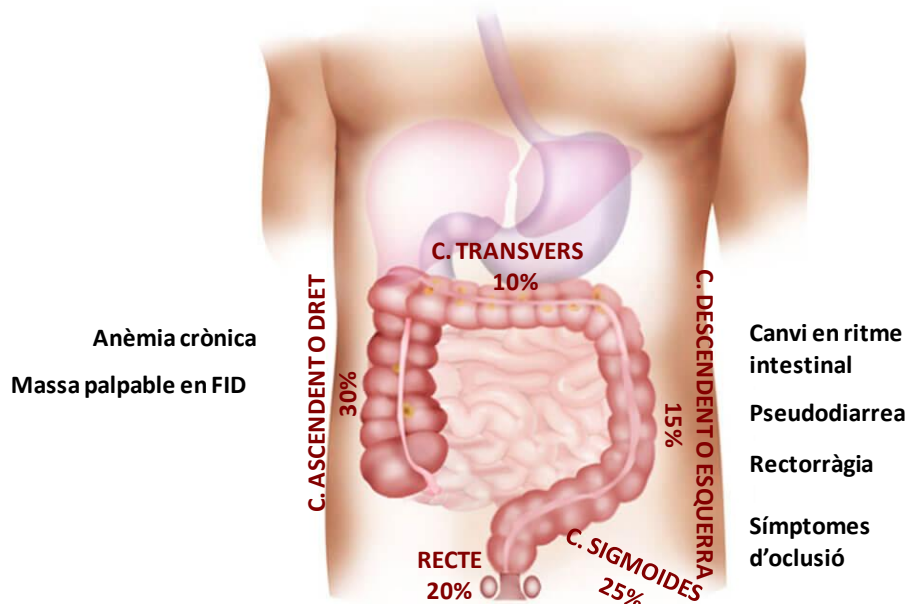
1.1. Anatomia colorectal

El còlon i el recte formen part de l'aparell digestiu, concretament de la part final. El conjunt d'ambdues estructures s'anomena intestí gros o budell gruixut. El còlon s'estén des de l'extrem de l'ili (intestí prim) a través de la vàlvula ileocecal i està format per 4 parts: el còlon ascendent o dret, el còlon transvers, el còlon descendent o esquerra i el còlon sigmoidees o sigma. El sigma s'uneix a l'últim tram de l'intestí gros que és el recte (**Figura 1**).

El còlon té una longitud aproximada de 150 cm (120-200 cm), un quart de la de l'intestí prim. És més ample a nivell del cec (7,5 cm) i més estret en la unió recto sigmoidees (2,5 cm). Les seves funcions principals són les d'emmagatzemar residus, absorbir aigua i ions per mantenir l'equilibri hidroelectrolític i absorbir vitamines (algunes fonamentals per la vida, com la vitamina K)¹.

Tant el còlon com el recte estan constituïts per diferents capes de teixit. La més interna és la mucosa, seguida de la submucosa, a continuació la muscular (gràcies a la seva contracció s'aconsegueix que avanci el contingut del tub digestiu) i la última, la més externa, la serosa, la qual no està present en el recte. En la mucosa existeixen glàndules productores de moc, i és en elles on es desenvolupen més freqüentment els càncers de còlon o recte o colorectal (CCR)^{1,2}.

Figura 1. Anatomia del còlon i recte i manifestacions clíniques del càncer colorectal segons la seva localització



Font: elaboració pròpia a partir d'imatges d'Internet.

1.2. Etiopatogènia dels pòlips i del càncer colorectal

Els pòlips es defineixen com un tumor o creixement localitzat que sorgeix des de la paret fins a la llum intestinal (canal). Segons la superfície de fixació a la paret intestinal poden ser pediculats (amb una tija o coll), sèssils (sense coll i amb una elevació mínima) o plans (sense coll i amb una tant petita elevació que els fa sovint passar desapercebuts) (**Figura 2**)³.

Figura 2. Tipus de pòlips colorectals segons la fixació a la paret intestinal



Font: elaboració pròpia a partir d'imatges d'Internet.

Segons la seva histologia, la qual ens determina la capacitat de malignitat, els pòlips es classifiquen en no neoplàsics i neoplàsics (Taula 1)⁴.

Taula 1. Classificació dels pòlips colorectals	
PÒLIPS NO NEOPLÀSICS	
	• Pòlips Hamartomatosos
	• Pòlips Juvenils
	• Pòlips Hiperplàstics distals
PÒLIPS NEOPLÀSICS	
	• Adenomes
	- Tubulars
	- Tubulovelloso
	- Velloso
	• Pòlips Serrats
	- Pòlips hiperplàstics
	- Adenomes serrats tradicionals
	- Adenomes serrats sèssils
	- Pòlips mixtes

Font: adaptació de "Pólipos colorrectales y poliposis intestinal". En: Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3ª edició. 2011:345-57.

Dins del grup de pòlips no neoplàsics trobem els pòlips hamartomatosos, els juvenils i els hiperplàstics distals (localitzats a recte o sigma) sempre que tinguin una mida inferior a 10 mm i amb un número no superior a 15⁵.

Dins el grup de pòlips neoplàsics ens trobem els adenomes (tradicionals), els quals segons la seva histologia poden ser tubulars, tubulovelloso o velloso, i els pòlips serrats on s'inclouen els pòlips hiperplàstics (excepte els inclosos dins el grup de no neoplàsics), els pòlips o adenomes serrats tradicionals, els pòlips o adenomes sèssils serrats i els pòlips mixtes^{5,6}.

El CCR és una malaltia molt heterogènia. Es produeix per la interacció de factors genètics i ambientals i pot classificar-se segons la importància de cada un d'aquests factors. La major part dels CCRs són esporàdics (70-80%), definits per l'absència d'antecedents familiars de CCR en els que el principal factor de risc és l'edat. Només una petita proporció dels casos correspon a formes hereditàries, ja sigui poliposi adenomatosa familiar (PAF) en menys de l'1%, CCR

hereditari no associat a poliposi o síndrome de Lynch (2-5%) o poliposi associada al gen *MYH* (<1%)^{7,8}. Per últim, s'estima que en un 20-25% adicional de casos pot haver un component hereditari associat, però sense arribar a complir els criteris establerts per les formes hereditàries esmentades prèviament, el que es coneix com CCR familiar^{8,9}.

1.2.1. Vies de carcinogènesi

El CCR es desenvolupa a través d'una acumulació gradual d'alteracions genètiques i epigenètiques, la qual cosa comporta la transformació de la mucosa colònica normal cap a un càncer invasiu. La majoria de CCRs procedeixen d'adenomes (seqüència adenoma-carcinoma) i es considera que el temps de transformació neoplàsica és d'uns 10-15 anys, que és el temps que disposem per detectar-los i eliminar-los abans de la seva transformació a carcinoma infiltrant (**Figura 3**)¹⁰.

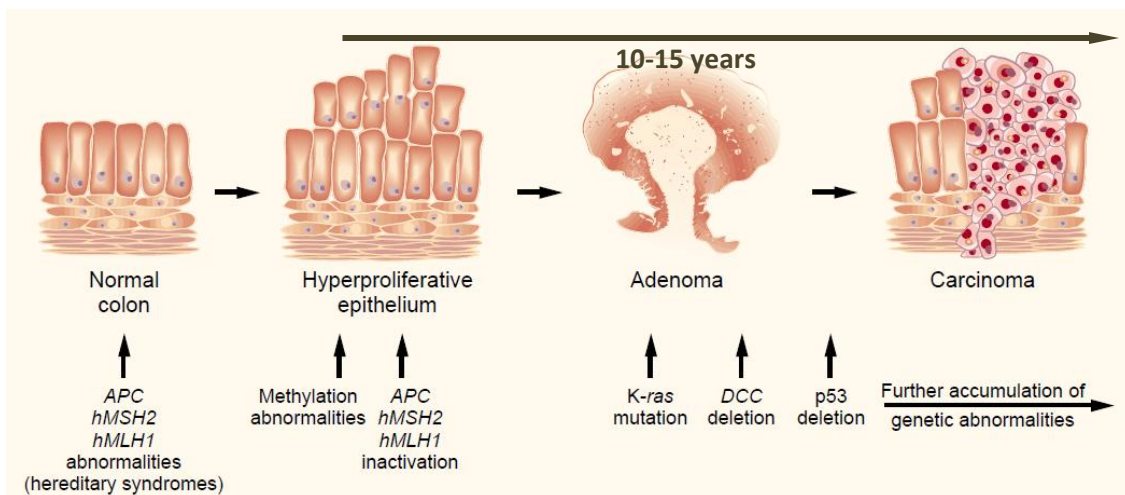
Actualment es considera que el CCR pot sobrevenir seguint 3 vies principals de carcinogènesi. La primera coneguda va ser proposada per Fearon i Vogelstein¹⁰ i s'ha anomenat via supressora o d'instabilitat cromosòmica. Aquesta comporta l'acumulació de mutacions que provoquen l'activació d'oncogens (*KRAS*) i la inactivació de gens supressors (*DCC*, *APC*, *SMAD4*, *TP53*). L'acumulació d'aquestes alteracions moleculars, independentment de l'ordre en què s'han adquirit, és la responsable de la transformació neoplàsica¹¹.

Un segon mecanisme és la via mutadora o d'instabilitat de microsatèl·lits, implicada en la Síndrome de Lynch i en el 15-20% del CCR esporàdic. Consisteix en l'acumulació d'errors durant la replicació de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) com a conseqüència de la presència de mutacions en gens responsables de la seva reparació (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1* i *Exo1*)¹². Aquests errors s'acumulen de forma predominant en fragments repetitius de l'ADN (microsatèl·lits) repartits al llarg de tot el genoma, la qual cosa comporta l'aparició de mutacions en diversos gens diana. Els tumors de la via mutadora es caracteritzen per presentar-se més freqüentment en dones d'edat avançada i per tenir una localització proximal a l'angle esplènic. Histològicament es caracteritzen per un augment de la infiltració limfocitària (*Crohn like*) i per ser tumors mucinosos i mal diferenciats¹³.

Finalment, una tercera via de carcinogènesi ha estat més recentment identificada en el camp de l'epigenètica, l'anomenada hipermetilació aberrant, mecanisme per silenciar la funció gènica. La metilació de dinucleòtids a la regió del promotor de múltiples gens ha estat anomenada *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP). Constitueix un 15-20% del CCR esporàdic. Es considera que un tumor és CIMP positiu si té metilats almenys 3 d'aquests marcadors: *CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3* i *SOCS1*¹⁴. Els tumors de la via metiladora es caracteritzen per presentar-se amb major freqüència en dones, gent gran, localització preferent en còlon dret i no beneficiar-se del tractament amb 5-fluorouracil. Histològicament són tumors poc diferenciats, amb diferenciació mucinosa o en anell de segell i són portadors de mutacions en *BRAF*. Les seves lesions precursors són els adenomes serrats sèssils¹⁵.

El millor coneixement de les vies de carcinogènesi ha permès desenvolupar marcadors diagnòstics i pronòstics així com investigar noves dianes terapèutiques i factors predictors de resposta als tractaments oncològics.

Figura 3. Model de progressió del càncer colorectal i alteracions genètiques



Font: Adaptació de N Engl J Med. 1995; 332:861-7.

1.2.2. Factors pronòstics del càncer colorectal

El pronòstic dels pacients amb CCR depèn fonamentalment de la profunditat de l'afectació transmural, de l'extensió ganglionar i l'afectació d'altres òrgans. Altres factors a tenir en compte pel pronòstic són el sexe, l'edat en el moment del diagnòstic, la localització del càncer, la seva histologia i la presència de certes alteracions genètiques¹⁶⁻¹⁸.

L'extensió a través de la paret intestinal i als òrgans veïns es classifica d'acord al sistema TNM, representant la T les capes afectades pel tumor, la N els ganglis i la M la presència o no de metàstasi a distància. La combinació de la T, la N i l'M dona el que anomenem estadiatge, sent l'I el de millor pronòstic (menor afectació tissular sense afectació ganglionar), fins el IV que representa el de pitjor pronòstic per la presència de metàstasi a distància.

Les vies de disseminació més freqüents del CCR són:

- 1) Limfàtica: habitualment segueix un ordre anatòmic ascendent a través dels ganglis que acompanyen els vasos còlics. Al voltant del 40% dels casos presenten afecció ganglionar en el moment del diagnòstic.
- 2) Hematògena: passa a través dels vasos de la paret colorectal i, mitjançant el drenatge venós portal, al fetge, que és l'òrgan més freqüentment afectat per metàstasi en el CCR. Els tumors del terç inferior del recte drenen a la cava inferior, per la qual cosa poden causar metàstasi pulmonars, òssies, cerebrals, etc., en absència de metàstasi hepàtiques.
- 3) Per contigüitat: pot determinar invasió i/o fistulització d'òrgans veïns com nanses intestinals, bufeta urinària, vagina, etc;
- 4) Peritoneal: poc freqüent però de fatal pronòstic.

Més del 95% dels CCRs són adenocarcinomes, amb presència d'estructures glandulars més o menys diferenciades que produeixen diferents quantitats de moc (capa mucosa de la part intestinal). Els tumors indiferenciats (20% dels adenocarcinomes de còlon) presenten una

menor diferenciació glandular i tenen pitjor pronòstic que els ben diferenciats. La presència de cèl·lules en «anell de segell», caracteritzades per vacuoles de mucina que desplacen el nucli, és típica de la síndrome de Lynch, de les formes associades a la colitis ulcerosa (CU) i del CCR d'individus joves. El carcinoma de cèl·lules escamoses és el tumor més freqüent de la unió anorectal (80%) i es caracteritza per la seva extensió local i ganglionar.

1.2.3. Síntomes i signes del càncer colorectal

L'edat de presentació habitual del CCR esporàdic es situa entre la sisena i la vuitena dècades de la vida, a diferència de les formes hereditàries en les que el diagnòstic sol ser abans dels 50 anys. Excepte en els casos de CCR que es desenvolupen per la via mutadora, en què la carcinogènesi està accelerada, el CCR és un tumor de creixement lent que no acostuma a donar símptomes o signes fins fases avançades, amb la qual cosa el diagnòstic es sol fer quan ja està avançat i per tant és de pitjor pronòstic. Atès el seu creixement lent, és molt important establir mesures de detecció precoç per poder-lo diagnosticar i tractar al més aviat possible, millorant així la supervivència i qualitat de vida dels pacients.

Aproximadament el 30% dels CCRs es localitzen en el còlon dret, 10% en el còlon transvers, 15% en l'esquerra, 25% en sigma, i 20% en el recte. Al llarg dels darrers 20 anys, els estudis epidemiològics han demostrat que la raó proximal/distal ha anat augmentant; una possible explicació a aquest canvi seria la implementació dels programes de cribratge, la majoria basats en l'ús de test de sang oculta en femta (TSOF) els quals detectarien en menor proporció sagnats de colon proximal¹⁹.

La forma de presentació del CCR depèn, en gran mesura, de la localització del tumor. Així, els tumors del còlon esquerre es manifesten, en general, en forma de rectorràgia, canvis en el ritme deposicional (restrenyiment o falsa diarrea), condicionats per la reducció de la llum del còlon. En canvi, els tumors del còlon dret acostumen a causar hemorràgia oculta i els símptomes referits pel pacient són els atribuïbles a l'anèmia crònica secundària. Els càncers en estadis avançats poden produir dolor abdominal inespecífic o la presència d'una massa palpable, normalment a nivell de fossa ilíaca dreta (**Figura 1**).

El càncer de recte pot manifestar-se per una síndrome anorectal, amb urgència rectal, tenesme i diarrea amb moc i sang. No és infreqüent, en aquest context, l'emissió d'excrements en forma de cinta.

Quan el tumor envaeix òrgans veïns, el pacient pot presentar símptomes urinaris, com hematúria i poliúria, o fins i tot pneumatúria, i infeccions urinàries recidivants per la presència d'una fístula rectovesical. Així mateix, pot existir invasió de la vagina, amb emissió d'excrements a través d'aquesta.

A més dels símptomes locals, el CCR causa sovint símptomes generals, com astènia, anorèxia, pèrdua de pes o febre, i també símptomes relacionats amb la presència de metàstasi a distància, que dependran de l'òrgan afectat.

Tots aquests símptomes o signes no són específics del CCR sinó que són comuns en altres entitats clíniques amb les que s'ha d'establir un diagnòstic diferencial, com la malaltia inflamatòria intestinal (MII), angiodisplàsies, diverticulitis, colitis actínica, isquèmica o

infecciosa, i tuberculosi intestinal. La principal prova diagnòstica és la colonoscòpia, la qual ens permetrà confirmar el diagnòstic de qualsevol d'aquestes patologies, ja sigui a través de la visió macroscòpica o mitjançant la presa de biòpsies i posterior anàlisi microscòpic; en algunes ocasions podrà ser terapèutica, a l'extirpar els pòlips mitjançant polipectomies.

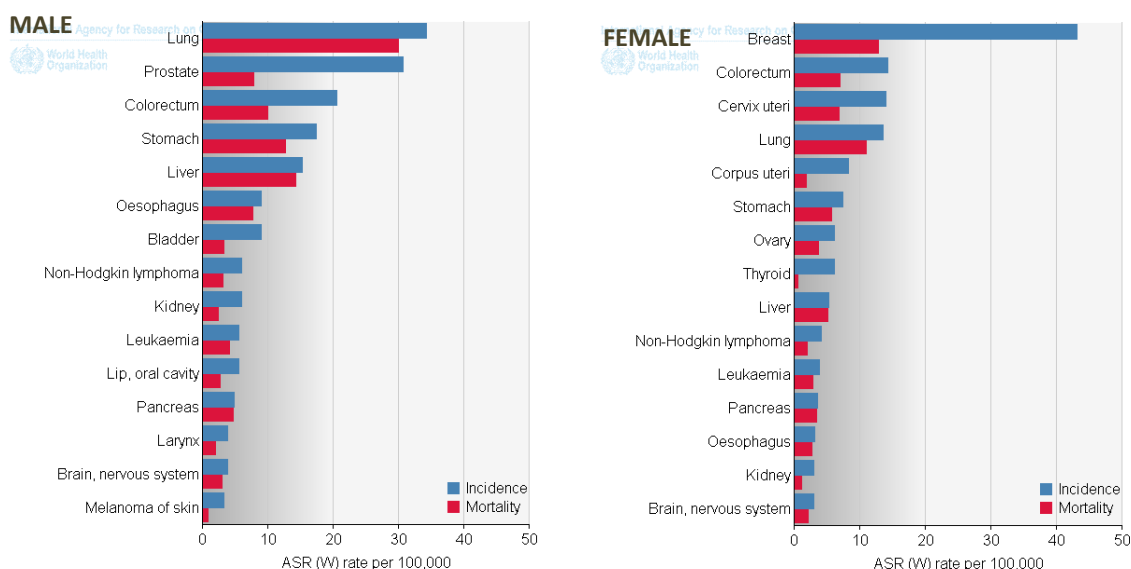
El tractament del CCR variarà molt en funció de l'estadiatge en el moment del diagnòstic. De manera molt general direm que la cirurgia és el principal tractament i que en cas d'afectació ganglionar s'administra quimioteràpia adjuvant. En el càncer rectal, la quimioradioteràpia dona molts bons resultats, administrada tant abans com després de la cirurgia.

1.3. Epidemiologia

1.3.1. Incidència

El CCR constitueix un dels càncers més prevalents i incidents a nivell mundial, juntament amb el de mama, pròstata i pulmó. Al voltant de 1.360.000 persones són diagnosticades de CCR anualment a tot el món. És el tercer càncer més freqüent en els homes (10% del total) i el segon en dones (Figura 4)^{20,21}.

Figura 4. Taxes d'incidència i de mortalitat de càncer colorectal estandarditzades per edat a nivell mundial



Font: GLOBOCAN 2012 v1.0.

Existeix una gran variació geogràfica en la incidència de CCR a nivell mundial, de manera que els països amb taxes més altes poden arribar a valors 10 vegades superior als països amb menor incidència. Gairebé el 55% dels casos de CCR es diagnostiquen en països desenvolupats. Entre els països amb més elevada incidència es troben Austràlia i Nova Zelanda (taxa d'incidència estandarditzada per edat de 44,8 per 100.000 en homes i 32,2 per 100.000 en dones); els països de l'Àfrica Occidental són els que presenten les taxes més baixes (4,5 per 100.000 en homes i 3,8 per 100.000 en dones)^{20,21}.

A Europa, el CCR és el tercer càncer més comú amb 447.136 nous casos anualment (taxa estandarditzada per edat de 29,5 per 100.000)^{20,22}.

Els països europeus amb major taxa d'incidència de CCR en homes són Eslovàquia, Hongria i República Txeca, tots amb resultats superiors a 50 casos per cada 100.000. En les dones, les taxes més altes (>30 casos per cada 100.000) es troben a Noruega, Dinamarca i Països Baixos^{20,22}.

Espanya es posiciona una mica per sobre de la mitjana europea (33,1 casos per 100.000)^{22,23}. Hi ha una marcada variació geogràfica, sent Catalunya la comunitat que registra la major incidència de CCR amb una taxa ajustada per sobre de la mitjana europea en els homes^{24,25}. A Catalunya, el CCR en els homes ocupa la tercera posició, després del càncer de pròstata i el de pulmó i en les dones es troba en la segona posició després del de mama. No obstant, si considerem els casos conjuntament d'ambdós sexes, el CCR és el càncer més freqüent, amb 5.903 casos nous/any.

1.3.2. Mortalitat

Cada any moren 694.000 persones al món per CCR, sent un dels càncers que més morts ocasiona²⁰.

Les diferències de taxes de mortalitat arriben fins a 6 vegades en homes i 4 en dones. En el centre i est d'Europa es troben les taxes més altes de mortalitat i les més baixes a l'Àfrica Occidental.

Malgrat Japó és un dels països amb la taxa d'incidència més elevada, les seves taxes de mortalitat es troben per sota de les europees^{20,21}. Això és degut, en part, a l'efecte del programa de cribratge implementat des de l'any 1992, un dels primers a nivell mundial juntament amb el d'Israel²⁶.

A Europa, el CCR és una de les principals causes de mort per càncer. S'estima que es produeixen 214.866 morts per CCR cada any (taxa estandarditzada per edat de 12,5 per 100.000)^{20,22}.

A Espanya, a l'igual que a Catalunya, el CCR és el segon càncer que produeix més morts tenint en compte ambdós sexes, amb 14.700 i 2.400 morts anuals respectivament. Les estimacions realitzades pels propers anys, mostren un patró amb un augment de la mortalitat en homes i una estabilització en dones²⁷.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS), basant-se en les taxes d'incidència i mortalitat actuals, i en els canvis demogràfics projectats a la població mundial per a les pròximes dècades, estima que per a l'any 2030 es podria arribar a un augment del 77% en el nombre de nous diagnòstics de CCR i del 80% en les morts per CCR^{28,29}. La major part de la incidència i mortalitat addicional passaria a les regions menys desenvolupades del món. Aquesta estimació podria ser més gran si els països en vies de desenvolupament continuen amb un estil de vida cada vegada més occidentalitzat³⁰. Les projeccions realitzades per Ribes *et al.*²⁵ per al 2020, van en la mateixa direcció que les de l'OMS, de manera que es descriu una tendència creixent en la incidència de CCR en els homes i una estabilització en les dones. L'increment previst de

CCR entre els homes majors de 65 anys és del 56% i entre homes de 35 a 64 anys del 30%. En les dones, el creixement es situa en el 20% i 13%, entre les >64 i les d'entre 35-64, respectivament.

1.3.3. Supervivència

Se sap que el principal factor pronòstic del CCR és l'estadiatge en el moment del diagnòstic³¹. La supervivència global del CCR als 5 anys es troba entre el 50 i el 60%, sent molt més alta en estadiatges inicials (>90% en estadi I; 60-85% en el II) que en els avançats (25-65% en estadi III; 5-7% en el IV)^{31,32}. Tenint en compte aquests resultats, és primordial poder diagnosticar el major nombre possible de CCR en estadis inicials. Però gràcies a la història natural del CCR, podem fins i tot detectar les lesions precanceroses (adenomes) reduint d'aquesta manera la incidència de CCR.

Des dels anys 90, s'ha experimentat una millora en la supervivència relativa del CCR als 5 anys en ambdós sexes podent-se explicar per una millora en el processos diagnòstics i terapèutics i també a una disminució en la mortalitat postoperatòria³³. A Espanya, segons els resultats de l'EUROCARE (*European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients*), la supervivència als 5 anys ajustada per edat es situava al voltant del 52,5% a la dècada dels 90, menor a la mitjana europea. A partir del 2000, aquestes dades han canviat i s'han invertit, de manera que la supervivència mitjana als 5 anys dels pacients diagnosticats de CCR a Espanya es troba just per sobre l'europea^{33,34}.

Molts CCRs es detecten a partir de l'existència dels signes o símptomes descrits anteriorment, els quals acostumen a aparèixer en fases avançades; en aquests casos, un diagnòstic ràpid no assegura un millor pronòstic, ja que el fet de presentar algun símptoma pot estar indicant la presència d'un CCR evolucionat o més agressiu^{32,35}. D'aquí la importància d'una detecció precoç en fase asimptomàtica i per tant, de la implementació de programes poblacionals de cribratge de CCR.

1.4. Factors de risc

1.4.1. Edat

L'edat és el principal marcador de risc (factor de risc no modificable) pel desenvolupament del CCR esporàdic³⁶. La prevalença d'adenomes i adenocarcinomes colorectals augmenta amb l'edat, probablement degut a l'acumulació de mutacions genètiques i a la fragilitat dels cromosomes. Els casos esporàdics, on en principi no existeixen factors hereditaris ni familiars, el CCR és més freqüent a partir del 50 anys, amb un creixement exponencial dels diagnòstics a mesura que l'edat augmenta. D'aquí el fet que la població diana dels programes de cribratge sigui població a partir de 50 anys.

1.4.2. Sexe

La incidència tant de CCR com d'adenomes colorectals és menor en dones que en homes, tot i que les dones tenen un major risc de desenvolupar un CCR proximal, el qual s'associa a formes més agressives³⁷. La menor taxa d'incidència en dones pot ser deguda probablement a l'efecte protector dels estrògens, a la ingesta de suplementes de calci que moltes dones prenen en

l'etapa de la menopausa i a l'adopció de millors hàbits saludables i estil de vida³⁸. Tot això lligat a que el CCR en homes s'acostuma a diagnosticar en estadis més avançats, a que els homes es preocupen menys de la seva salut i de seguir les recomanacions per a la prevenció de malalties cròniques, fa que ens haguem de plantejar seriosament estratègies adreçades específicament als homes.

1.4.3. Antecedents personals i familiars

La presència de CCR en familiars de primer grau fa augmentar de manera significativa el risc de desenvolupar CCR. Com més membres de la família hi hagi afectats, major és el risc³⁶.

Tenir un únic familiar de primer grau amb CCR, augmenta 2 vegades el risc de tenir CCR, i aquest s'incrementa com més familiars afectats hi hagi i com menor sigui l'edat en el moment del diagnòstic^{39,40}.

En relació a la història personal, l'existència d'adenomes o un CCR previ fa més probable que es pugui desenvolupar una nova neoplàsia.

S'ha vist un increment del risc de CCR en pacients amb història de càncer de pròstata o testicle. La radioteràpia n'és la possible causa⁴¹⁻⁴³. És per això que l'*American Cancer Society* recomana una vigilància molt especial a pacients sotmesos a sessions de radioteràpia que inclogui la zona abdominal⁴³.

1.4.4. Formes hereditàries

El risc de CCR és alt en les síndromes hereditàries. L'herència de certes mutacions en gens concrets poden elevar el risc de CCR fins a prop del 100%^{44,45}. Les principals síndromes hereditàries són la PAF i el CCR hereditari sense poliposi (síndrome de Lynch). Ja hem comentat anteriorment que aquests casos (no esporàdics) representen una petita part de tots els CCRs (al voltant del 5%), però donada la seva alta càrrega genètica i capacitat d'hereditat els fan susceptibles de nombrosos estudis. El diagnòstic acostuma a fer-se a edats joves i els pacients tenen un major risc de presentar neoplàsies en altres localitzacions.

La PAF és un trastorn de herència autosòmica dominant, produït per mutacions en el gen supressor tumoral APC. El risc de desenvolupar CCR al llarg de la vida és del 100%. Hi ha una forma atenuada de PAF amb un risc menor (70%) de desenvolupar CCR. La sospita clínica de PAF s'estableix amb la presència de més de 100 pòlips a la colonoscòpia i es confirma mitjançant la determinació de la mutació.

La síndrome de Lynch és un procés d'herència autosòmica dominant i amb una alta penetrància. La seva base genètica es deu a la mutació en línia germinal d'algun dels gens que codifiquen les proteïnes del sistema de reparació de l'ADN (inestabilitat de microsatèl·lits). Els pacients amb síndrome de Lynch es caracteritzen per presentar CCR (freqüentment de localització proximal) amb una mitjana d'edat al diagnòstic de 45 anys. Es calcula que el risc de patir càncer de còlon és del 70% al llarg de la seva vida. El risc de desenvolupar CCR o altres càncers depèn de la mutació implicada. Els criteris d'Amsterdam (actualment en vigor els criteris d'Amsterdam II) es van dissenyar per identificar els pacients de risc (**Taula 2**).

Posteriorment es van desenvolupar les guies de Bethesda per identificar pacients subsidiaris d'anàlisi de inestabilitat de microsatèl·lits.

Com veurem més endavant, els casos hereditaris i familiars de CCR són criteris d'exclusió per participar en programes de cribratge, ja que aquests s'adrecen a població amb risc mig de desenvolupar CCR i no pas a persones amb risc elevat que requereixen de proves específiques i controls continus.

Taula 2. Criteris d'Amsterdam II i criteris de Bethesda

Amsterdam II (s'han de complir tots els criteris)
<ul style="list-style-type: none">• Tres o més familiars afectats de CCR o neoplàsia relacionada (endometri, intestí prim, urèter o pelvis renal), un d'ells familiar de primer grau dels altres dos i
<ul style="list-style-type: none">• Afectació de 2 generacions consecutives i
<ul style="list-style-type: none">• Com a mínim un cas diagnosticat abans dels 50 anys i
<ul style="list-style-type: none">• Exclusió del diagnòstic de PAF
Bethesda revisats
<ul style="list-style-type: none">• CCR diagnosticat abans dels 50 anys
<ul style="list-style-type: none">• Presència de CCR sincrònic o metacrònic o una altra neoplàsia relacionada (endometri, estómac, ovari, pàncrees, urinari, cerebral, intestí prim), amb independència de l'edat
<ul style="list-style-type: none">• CCR amb infiltració limfocitària, cèl·lules en anell de segell o creixement medul·lar diagnosticat abans dels 60 anys
<ul style="list-style-type: none">• Pacient amb CCR i un o més familiars de primer grau amb CCR o neoplàsia relacionada diagnosticat abans dels 50 anys
<ul style="list-style-type: none">• Pacient amb CCR i dos o més familiars de primer o segon grau amb CCR o neoplàsia relacionada, amb independència de l'edat

CCR: càncer colorectal; PAF: poliposi adenomatosa familiar

Font: adaptació de "Pólipos colorrectales y poliposis intestinal". En: Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3ª edició. 2011:359-72.

1.4.5. Malaltia inflamatòria intestinal

Les persones amb MII, ja sigui CU o malaltia de Crohn, tenen un risc incrementat de desenvolupar CCR entre 5 i 7 vegades. S'accepta que el risc augmenta a partir del 8è any de l'aparició de la malaltia. Tenen major risc les persones diagnosticades de MII en edats joves, amb afectació extensa del còlon i les de sexe masculí^{46,47}.

1.4.6. Diabetis

En la majoria d'estudis publicats es conclou que la diabetis s'associa amb un major risc de CCR. Els resultats de la metanàlisi realitzada per Larsson *et al.* confirmem una forta relació entre la diabetis i l'augment del risc de CCR (RR = 1,30; IC95% 1,20 - 1,40), tant en homes com en dones⁴⁸. Més recentment, investigadors xinesos han demostrat, mitjançant una nova metanàlisi, que la diabetis és factor de risc no només del CCR (RR = 1,37; IC95% 1,30 - 1,45) sinó també d'adenomes colorectals (RR = 1,26; IC95% 1,11 - 1,44)⁴⁹.

1.4.7. Dieta

El factor modificable més àmpliament estudiat i clarament relacionat amb el CCR és la dieta⁵⁰.

La gran variabilitat en les taxes d'incidència de CCR a nivell mundial, amb clara distinció entre els països desenvolupats i els països en vies de desenvolupament, suggereixen que el CCR depèn en gran mesura de factors ambientals, relacionats principalment amb la dieta i l'estil de vida. Estudis observacionals han demostrat que la incidència de CCR entre els migrants d'un país de baix risc cap a un d'alt, en una o dues generacions arriben a la taxa d'incidència del país de destí⁵¹.

El consum de carn vermella (ovina, bovina i porcina) i carn processada augmenta el risc de CCR. L'efecte perjudicial vindria donat per l'aparició d'amines heterocíclics i hidrocarburs poliaromàtics en la carn cuinada a altes temperatures, amb potencial efecte mutagènic, i també a la presència de nitrits en la carn processada, els quals donen lloc a compostos n-nitros amb acció carcinogènica^{52,53}. Per això el consum de carn vermella ha estat classificat per la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) com "probablement carcinogen per als éssers humans" (Grup 2A) i el consum de carn processada com "carcinogen per als éssers humans" (Grup 1)⁵⁴.

La recomanació que va establir l'any 2007 el *World Cancer Research Fund*, vigent actualment, és la de menjar menys de 500 g/setmana de carn vermella i evitar la carn processada^{55,56}.

Des dels anys 70 i fins fa relativament poc, s'havia atribuït a la ingesta de greix el paper de factor de risc de CCR. No obstant això, estudis més recents mostren que essencialment no existeix associació entre la ingesta de greix i el risc de CCR, independentment del tipus de greix consumit (total, saturat, monoinsaturat o poliinsaturat). Sembla que, almenys en part, l'elevada freqüència de CCR en països occidentals prèviament atribuïda a l'alt consum de greixos, sigui secundària a un estil de vida en el qual preval l'alt consum energètic i el sedentarisme. Actualment es creu que l'associació entre el consum de greix i el CCR és deguda al consum de carn vermella (font principal de greix animal), més que al de greix per se^{53,57}.

1.4.8. Tabac

Com ja per tots és ben conegut, el tabac conté molts carcinògens. La mucosa del còlon es pot veure exposada als agents carcinògens derivats de la combustió del tabac a través de la circulació sanguínia o del tracte digestiu (ingesta de la saliva contaminada) i conseqüentment tenir canvis en l'ADN que derivin a lesions irreversibles⁵⁸. Alguns estudis demostren que el tabaquisme és un factor de risc independent per al desenvolupament de pòlips serrats (més que no pas els adenomatosos), a través de la hipermetilació de l'ADN⁵⁹. El risc de patir un CCR és entre un 9% i un 24% major en fumadors que en no fumadors. La localització més freqüent del CCR en fumadors és a nivell proximal^{60,61}. Per aquest motiu, l'*American College of Gastroenterology* recomana iniciar el cribratge de CCR en grans fumadors als 45 anys (enlloc dels 50 com està establert a nivell poblacional)⁶².

En alguns estudis s'ha demostrat que el risc de CCR persisteix fins i tot després de 25 anys de cessació tabàquica, amb diferències entre el còlon proximal i el distal (disminució del risc més immediata en còlon proximal). El risc es pot veure modificat per altres factors ambientals, com són l'índex de massa corporal (IMC) i la ingesta de fruites⁶³.

1.4.9. Alcohol

Fins ara molts estudis han demostrat la relació entre el consum excessiu d'alcohol i l'aparició de diferents patologies, entre elles els adenomes colorectals i el CCR⁶⁴. No obstant, existeixen controvèrsies sobre el consum lleu o moderat, amb estudis que suggereixen que el consum moderat d'alcohol pot exercir com a factor protector, i d'altres on s'especifica que és un clar factor de risc^{50,65-67}. Els resultats de la metanàlisi de Fedirko *et al.*⁶⁸ indiquen que el risc de CCR s'associa amb la dosi d'alcohol presa, i que el risc existeix malgrat el consum sigui lleu. De manera que les persones que ingereixen ≥ 50 g/dia d'alcohol, tenen un 52% més risc de desenvolupar CCR que els que tenen una ingesta nul·la d'alcohol; les que ingereixen entre 12,6-49,9 g/dia tenen un risc del 21% i les que ingereixen $< 12,6$ g/dia, el risc es situa entre el 0 i el 7%.

L'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) constata que per cada increment de 15 g/dia d'alcohol, hi ha un augment del 8% del risc de CCR i que el risc és superior per a la cervesa en comparació amb el vi⁵⁰. Alguns estudis presenten l'alcohol com el principal factor de risc d'aparició de pòlips serrats⁵⁹.

1.4.10. Obesitat , síndrome metabòlica i sedentarisme

L'excés de pes corporal, definit acord a l'IMC, s'ha associat amb diverses malalties i inclou subjectes que tenen sobrepès (IMC ≥ 25 -29,9 kg/m²) o obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²). L'obesitat està molt lligada a portar una vida més sedentària i pitjors hàbits dietètics. Es considera que afavoreix l'aparició de diabetis tipus 2, malalties cardiovasculars i certs càncers com el de mama postmenopàusic, el d'endometri, i el d'esòfag⁶⁹. L'obesitat augmenta el risc de CCR en un 30-70% en els homes; l'associació és menys consistent en les dones. El greix visceral i l'obesitat abdominal tenen un paper més important que el teixit gras subcutani i s'associa a l'aparició d'adenomes colorectals i CCR^{70,71}.

El mecanisme pel qual es desenvoluparia l'adenoma o CCR està relacionat amb la leptina. La leptina s'allibera a partir de teixit adipós i actua unint-se al seu receptor. La seva concentració circulant és directament proporcional a la massa de teixit adipós del cos. La leptina estimula la proliferació cel·lular i indueix l'angiogènesi⁷².

La síndrome metabòlica es caracteritza per la presència d'obesitat central (circumferència de la cintura > 102 cm en homes i 88 cm en dones) i com a mínim 3 dels següents trets: hipertrigliceridèmia ($\geq 1,7$ mmol/L o 150 mg/dL), nivell baix de colesterol HDL ($< 1,03$ mmol/L o 40 mg/dl. en homes i $< 1,29$ mmol/L o 50 mg/dl. en dones), hipertensió arterial (sistòlica ≥ 130 mmHg o diastòlica ≥ 85 mmHg) i diabetis mellitus (glucosa en plasma en dejú $\geq 5,6$ mmol/l o 100 mg/dl.) o diabetis tipus 2. La síndrome metabòlica s'ha descrit com un altre factor de risc per CCR en homes però no en dones⁷³. L'hipertrigliceridèmia o l'hipercolesterolèmia (sobretot nivells alts de colesterol total) de manera aïllada també serien un factor de risc per CCR^{74,75}.

El sedentarisme és un altre factor de risc per a l'aparició de neoplàsia colorectal (adenomes o CCR). Aquest factor està molt relacionat amb l'estil de vida i per tant amb els hàbits dietètics i la presència d'obesitat. En un estudi recent s'ha demostrat que passar hores veient la televisió és un dels principals factors de risc dins els comportaments sedentaris. Curiosament passar

hores assegut fent altres activitats, com llegir, treballar davant un ordinador o estirat sense fer res, representen un risc menor, tot i que no absent⁷⁶. Les persones que miren més televisió acostumen a tenir pitjors hàbits dietètics, probablement influenciats pel que es veu i s'anuncia. S'estima que el risc de CCR és d'un 61% més elevat pels homes que es passen ≥ 9 h/dia veient televisió respecte els que passen ≤ 3 h (RR 1,61; IC95% 1,14 – 2,27). Aquest efecte és menor en les dones⁷⁷.

1.4.11. Patologia biliar

Molta de la patologia biliar fa augmentar el risc de CCR. Els mecanismes biològics relacionats amb l'exposició intestinal a la bilis podrien ser els responsables del major risc. Els àcids biliars primaris o conjugats són produïts pel fetge per participar en l'absorció de lípids procedents de la dieta en l'intestí prim. Encara que posteriorment la seva reabsorció a l'ili terminal és molt eficient, un petit percentatge, aproximadament l'1-2%, no és reabsorbit, accedint al còlon, on són convertits per la microflora intestinal en àcids biliars secundaris, que presenten propietats mutagèniques. Diferents estudis han demostrat que la colecistectomia augmenta el risc de càncer de còlon (no el de recte) i pel contrari, la presència de colelitiasi fa augmentar el risc de càncer únicament rectal^{78,79}.

1.4.12. Infeccions

En els darrers anys s'ha suggerit que la presència de diferents agents infecciosos podrien constituir un risc per al desenvolupament de neoplàsia colorectal. Aquest és el cas de la infecció per *Helicobacter pylori*, la qual, a part de les ja conegudes patologies gàstriques (gastritis, úlcera i neoplàsia) s'associa també a un major risc de desenvolupar pòlips adenomatosos colorectals i CCR^{80,81}. El risc de càncer de còlon pot ser fins a un 30% més gran en comparació amb individus sans⁸¹.

Altres agents als que se'ls ha atorgat un paper en el desenvolupament del CCR són l'*Schistosoma japonicum*^{82,83}, el virus del papiloma humà⁸⁴ i el citomegalovirus⁸⁵.

1.4.13. Altres factors de risc

S'ha publicat la relació de molts altres probables factors de risc del CCR, però amb resultats poc concloents en la literatura científica, tals com la jornada laboral setmanal i els torns de nits o de rotació⁸⁶⁻⁸⁸.

1.5. Factors protectors

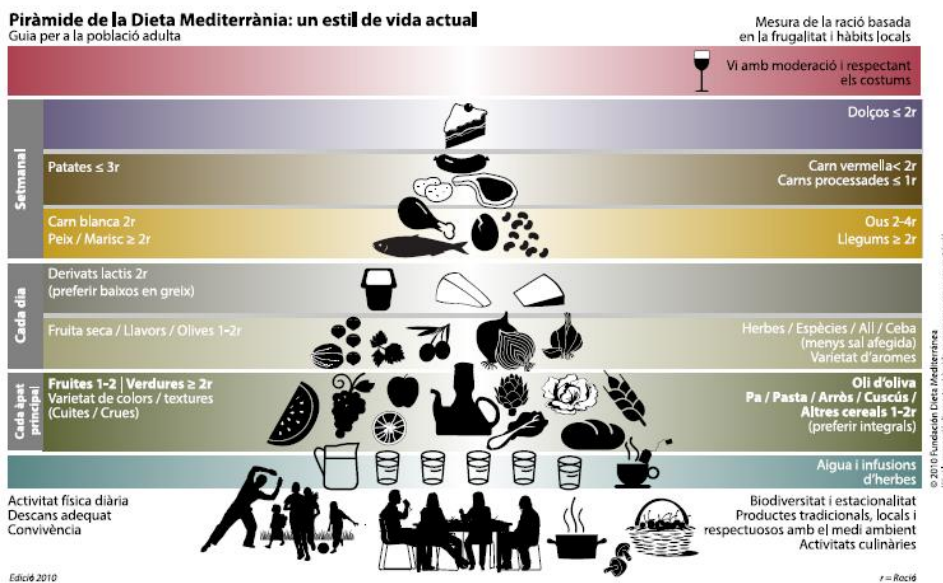
Portar un estil de vida saludable és el millor consell per evitar el CCR, així com d'altres malalties cròniques. Aquest estil de vida consisteix en seguir la dieta mediterrània (que es basa en una ingesta diària i variada de fruites, verdures i cereals, evitant la carn vermell, greixos saturats i l'alcohol), realitzar activitat física de moderada a intensa regularment, controlar el pes de manera que el nostre IMC no sobrepassi els 25 kg/m² i no fumar (**Figura 5**).

1.5.1. Fibra

Mentre que l'associació negativa està clarament descrita per la fibra^{50,89}, amb la fruita i verdura existeixen resultats contradictoris. Molts estudis casos - controls han observat una associació feble entre el risc de CCR i l'alt consum de fruites i verdures^{90,91}, però els resultats d'estudis prospectius més recents han estat inconsistents^{92,93}. L'evidència actual disponible suggereix que la ingesta de fruites i verdures redueix el risc de CCR i aquest probablement ve determinat pel seu contingut en fibra^{50,94}.

En relació a la fibra es recomana la ingesta de 30-35 g/dia procedent de qualsevol font (fruites, verdures, cereals i llegums). En la metanàlisi portada a terme per Aune *et al.* es demostra el clar paper protector de la fibra. El risc de CCR es redueix en un 10% per a cada 10 g d'ingesta de fibra/dia⁹⁵.

Figura 5. Piràmide nutricional acord a la dieta mediterrània



Font: Fundació Dieta Mediterrànea.

1.5.2. Vitamina D i calci

En un estudi de casos i controls aniuat en la cohort EPIC, es va analitzar l'efecte de la vitamina D sèrica i el CCR, sent un dels estudis més grans del món i el primer d'Europa en avaluar aquest efecte. Els resultats van mostrar una forta associació inversa entre la concentració de vitamina D circulant i el risc de CCR, limitant no obstant l'associació al càncer de còlon, però no al rectal⁹⁶. Aquest paper protector no es va veure amb la ingesta de vitamina D, la qual cosa suggereix un paper rellevat de la formació endògena d'aquesta vitamina. L'alta ingesta de calci també es va associar amb un menor risc de CCR.

1.5.3. Folat

Diversos estudis epidemiològics dels anys 90 van trobar una relació inversa entra una dieta rica en folat i la incidència de CCR, amb un major benefici quan l'aportació de folat era a través de suplementos vitamínics⁹⁷. En un estudi més recent, s'ha vist que el benefici existeix però amb

ingestes en el passat (12-16 anys abans) i amb una dosi ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dia}$ comparant-la amb < 250 (RR = 0,69; IC95% 0,51 – 0,94). Aquest efecte no es veu si la ingesta és d'anys recents, la qual cosa indica que el folat jugaria un paper en les etapes inicials de la progressió d'adenoma a carcinoma⁹⁸.

1.5.4. Exercici físic

L'associació inversa entre l'activitat física i el CCR ha estat demostrada en diferent tipus d'estudis. Aquest efecte protector no només es veu per al CCR sinó per altres tipus de càncer com el de mama, endometri i pròstata⁹⁹.

Els individus físicament actius tenen un risc entre el 20% i 30% menor de CCR en comparació amb els individus menys actius, sent el risc menor pels homes que per les dones^{100,101}. L'efecte és dosi-depenent, de manera que a més activitat, major serà la reducció del risc.

S'han proposat diversos mecanismes pels quals l'activitat física reduiria el risc de CCR, com la disminució de la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia, l'acció anti-inflamatòria, l'acció immune directa i la disminució del temps de trànsit intestinal.

Tot i que el simple fet de caminar (3-4 h/setmana) ja té un efecte protector, es recomana realitzar un mínim de 150 minuts a la setmana d'activitat moderada o 75 minuts d'intensa, a ser possible repartits en diferents dies⁹⁹⁻¹⁰¹.

1.5.5. Fàrmacs: quimioprevenció

Àcid acetil salicílic (AAS) i antiinflamatoris no esteroides (AINE)

Són els agents més àmpliament estudiats per a la quimioprevenció del CCR. Tot i que s'ha demostrat que ambdós redueixen la incidència de CCR, així com la recurrència de pòlips adenomatosos, el seu ús de manera profilàctica té les seves limitacions pels possibles efectes hemorràgics secundaris, gastrointestinals i cardiovasculars¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Sembla ser que la dosi protectora d'AAS estaria en una dosi mínima diària de 300 mg durant un mínim de 5 anys i una latència de 10 anys; aquesta dosi comportaria una reducció de la incidència de CCR del 74%¹⁰⁴.

En relació als AINE, l'interès radica sobretot en els inhibidors selectius de la ciclooxygenasa 2, els quals presenten menys efectes secundaris. A part del seu clar paper en la prevenció i tractament del CCR, també existeix evidència del seu benefici en front altres neoplàsies^{107,108}.

Estrògens

Altres factors que han estat relacionats com protectors pel CCR són els estrògens. La clara disminució de la mortalitat per CCR en les darreres dècades, més marcada en les dones, podria venir explicada, a part de l'adopció d'estils de vida més saludable, pel paper dels estrògens. Els mecanismes d'actuació serien una combinació de la disminució de la producció d'àcids biliars secundaris, la disminució de la producció del factor de creixement insulina-like i un efecte directe sobre l'epiteli colorectal⁹⁷.

Els resultats de diversos estudis observacionals suggereixen una reducció del risc de CCR del 20% en les dones postmenopàusiques que han rebut tractament hormonal substitutiu en comparació amb les mai usuàries. L'efecte no està relacionat amb la durada del tractament. Aquest efecte protector, no es pot extrapolar als nous substituïts d'estrògens sintètics; de fet, és possible que aquests agents, com el tamoxifè, podrien augmentar-ne el risc^{38,109}.

Metformina

La metformina és un antidiabètic oral del tipus biguanida. Diferents metanàlisis basades principalment en estudis observacionals, han demostrat una reducció entre el 10% i el 17% del risc de CCR, a part d'una reducció de la incidència global de càncer (entre el 30% i el 40%) i de la mortalitat^{110,111}. No obstant, Gandini *et al.* posen en dubte aquests resultats argumentant que no s'han tingut en compte alguns biaixos i confusors; de manera que l'efecte beneficiós quedaria més diluït, trobant una disminució de la incidència global del càncer del 10% al 18% però cap efecte organ-específic¹¹².

Estatines

I per últim, comentar el paper de les estatines. Malgrat l'evidència encara és escassa, sembla ser que jugarien un paper protector fent reduir modestament el risc de CCR entre els usuaris. En la metanàlisi realitzada per un grup de recerca grec, l'efecte es demostra en estudis de cohorts i de casos i controls però no en assajos controlats i aleatoritzats¹¹³.

1.6. Prevenció del càncer colorectal

1.6.1. Prevenció primària

El CCR, tot i ser un dels càncers més freqüents en el nostre medi, és també un dels que més es pot beneficiar de la prevenció, a través d'estratègies aplicables en diferents moments de la història natural de la malaltia.

La prevenció primària es definiria com el conjunt d'estratègies adreçades a disminuir la incidència de la malaltia reduint el risc d'aparició de nous casos. Es tracta d'una prevenció etiològica, que en el cas del CCR consistiria en modificar l'exposició als principals factors de risc (revisats en els apartats precedents) per tal d'evitar l'aparició de la malaltia. Atès que, com ja hem dit prèviament, més del 70% dels casos de CCR són esporàdics, es calcula que modificant els principals factors de risc, es podrien evitar entre el 66% i el 75% dels casos de CCR¹¹⁴.

Una altra estratègia preventiva per al CCR podria ser la quimioprevenció, que encara no pot ser acceptada a la pràctica habitual degut a que el seu benefici no ha sigut confirmat mitjançant els assaigs clínics corresponents.

La prevenció primària és la millor estratègia per evitar el CCR però els programes de promoció de la salut encaminats a canviar hàbits higiènic-dietètics donen resultats a llarg termini. La importància d'aquests programes radica en instaurar-los a les escoles en els primers cursos. Tot allò que s'aconsegueixi realitzar en les edats més joves (educació per a la salut) farà adoptar uns estils de vida saludables més arrelats i per tant difícils de modificar amb els anys

Per això, sovint, la prevenció primària s'ha de complementar amb altres estratègies d'impacte més immediat, com les mesures de prevenció secundària.

1.6.2. Prevenció secundària

La prevenció secundària o detecció precoç de la malaltia o també anomenada cribratge, té com objectiu detectar la malaltia en estadis inicials i aplicar les mesures terapèutiques necessàries per tal d'impedir o retardar la seva evolució. L'OMS la defineix com "la identificació presumptiva, amb l'ajuda de proves, exàmens o altres tècniques susceptibles d'aplicació ràpida, dels subjectes afectats per una malaltia o per una anomalia que fins aleshores havia passat desapercebuda"¹¹⁵.

Entre les diferents opcions preventives del CCR, es considera que la prevenció secundària és una de les més adequades per dos motius: 1) permet detectar la malaltia en fases inicials quan el tractament és més efectiu, disminuint d'aquesta manera la mortalitat; 2) permet també detectar i extirpar lesions precursoras (adenomes), eliminat la seqüència adenoma – càncer, i per tant disminuir la incidència i mortalitat de CCR.

El CCR compleix els criteris establerts per Wilson i Jungner l'any 1968¹¹⁶ per ser una malaltia amb capacitat de ser cribrada (**Taula 3**). Aquests criteris consisteixen en que la malaltia (en aquest cas el CCR) ha de ser un problema important en salut pública donada la seva alta incidència i mortalitat, s'ha de conèixer la seva història natural, disposar de mètodes diagnòstics que permetin detectar la malaltia en fases inicials o fins i tot lesions precursoras i han d'existir tractaments que si s'instauen en estadis precoços millorin la supervivència. Posteriorment, els criteris van ser adaptats, posant èmfasi en que hi ha d'haver una planificació i avaluació constants, minimitzant els riscos associats al cribratge amb un clar predomini dels beneficis sobre els perjudicis¹¹⁷. Aquests criteris modernitzats, són els que figuren a la **Taula 4**.

Taula 3. Criteris clàssics de Wilson i Jungner per a que una malaltia pugui ser cribrada

1. La condició ha de ser un important problema de salut.
2. Ha d'existir un tractament acceptat pels pacients amb la malaltia.
3. Hi ha d'haver recursos disponibles pel diagnòstic i tractament.
4. Ha d'existir una fase latent o estadi presimptomàtic.
5. Ha d'existir un test o exploració apropiats.
6. El test ha de ser acceptat per la població.
7. La història natural, des de la fase latent fins la malaltia declarada, ha de ser adequadament entesa.
8. Ha d'existir una política acordada de qui tractar com a pacient.
9. El cost de detectar un cas, incloent el diagnòstic i tractament, ha de ser econòmicament equilibrat en relació al tractament total.
10. La detecció de casos ha de ser un procés continu.

Font: Principles and Practice of Screening for Disease, 1968.

Taula 4. Criteris adaptats de Wilson i Jungner per a que una malaltia pugui ser cribrada

1. El programa de cribratge ha de respondre a una necessitat.
2. Els objectius del cribratge han d'estar definits des del principi.
3. Hi ha d'haver un població diana definida.
4. Ha d'existir evidència científica sobre l'efectivitat del programa de cribratge.
5. El programa ha d'integrar educació, proves, serveis clínics i gestió.
6. El programa ha d'assegurar la qualitat, amb mecanismes per minimitzar els potencials riscos del cribratge.
7. El programa ha de garantir la decisió informada, la confidencialitat i el respecte per l'autonomia.
8. El programa ha de promoure l'equitat i l'accés a tota la població diana.
9. L'avaluació ha d'estar planificada des del principi.
10. Els beneficis generals del cribratge han de superar els danys.

Font: J Med Screen. 2005;12(1):12-19.

Existeixen diferents proves o tests per a poder detectar el CCR de manera precoç o fins i tot les lesions adenomatoses, cadascuna amb un grau de validesa determinada per paràmetres com la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius entre d'altres¹¹⁸⁻¹²⁰. Aquestes proves les podem dividir en dos grans grup: a) les exploracions que visualitzen l'intestí gros i b) les tècniques per analitzar mostres biològiques.

Exploracions que visualitzen l'intestí gruixut

Colonoscòpia

Es considera la prova de referència per excel·lència "*gold standard*" per al diagnòstic de patologia colorectal. És la prova que millor resultats presenta per detectar neoplàsia colorectal, sobrepasant el 98% de sensibilitat i el 99% d'especificitat per lesions >6 mm^{121,122}.

Tot i que el seu ús està clarament associat a una disminució en les morts relacionades amb el CCR, no hi ha resultats procedents d'assajos clínics controlats i aleatoritzats que demostrin la seva eficàcia. No obstant, altre tipus d'estudis han obtingut una reducció significativa de la mortalitat per CCR de fins al 65% i de la seva incidència del 67%, remarcant la gran diferència dels resultats segons la localització de la lesió, sent més favorable per a les del còlon esquerre¹²³⁻¹²⁷.

Actualment, a Europa s'estan duent a terme dos importants assajos clínics aleatoritzats multicèntrics per avaluar l'efectivitat de la colonoscòpia. L'estudi NordICC es realitza en els països nòrdics, Holanda i Polònia i en ell es compara la realització d'una única colonoscòpia (branca de 22.000 persones entre 55 i 64 anys) amb el fet de no fer cap tipus de cribratge (44.000 persones de la mateixa edat)¹²⁸. El COLONPREV es tracta d'un estudi espanyol on col·laboren més de 8 comunitats autònomes i en el qual es compara la realització d'una sola colonoscòpia (branca de 26.703 subjectes de 50 a 69 anys) amb la realització d'un TSOI immunològic cada 2 anys (26.599 subjectes)¹²⁹. Els resultats definitius de tots dos estudis estan previstos per al 2026 i 2021, respectivament.

La colonoscòpia, però, té els seus desavantatges. Al ser una prova invasiva, no està exempta de complicacions, sent les més greus la perforació i el sagnat post polipectomia, que pot comportar una hemorràgia digestiva baixa important. D'acord a la Guia Europea per a garantir la qualitat en el cribratge i diagnòstic del CCR, les principals complicacions es presenten entre el 3% i el 16% de les exploracions, depenent de si la colonoscòpia es tria com a prova de cribratge o com confirmatòria després d'un TSOE positiu¹³⁰. Malgrat ser la prova de referència per a la visualització de l'interior del còlon, s'ha descrit una taxa de no detecció de lesions que oscil·la entre el 6% i el 12% per pòlips grans i d'un 5% per càncers¹³¹⁻¹³⁴. D'aquí la importància d'una bona neteja colònica i que els endoscopistes siguin experimentats, amb un historial ampli d'exploracions realitzades al llarg de la seva carrera amb un mínim de procediments anuals^{130,135}.

Altres limitacions de l'ús de la colonoscòpia com a prova de cribratge és el seu cost i la seva menor acceptació per part de la població. Alguns dels motius que exposa la població com a possibles barreres són: la dieta que s'ha de fer els dies previs, el preparat per a la neteja intestinal, per a l'anestèsia i a l'exploració en si mateixa i vergonya¹³⁶⁻¹³⁹.

Assumint una exploració en perfectes condicions (preparació intestinal excel·lent o bona que permet veure >90% de la mucosa i intubació cecal), i tenint en compte la història natural del CCR (mitjana de 10 anys perquè un pòlip adenomatós es converteixi en càncer), les diferents guies existents en el moment, recomanen realitzar una colonoscòpia cada 10 anys en població de risc mitjà, començant als 50 anys^{130,140,141}. Els casos amb antecedents familiars o personals amb alt risc de desenvolupar CCR, han de seguir controls diferents a la població de risc mitjà, normalment reduint l'interval entre exploracions.

Sigmoidoscòpia

Comparant amb la colonoscòpia, la sigmoidoscòpia té l'avantatge que requereix menys preparació i normalment es realitza sense sedació. Ara bé, té el gran desavantatge que només detecta neoplàsies del còlon distal. La decisió de realitzar una colonoscòpia si es detecta una neoplàsia amb la sigmoidoscòpia és controvertida i s'ha d'individualitzar. Els factors associats a un major risc de tenir neoplàsia en còlon proximal són: edat >65 anys, histologia vellosa, adenoma ≥ 1 cm o múltiples adenomes i antecedents familiars de CCR¹⁴². Diversos estudis mostren que la prevalença d'adenomes avançats en còlon proximal en pacients sense lesions distals, és només del 2-5%. A més, l'evidència també suggereix que el risc de neoplàsia avançada proximal en persones amb només pòlips hiperplàstics en còlon distal, és comparable amb el risc de persones sense pòlips distals¹⁴³.

A diferència de la colonoscòpia, si existeixen resultats procedents d'estudis clínics aleatoritzats que avaluen la sigmoidoscòpia. Els resultats més favorables són els d'un estudi dels Estats Units¹⁴⁴ on es va obtenir una reducció del 33% en la incidència de CCR i un 43% en la mortalitat. Els assajos del Regne Unit¹⁴⁵ i Itàlia (SCORE)¹⁴⁶ també van aconseguir resultats satisfactoris amb una disminució considerable de la incidència i mortalitat. En canvi, en l'estudi Noruec, després de 7 anys de seguiment, no es va observar cap benefici¹⁴⁷.

La sensibilitat per detectar neoplàsia avançada (adenoma avançat o CCR) és menor que la de la colonoscòpia. S'han descrit valors d'entre el 78% i el 83%^{142,143}.

Es recomana una sigmoidoscòpia cada 5 anys, en població de risc mitjà. Es pot realitzar aïlladament o bé combinar-la amb un test de sang oculta anual o bianualment^{130,140,141}.

Ènema de bari de doble contrast (DCBE Double-Contrast Barium Enema)

Hi ha poca evidència en relació al DCBE i els pocs resultats que trobem no pertanyen a assajos aleatoritzats. En un estudi de casos i controls es va trobar una reducció en la mortalitat per CCR del 33%¹⁴⁸. En un subestudi del *National Polyp Study*, el DCBE va detectar el 53% dels pòlips entre 6 - 10 mm, el 48% dels pòlips >10 mm i el 32% dels <6 mm¹⁴⁹. En un estudi no aleatoritzat dut a terme a la pràctica clínica general, la sensibilitat per detectar adenomes >7 mm i CCR amb DCBE va ser del 73% i 85%, respectivament¹⁵⁰.

És una prova poc utilitzada com a primera opció per al cribratge pel seu cost i per la seva poca acceptació per part de la població. Freqüentment s'usa com a prova complementària a les tècniques endoscòpiques.

Colonoscòpia virtual (Colonografia tomogràfica computeritzada, TC colonography)

És una tècnica molt recent i encara poc explorada en el camp del cribratge. No requereix de sedació però sí de preparació igual que per a una colonoscòpia convencional i, en cas de trobar lesions, s'ha de realitzar una colonoscòpia convencional per poder ressecat o biopsiar¹⁵¹.

Dues metaanàlisis^{152,153} han arribat a la mateixa conclusió en relació a l'ús de la colonoscòpia virtual: la seva sensibilitat i especificitat són elevades per a la identificació de pòlips >10 mm (82%) però no per pòlips menors (56% per pòlips <5 mm i 63% per lesions entre 6 i 10 mm). Un dels inconvenients descrit, és l'alt percentatge de lesions extracolòniques que es troben (fins al 66%), requerint gairebé un terç d'elles de més proves i seguiments, generant un cost addicional no esperat^{154,155}.

Tot i que encara que no està clar el seu ús com a primera opció per al cribratge de CCR, l'Associació Americana de gastroenteròlegs recomana el seu ús cada 5 anys¹⁴⁰.

Altres tècniques exploratòries

Hi ha noves tècniques endoscòpiques (colonoscòpia de gran angular, càpsula endoscòpica, imatge de banda estreta, sistema d'imatges autofluorescents ...), encara en desenvolupament però molt prometedores per al cribratge del CCR, amb l'objectiu d'augmentar l'acceptabilitat de la població i augmentar la taxa de detecció de neoplàsies, especialment en còlon proximal^{156,157}.

Tècniques basades en l'anàlisi de mostres biològiques

Bàsicament podem parlar de tests realitzats en femta, sang o plasma i orina.

Femta

Hemoglobina fecal – test de sang oculta en femta (TSOF)

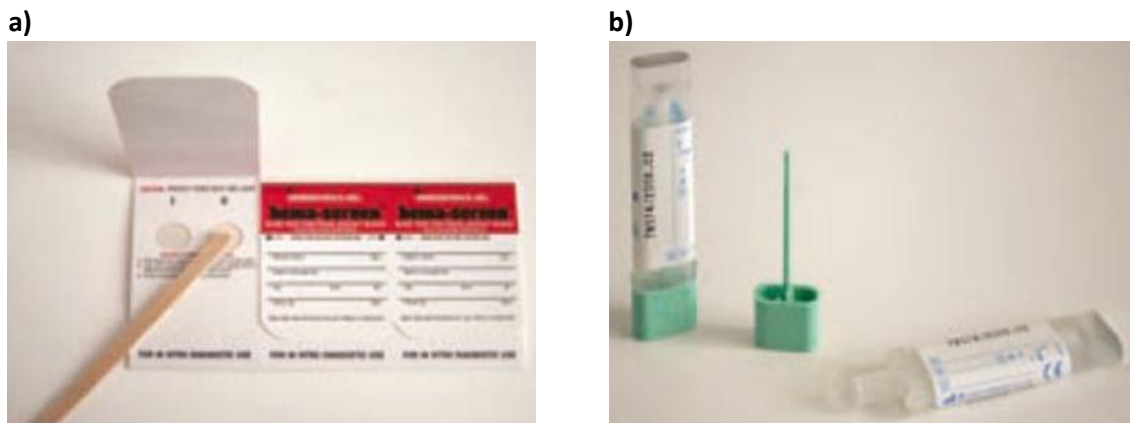
La majoria dels CCRs es desenvolupen sobre adenomes avançats (AA), és a dir, >10 mm de diàmetre, amb displàsia d'alt grau o amb més d'un 20% de component vellós. Aquestes lesions

pre-neoplàsiques i el CCR es caracteritzen per presentar pèrdues inapreciables de sang a les deposicions de manera intermitent, que poden detectar-se amb els tests de sang oculta en femta (TSOF) abans que siguin clínicament visibles.

El TSOF és el mètode més usat de cribratge de CCR a nivell mundial i també l'elegit en la majoria de programes poblacionals de cribratge d'Europa. Al no ser invasiu i el seu baix cost fa que sigui una de les tècniques més acceptades per la població.

Existeixen 2 tipus bàsics de TSOF (**Figura 6**), els basats en la resina de guaiac (majoritàriament bioquímics qualitatius) i els immunològics (qualitatius o quantitativs)¹⁵⁸.

Figura 6. Test de sang oculta en femta bioquímic (a) i immunològic (b)



Font: elaboració pròpia.

El **test de guaiac (gTSOF)** és el que més s'ha estudiat mitjançant assaigs clínics aleatoritzats, demostrant la seva eficàcia per reduir tant la incidència com la mortalitat per CCR¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Aquests estudis constaten una reducció de la mortalitat d'entre el 15% i el 33% a causa fonamentalment de la major proporció de diagnòstics en estadis precoços; i també es confirma una disminució de la incidència en detectar lesions premalignes (adenomes) que a l'extirpar-les eviten la progressió a CCR. La major reducció es troba oferint el test anualment (33% després de 13 anys de seguiment). Un test biennal, obté una reducció entre el 15-21% als 8 anys de seguiment i entre el 18-21% després de 10 anys¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

En el gTSOF, es detecta l'activitat de la peroxidasa de la subunitat hemo de l'hemoglobina. Aquests tests no són específics de l'hemoglobina humana amb la qual cosa poden reaccionar amb la sang de la dieta (per exemple procedent de la carn vermella) i amb la presència de peroxidasa d'alguns vegetals. Per això és convenient realitzar una restricció dietètica uns dies abans de fer el test i així evitar falsos positius¹⁶². A més, no són específics de sagnat digestiu baix i poden donar un fals positiu per patologia sagnant del tracte digestiu superior. El test es realitza recollint dues petites mostra de femta de 3 deposicions diferents.

Els dos principals tipus de gTSOF són l'estàndard i el sensible, diferenciant-se per la capacitat de detectar activitat peroxidasa (sent major per als tests sensibles). Són test qualitatius, el resultat dels quals s'obté en utilitzar un reactiu que fa canviar el color de la mostra; per tant, el resultat està exposat a una valoració subjectiva per part del tècnic que ho analitza.

La sensibilitat del gTSOF per a la detecció de neoplàsia pot variar notablement, segons el test utilitzat (rang de 6,2% a 83,3%). L'especificitat és més constant superant en tots els casos el 80% i arribant en alguns al 98,4%¹⁶³⁻¹⁶⁵.

El **test immunològic (FIT)** es basa en l'ús d'anticossos monoclonals o policlonals específics per a l'hemoglobina humana, de manera que no és necessari introduir restriccions en la dieta prèvia a la realització de la prova. Detecta la presència de globina mitjançant reaccions immunoquímiques¹⁶⁶. També presenten l'avantatge de ser molt menys sensibles als sagnats de trams alts del sistema digestiu, ja que aquesta hemoglobina sol estar desnaturalitzada i té destruïts els epítops que reconeixen els anticossos. Poden ser qualitius i semi-quantitius, podent fixar el punt de tall segons conveniència. La recollida d'una única mostra de femta sol ser suficient. Aquestes característiques fan que la població l'accepti millor i que sigui el test més freqüentment escollit per la majoria de programes de cribratge de tota Europa, Japó, Nova Zelanda i Austràlia. Regne Unit, fidel usuari del gTSOF, acaba de decidir introduir el FIT com a prova de cribratge a tot el país¹⁶⁷.

No obstant tot això, té l'inconvenient que les mostres han de ser emmagatzemades en nevera, ja que les altes temperatures poden alterar el resultat, fent que es puguin incrementar el nombre de falsos negatius¹⁶⁸.

Els valors de la literatura pel que fa a la sensibilitat del FIT són molt variables, trobant des de tests amb molt poca (5,4%) fins als que gairebé arriben al 98%. L'especificitat oscil·la entre el 77% al 99%^{165,169}. S'han trobat diferències significatives segons la localització de la lesió, amb una sensibilitat major per a les neoplàsies de còlon distal¹⁷⁰. Diversos estudis han demostrat la superioritat del FIT respecte al gTSOF en la detecció d'AA i CCR, així com una major taxa de participació¹⁷¹⁻¹⁷⁶.

Independentment del TSOE que s'usi (gTOSH, FIT) un resultat positiu ha de ser estudiat posteriorment amb una colonoscòpia.

Un dels principals inconvenients del TSOE són els seus resultats falsos positius i falsos negatius; els primers comporten a realitzar exploracions innecessàries (amb les seves complicacions associades) i els segons donen una falsa tranquil·litat¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Actualment, es pot triar un test d'entre una amplíssima varietat existent al mercat¹⁸⁰.

ADN, ARN i proteïnes en femta

Fins ara l'anàlisi més freqüentment realitzat en femta era la cerca d'hemoglobina. No obstant, l'espectacular avanç en coneixement del genoma¹⁸¹⁻¹⁸³, metiloma¹⁸⁴, transcriptoma^{185,186} i proteonoma¹⁸⁷, s'ha traduït en l'exploració de noves modalitats de diagnòstic del CCR.

La base de les anàlisis moleculars en femta vénen donades pel fet que les cèl·lules del CCR tenen un elevat índex mitòtic i una baixa adhesió a la membrana basal, la qual cosa facilita la seva exfoliació a la llum intestinal de forma contínua, a diferència de les pèrdues hemàtiques intermitents detectades pels TSOE¹⁸⁸.

Només el 0,01% del total de l'ADN fecal és humà, la resta correspon a la dieta i la flora bacteriana¹⁸⁹. D'altra banda, l'ADN fecal tumoral suposa un petit percentatge del total de

l'ADN fecal humà^{190,191} i és encara menor quan es tracta d'un AA. Això implica que les tècniques de detecció del marcador han de tenir una elevada sensibilitat. La majoria d'estudis publicats, mostren una elevada sensibilitat dels panells de biomarcadors dissenyats per a la detecció precoç de CCR i AA, però amb una menor especificitat que els TSOE. El gran inconvenient és el seu elevat cost. En el futur, l'ús de plataformes de nova generació amb un menor nombre de marcadors podria reduir costos i millorar la seva viabilitat en pràctica clínica^{192,193}.

Els nivells d'expressió d'ARN en femta també poden ser quantificats per identificar pacients amb CCR amb valors de sensibilitat del 90% i especificitat del gairebé 100%. No obstant això, els nivells d'ARN en femta tenen una molt baixa sensibilitat per AA (4%)¹⁹⁴. Els resultats amb els ARN micro no han estat millors, arribant a sensibilitats d'entre 50-90% i especificitats de fins el 93% pel CCR i valors molt baixos pels AA¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

La detecció en femta de proteïnes mutades també ha estat objectiu de molts estudis. Tot i que els resultats prometen, no deixen de ser baixos respecte als test que ja tenim avui en dia i sobretot si ho comparem amb els valors obtinguts pels AA¹⁹⁸.

Sang / Plasma

A diferència de la femta, tot l'ADN de la sang / plasma procedeix de l'hoste si bé la quantitat d'ADN alterat en lesions preneoplàsiques o CCR precoç pot estar absent o amb nivells per sota dels límits de detecció¹⁹⁹.

Les cèl·lules tumorals poden entrar a la sang a través de la invasió dels vasos sanguinis, i un cop en el torrent sanguini poden alliberar marcadors detectables en mostres plasmàtiques^{200,201}. No obstant, això passa amb més freqüència en fases avançades de la malaltia i és inexistent en els AA^{202,203}, per tant, la detecció de cèl·lules tumorals circulants podria tenir valor pronòstic però no seria útil en el context del cribratge de CCR.

Una gran varietat de marcadors d'ADN han estat avaluats en plasma, relacionats tant amb la detecció de mutacions com amb la detecció de canvis epigenètics en plasma. No obstant els resultats en relació a la detecció d'AA ha estat mol pobre, amb valors de sensibilitat entre el 9% i 18% respectivament²⁰⁴⁻²⁰⁶. Això lligat al seu elevat cost, limita la seva possible utilització.

Els ARN micro han demostrant ser marcadors plasmàtics estables, reproduïbles i consistents^{207,208}. S'han identificat nivells elevats en plasma de pacients amb CCR. Tots i que els resultats semblen molt prometedors, encara estan pendents de validació.

L'antigen carcinoembrionari (CEA) és la proteïna més investigada i s'ha determinat que no és útil en el cribratge de CCR per la seva baixa sensibilitat (43% - 69% en el CCR precoç). S'han estudiat altres antigens (CA19.9, CA50, CA72-4, CO 29.11) sense demostrar un rendiment diagnòstic acceptable. D'altra banda, el rendiment d'algunes proteïnes analitzades com a únic marcador ha resultat esperançador, encara que en un petit grup de pacients, per la qual cosa hauran de ser validats. Entre ells destaca el CD26, alfa-defensina 1, CCSA-2, CCSA-3, CCSA-4 i TIMP-1, amb valors de sensibilitat i especificitat de gairebé el 100%²⁰⁹⁻²¹¹.

Existeixen altres vies d'investigació basades en l'immunoassaig que atès el seu baix cost, robustesa i aplicabilitat podrien desbancar als tests que s'utilitzen actualment^{212,213}.

Orina

Els marcadors tumorals poden arribar a l'orina a través de la circulació sanguínia, on són metabolitzats en fragments de mida petita i travessen el filtrat glomerular²¹⁴. La recollida de mostres d'orina és fàcil, no invasiva i aïllar l'ADN és més senzill que en la femta gràcies al seu baix contingut en proteïnes estranyes. L'orina conté productes que han estat excretats al llarg d'un període de temps, de manera que podria ser menys vulnerable a l'alliberament intermitent de marcadors en sang^{214,215}.

S'han fet diferents estudis mirant *KRAS*, i la hipermetilació del gen de la vimentina, obtenint resultats bons per CCR però baixos per AA^{215,216}.

1.7. Programes poblacionals de detecció precoç de càncer colorectal

La detecció precoç o prevenció secundària es pot efectuar en el marc de programes definits de cribratge, o bé mitjançant una activitat oportunista. El **cribratge oportunista** és una activitat no sistemàtica que se sol realitzar dins dels serveis de salut a petició de l'interessat o aprofitant una consulta per un altre motiu mèdic. En aquest tipus de cribratge no hi ha una especificació dels beneficis de salut esperats en termes de prevenció de la càrrega de malaltia i hi ha poca o cap capacitat de monitoratge o avaluació. Això fa que, d'una banda, el seu impacte en salut sigui incert i les garanties de qualitat, qüestionables^{217,218}.

A més, en molts casos suposa una càrrega afegida al sistema sanitari que, o bé realitza tot el procés de cribratge, consumint recursos sense que es puguin avaluar els seus resultats, o bé assumeix la càrrega de confirmació diagnòstica i maneig posterior d'anomalies detectades per proveïdors privats de serveis que han realitzat únicament la prova de cribratge inicial. Per tant, no només l'eficàcia, sinó també l'eficiència d'aquest tipus de cribratge es troben compromeses. Tenint en compte tot l'anterior, caldria ser acurat a l'hora de valorar les implicacions ètiques i socials del cribratge oportunista, més encara quan solen ser els grups socials més afavorits i amb millors nivells globals de salut els que més freqüentment accedeixen a aquestes activitats.

En contraposició al cribratge oportunista trobem el **cribratge dins programes organitzats**. En aquest cas hi ha una estratègia, política o recomanació oficial que defineixen, com a mínim, la prova diagnòstica, els intervals i el grup de població diana, així com una estructura que garanteixi la qualitat. El programa de cribratge organitzat ha de ser poblacional, és a dir que s'ofereixi activament a tota la població diana, de manera sistemàtica i dins d'un marc reglat de política sanitària. Els programes de cribratge poblacionals són un procés organitzat i integrat en el sistema de salut en el qual totes les activitats del procés de cribratge estan planificades, coordinades, monitoritzades i avaluades dins d'un marc de millora contínua de la qualitat, garantint els principis d'eficiència i equitat.

El programa de cribratge poblacional és un sistema complex que suposa la realització de nombroses activitats en diferents nivells, totes elles adequadament coordinades i articulades. Perquè tot aquest conjunt d'activitats puguin derivar en l'objectiu final, aconseguir un benefici

net en salut, és essencial que les funcions i responsabilitats de cada actor estiguin clarament definides i que hi hagi una estructura de coordinació fermament implicada en cada etapa del procés.

Per tant, un programa organitzat implica tenir un equip multidisciplinari de professionals, una estructura definida, un sistema rigorós d'avaluació del procés i dels resultats i una retroalimentació de l'avaluació als participants i professionals implicats.

L'any 2000, el Comitè Assessor en la Prevenció del Càncer va recomanar als estats membres de la Unió Europea l'ús del cribratge de CCR en població asimptomàtica a partir dels 50 anys emmarcant-lo dins de programes poblacionals²¹⁹. Aquesta recomanació forma part del Codi Europeu Contra el Càncer²²⁰. El cribratge de CCR ha estat també recomanat pel Pla Integral del Càncer del Ministeri de Sanitat i Política Social i la seva implementació ha estat ratificada al 2009 pel Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut²²¹.

A Espanya, totes les comunitats autònomes han iniciat programes de cribratge de CCR, alguns localment i altres en tot el territori²²². Els programes espanyols s'adrecen a homes i dones entre 50 i 69 anys, asimptomàtics i sense antecedents personals ni familiars de CCR. Es basen en realitzar el TSOE biennalment com a prova de cribratge, i una colonoscòpia com a prova diagnòstica.

El programa de l'Hospitalet de Llobregat va ser el primer en implementar-se a mode de prova pilot a Espanya l'any 2000²²³. La comarca de l'Alt Penedès va ser el primer territori rural de Catalunya on es va iniciar el programa l'any 2004.

1.7.1. Població diana

La població diana és aquella a qui s'adreça el programa de cribratge, la que més benefici pot treure de participar-hi.

La majoria de programes establerts, tant nacionals com internacionals s'adrecen a homes i dones ≥ 50 anys (per ser aquesta edat a partir de la qual és més freqüent desenvolupar CCR), asimptomàtics i sense antecedents personals ni familiars de CCR, ni altres antecedents que facin augmentar el risc de desenvolupar CCR; és la població que anomenem de risc mitjà. Per als casos amb símptomes o alta sospita diagnòstica, hi ha circuits de diagnòstic ràpid; i per als casos amb antecedents familiars, les Unitats de Consell Genètic o Clíniques d'Alt Risc.

El rang d'edat inclòs en la població diana és variable segons el país, sent els 74 anys l'edat més tardana de finalització en la majoria de programes de cribratge.

1.7.2. Test de cribratge i periodicitat

Un dels punts més importants dels programes de detecció precoç és la prova que s'ofereix inicialment per "cribrar", és a dir per identificar aquelles persones que tenen una probabilitat superior de desenvolupar un CCR. La prova de cribratge pot condicionar en gran manera la participació de la població diana.

Com ja hem vist prèviament, existeixen diferents proves o exploracions per poder utilitzar en la detecció precoç del CCR, i cada vegada més pel potencial de les tecnologies emergents; no

obstant, no totes compleixen amb els criteris requerits per poder ser instaurades com a prova de cribratge en els programes poblacionals. Aquests criteris són: 1) tenir resultats acceptables de sensibilitat i especificitat; 2) haver demostrat una reducció en la mortalitat per CCR; 3) tenir una bona acceptació per part de la població diana; i 4) tenir un baix cost. En aquest sentit, les tres proves actualment més acceptades són el TSOF, la sigmoidoscòpia i la colonoscòpia¹⁵⁸, tot i que les úniques que han demostrat reducció de la mortalitat a través d'assajos clínics controlats i aleatoritzats són el TSOF i la sigmoidoscòpia.

El FIT es perfila com el millor test per al cribratge, per la seva millor acceptació entre la població. Però els seus valors de sensibilitat, distants encara dels del gold estàndard (colonoscòpia) obliguen a seguir investigant per trobar un millor test.

Els programes poblacionals de cribratge europeus utilitzen majoritàriament el TSOF biennal com a prova de cribratge i la colonoscòpia com a prova confirmatòria (**Taula 5**). En canvi, al Japó l'interval és d'un TSOF aplicat anualment.

Les recomanacions establertes a nivell de les guies existents, recomanen els següents intervals:

- TSOF anual o biennal
- sigmoidoscopia, ènema de bari de doble contrast (DCBE) o TC Colonografia cada 5 anys
- colonoscòpia cada 10 anys.

La *US Preventive Service Task Force*, recomana el cribratge de CCR amb un grau A (el màxim) en població de 50 a 75 anys amb qualsevol de les estratègies que acabem de comentar²²⁴.

1.7.3. Test diagnòstic

Els programes que es basen amb el TSOF com a prova de cribratge, requereixen d'una prova confirmatòria pels casos positius. En la majoria de programes, aquesta prova és la colonoscòpia.

El resultat de la colonoscòpia, ja sigui quan s'utilitza com a prova de cribratge o com a prova confirmatòria després d'un TSOF, condicionarà el seguiment posterior de l'individu, el qual pot continuar en el programa de cribratge o quedar exclòs segons les lesions que es trobin.

Taula 5. Característiques dels programes de cribatge de càncer colorectal a nivell mundial

PAÍS	TEST	PERIODICITAT	POBLACIÓ DIANA (anys)	ANY IMPLEMENTACIÓ
Alemanya*	TSOF	Anual	50-55	1971
	TSOF / CS	Biennal / Cada 10 anys	>55	
Itàlia	TSOF	Biennal	50-69/74	1982
	FS	Una única vegada	58-60	
Israel	TSOF	Anual	50-74	1990s
Japó	TSOF	Anual	≥40	1992
EUA*	TSOF	Anual	50-75	1994
	FS / TSOF	Cada 5 anys / Cada 3 anys		
	CS	Cada 10 anys		
Taiwan	TSOF	Biennal	50-69	1995
Espanya	TSOF	Biennal	50-69	2000
Polònia*	CS	Periòdicament	50-66	2000
República	TSOF	Anual	50-54	2001
Txeca*	TSOF / CS	Biennal / Cada 10 anys	≥55	
França	TSOF	Biennal	50-74	2002
Finlàndia	TSOF	Biennal	60-69	2004
Corea	TSOF	Anual	≥50	2004
Letònia*	TSOF	Anual	≥50	2005
Austràlia	TSOF	Periòdicament	50/55/60/65	2006
Anglaterra	TSOF	Biennal	50-75	2006
Canadà				2007
Ontario	TSOF	Biennal	≥50	
Manitoba	TSOF	Biennal	50-74	
Croàcia	TSOF	Biennal	50-74	2007
Escòcia	TSOF	Biennal	50-74	2007

TSOF: test de sang oculta en femta; FS: sigmoidoscòpia flexible; CS: colonoscòpia

*Tots els països tenen programes poblacionals de cribatge (nacionals or regionals) excepte la República Txeca, Alemanya, Letònia, Polònia i EUA (que tenen cribatge oportunista).

Font: World J Gastroenterol. 2014;20: 6786-808.

1.8. Qualitat dels programes de cribatge

Existeixen moltes definicions de qualitat de l'atenció en salut. Totes responen a diverses interpretacions sobre que significa atendre les necessitats de l'atenció sanitària de la població. Una de les més clàssiques és l'establerta per Avedis Donabedian l'any 1980 que la va definir com el "tipus d'atenció que s'espera que maximitzi el benestar del pacient, un cop s'ha tingut en compte el balanç de guanys i pèrdues que es relacionen amb totes les parts del procés d'atenció"²²⁵. La definició de l'OMS és més extensa i diu que "la qualitat de l'assistència sanitària és assegurar que cada pacient rep el conjunt de serveis diagnòstics i terapèutics més adequats per a aconseguir una atenció sanitària òptima, tenint en compte tots els factors i

coneixements del pacient i del servei mèdic i assolir el millor resultat amb el mínim risc d'efectes iatrogènics i la màxima satisfacció del pacient en el procés"²²⁶.

Dins del concepte de qualitat existeixen diferents dimensions; les més freqüentment tractades són:

- **Efectivitat:** es refereix a l'abast pel qual una intervenció produeix els efectes desitjats per millorar la salut en aquells que son tractats.
- **Eficiència:** és el màxim d'efectivitat al mínim cost.
- **Accessibilitat:** és la facilitat amb la que l'atenció sanitària es pot obtenir en relació amb els aspectes organitzatius, econòmics i culturals.
- **Equitat:** correspon al fet de si un pacient o grup de pacients està sent tractat amb equanimitat (justament) en comparació a altres.
- **Adequació:** grau en el que el tractament es correspon amb les necessitats del pacient. És sinònim de correcte, convenient o necessari pel pacient.
- **Satisfacció:** es defineix com la mesura en que l'atenció sanitària i l'estat de salut resultants compleixen amb les expectatives de l'usuari.
- **Seguretat:** grau en que el risc d'una intervenció i el risc en l'entorn del pacient són reduïts.
- **Qualitat científica i tècnica:** fa referència a la capacitat dels proveïdors d'utilitzar el més avançat nivell de coneixements existents per a abordar els problemes de salut.

El cribratge és un procés continu i no pas la realització d'una única prova; està format per diferents etapes, cadascuna amb punts clau pel que fa a la qualitat, començant per l'obtenció de la població diana, fins assegurar el compliment dels controls de les persones que s'han fet una colonoscòpia després d'un TSOE positiu. En aquestes etapes intervenen múltiples agents i per tant és fonamental que existeixi un òrgan que coordini totes les accions entre els diferents nivells, assegurant en tot moment la qualitat del procés.

Hi ha alguns aspectes importants que caracteritzen un programa de cribratge i condicionen la seva implementació. En primer lloc, el cribratge s'aplica a població que no presenta símptomes de la malaltia. Es convida a població a priori sana que entra dins el sistema perquè se'ls invita a participar, no per iniciativa pròpia i per tant, la seva experiència ha de ser la més satisfactòria possible.

En segon lloc, en la majoria dels casos, només una petita part de la població sotmesa a cribratge de CCR acabarà tenint un CCR o lesions adenomatoses. Finalment, el cribratge, com la majoria d'intervencions, pot produir efectes adversos de diferent gravetat i magnitud. Per aquests motius, hi ha un clar requeriment ètic de que els beneficis superin els possibles efectes secundaris.

Els beneficis del cribratge s'obtenen mitjançant un diagnòstic precoç, amb la conseqüent intervenció. El tractament pot ser menys radical, millorant el pronòstic i la qualitat de vida en

gran part dels pacients. Les persones amb resultats veritables negatius en les proves poden sentir major tranquil·litat respecte a aquesta malaltia concreta. Aquests beneficis individuals, es tradueixen a nivell poblacional en una reducció de la mortalitat per CCR (al detectar-lo en estadis més inicials) i en una disminució de la incidència del CCR, al detectar i extirpar les lesions precanceroses. A més, existeix un estalvi important dels recursos dels serveis de salut a l'evitar l'aplicació de tractaments més costosos i la realització de proves complementàries i de seguiment. Malgrat tot, és evident que inicialment a l'implementar un programa de cribratge hi ha un augment en els costos, no només per la infraestructura i els recursos materials i humans necessaris, sinó també per l'augment de la càrrega que suposa per al sistema de salut la confirmació diagnòstica i l'eventual tractament dels casos detectats.

S'ha de tenir en compte que els programes de cribratge tenen biaixos inherents que s'han de conèixer, ja que poden sobrestimar els resultats i cal tenir-los en compte a l'hora de fer avaluacions.

- **Avançament del diagnòstic (*Lead-time bias*):** el fet de fer un diagnòstic precoç fa que augmenti el temps que la persona sap que té la malaltia i per tant augmenta la supervivència; però per poder parlar de benefici, hi hauria d'haver reducció de la mortalitat.
- **Duració de la malaltia (*Length bias*):** consisteix en la major detecció de casos menys agressius i amb millor supervivència. El cribratge es pot considerar un estudi transversal que es realitza cada dos anys i per això té més probabilitat de detectar els casos de càncer d'evolució més llarga, que no tenen perquè tenir el mateix pronòstic que la resta.
- **Sobrediagnòstic:** consisteix en el diagnòstic de lesions petites i amb creixement lent que podrien romandre asimptomàtiques durant tota la vida del pacient si no haguessin estat detectades pel programa de cribratge. Aquest major diagnòstic pot comportar a un sobretractament i per tant poder patir les conseqüències negatives derivades de les proves i teràpies.
- **Voluntari sa:** s'ha comprovat reiteradament que els que participen en programes de prevenció presenten un risc menor de la malaltia. Això és degut a que les persones que es preocupen més per la seva salut, segueixen estils de vida més saludable i son les que donen més importància a la prevenció.

En relació als possibles danys derivats del cribratge, ens podem trobar amb diferents situacions. Els resultats falsos negatius comporten una falsa tranquil·litat que podria derivar en un retard diagnòstic davant l'aparició de símptomes. Els casos falsos positius poden patir un període innecessari d'ansietat, el risc d'efectes adversos associats a les proves confirmatòries innecessàries i, en el pitjor dels casos, un tractament inadequat. Finalment, com en tot acte mèdic, existeixen potencials efectes adversos associats a les proves i al tractament, que poden derivar a complicacions greus i fins i tot a la mort.

Com es pot veure, el cribratge és un procés complex, amb unes característiques diferencials. Garantir, doncs, la qualitat durant tot el procés de cribratge és essencial i ha de ser la base de

qualsevol programa. A l'igual que succeeix amb la definició de qualitat, existeixen nombroses definicions de garantia de qualitat. Fonamentalment la podem definir com el conjunt d'activitats que es porten a terme per fixar normes, vigilar i millorar l'acompliment, de manera que l'atenció prestada sigui el més eficaç i segura possible.

Per garantir la qualitat en el procés del cribratge, és necessari establir uns estàndards (indicadors), monitoritzar-los i revisar-los periòdicament. Els indicadors són l'eina que ens permeten mesurar allò que volem avaluar, de manera fiable, és a dir reproducible quan s'utilitza per diferents observadors i que a partir del resultat es puguin derivar accions de millora. Donabedian va proposar que l'avaluació de la qualitat havia de ser multidimensional, basada en elements d'estructura, de procés i de resultat, ja que assolir uns bons resultats de l'atenció es relaciona amb la disponibilitat de recursos (estructura) i de com s'utilitzen aquests recursos (processos).

- **Estructura:** característiques dels escenaris on es presta l'atenció i els recursos requerits per a l'assistència sanitària. S'inclou dins d'estructura els recursos materials (instal·lacions, capital, equip, medicaments, etc.), recursos intel·lectuals (coneixement mèdic, sistemes d'informació) i recursos humans (professionals de l'atenció sanitària).
- **Procés:** utilització de recursos pel que fa al realitzat en prestar i rebre assistència. Tenim processos relacionats amb el pacient (índex d'intervenció, índex de derivació, etc.) i aspectes organitzatius (subministrament de medicaments, gestió de llistes d'espera, pagaments del personal sanitari, captació de fons, etc.).
- **Resultats:** efectes de l'atenció assistencial sobre l'estat de salut dels pacients i de les poblacions. Inclou tant resultats definitius (mortalitat, morbiditat, discapacitat o qualitat de vida) como resultats intermedis (benestar personal, capacitat funcional, capacitat para suportar problemes, millora del coneixement).

Els programes de cribratge han de tenir integrat un sistema d'avaluació de qualitat per analitzar el balanç previsible entre els efectes beneficiosos i els adversos. Aquest sistema implica l'avaluació de tot el procés i els seus resultats amb una retroalimentació tant als participants com als professionals involucrats. L'avaluació ha de permetre estimar l'efecte o impacte del programa així com la qualitat i el rendiment del mateix. Per tant, l'avaluació ha de ser una activitat inherent al propi procés de cribratge i no s'ha d'interpretar com un sistema de control sinó com un sistema que permeti l'anàlisi i l'obtenció d'informació sobre el que fem i com ho fem, i identificar els aspectes a millorar²¹⁸.

El procés d'avaluació dels programes de cribratge ve recollit en la Recomanació del consell d'Europa 2003/878/CE que estableix que "un cribratge de qualitat inclou l'anàlisi del procés i dels resultats, així com una prompta notificació d'aquests resultats a la població i al personal que realitza el cribratge"²²⁷. Aquest procés té com a finalitat la monitorització del programa i la detecció de problemes que puguin ser corregits per complir els compromisos establerts i a més, ha d'especificar els aspectes generals de l'avaluació. En relació a l'avaluació, s'ha de fer constar: els principals indicadors referits a l'estructura, activitat, procés i resultats, així com els criteris o estàndards, la periodicitat, les fonts d'informació per l'elaboració dels indicadors i els responsables de portar-la a terme.

En aquest sentit, la majoria de programes de cribratge de CCR segueixen la *Guia Europea per al control de la Qualitat en el Cribratge de CCR*¹³⁰, la qual recull els valors acceptables i desitjables dels principals indicadors a partir de l'evidència científica disponible. A partir d'aquesta Guia, que ha estat la base que ha permès avaluar els programes i comparar-los entre ells, cada país ha realitzat altres documents on s'incorporen aspectes claus del procés que no quedaven reflectits en la Guia Europea. D'aquesta manera, a Espanya i a Catalunya, a través de la *Xarxa de Programes de cribratge*²²² i de la *Comissió Assessora de Programes de Cribratge*²²⁸, respectivament, s'han elaborat diferents manuals on s'incorporen indicadors no definits en la Guia Europea.

Els principals indicadors que s'inclouen en el programa de cribratge de CCR de l'Hospitalet, es troben resumits en la **taula 6**.

Taula 6. Principals indicadors de qualitat del Programa de Cribratge de Càncer Colorectal a Catalunya			
TIPUS D'INDICADOR	INDICADOR	ESTÀNDARD	DESITJABLE
Organització / estructurals	Interval entre la data d'anàlisi del TSOE i la tramesa de resultats	>90% en 7 dies	----
	Interval de temps entre un resultat positiu del TSOE i la realització de la colonoscòpia	>90% en 60 dies	>90% en 30 dies
	Interval de temps entre cribratges	>90% en 24 mesos	>95% en 24 mesos
Procés	Cobertura del programa	>80%	>90%
	Participació	≥40%	≥65%
	Participació successiva o adherència	≥70%	≥85%
	Taxa resultats TSOE no vàlids	<3%	<1%
	Positivitat TSOE	Cribratge inicial: ≤6% Cribratge successiu: ≤4,5%	---- ----
	Acceptació colonoscòpia	>85%	>90%
	Colonoscòpies completes	≥95%	----
	Complicacions greus colonoscòpies	<25‰	----
	VPP per adenoma d'alt risc + càncer invasiu	Cribratge inicial: >25% Cribratge successiu: >15%	Cribratge inicial: >30% Cribratge successiu: >20%
VPP per càncer invasiu	Cribratge inicial: >7,5% Cribratge successiu: >5,0%	Cribratge inicial: >10,0% Cribratge successiu: >7,5%	
Impacte a curt termini	Taxa detecció adenoma alt risc	Cribratge inicial: >7,5‰ Cribratge successiu: >5,0‰	Cribratge inicial: >10,0‰ Cribratge successiu: >7,5‰
	Taxa detecció càncer invasiu	Cribratge inicial: >2,0‰ Cribratge successiu: >1,0‰	Cribratge inicial: >2,5‰ Cribratge successiu: >1,5‰
	Proporció de càncers detectats en estadis avançats	<30%	<20%

TSOE: test de sang oculta en femta; VPP: valor predictiu positiu.

Font: Consell Assessor del Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte de Catalunya. Departament de Salut

Existeixen altres guies, que recullen indicadors més específics relacionats amb tot el procés de la colonoscòpia^{141,229,230}. Malgrat la colonoscòpia se l'acaba realitzant una petita part de la població participant (atès que la majoria de TSOE surten negatius) és un dels punts claus de

tots el procés de cribratge ja que és on es poden produir les majors complicacions i on la satisfacció de l'usuari es pot manifestar de manera més evident.

Un dels indicadors més importants en l'avaluació dels programes de cribratge és la participació. Si no s'assoleix un mínim de participació, el programa deixa de ser efectiu i eficient. La participació depèn de molts factors alguns dels quals actuaran com a facilitadors i altres com a barreres²³¹. El coneixement que té la població de la malaltia i la seva possible prevenció, el tipus de prova que s'utilitza com a cribratge, el circuit per recollir-la i retornar-la, la por de saber que es pot tenir un càncer, són factors a tenir en compte per implementar estratègies per tenir a la població informada i que les persones a cribrar puguin decidir per elles mateixes si volen o no participar.

1.9. Justificació

Per tot això, ens hem plantejat avaluar la qualitat del Programa de Cribratge de Càncer Colorectal de l'Hospitalet de Llobregat des de la seva implementació l'any 2000 i analitzar l'efectivitat de les diferents estratègies incorporades amb el temps. Aquests resultats haurien d'ajudar en la implementació i l'avaluació d'altres programes, sobretot ara que s'ha iniciat la fase d'extensió del cribratge per tota Catalunya (amb data prevista de finalització pel desembre de 2017).

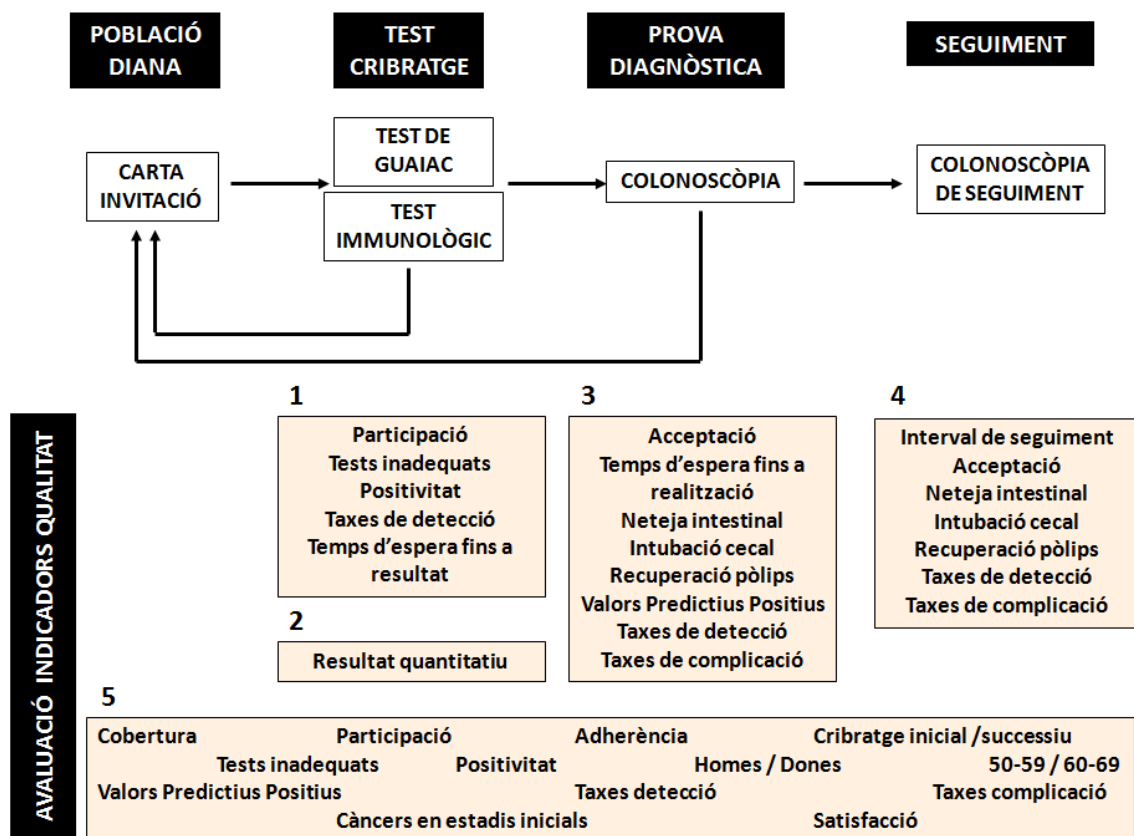
Per assolir els objectius plantejats en la tesi s'han dissenyat diferents estudis, tots ells realitzats dins el context del programa de cribratge de CCR de L'Hospitalet de Llobregat (**Figura 7**).

Primer de tot ens vàrem plantejar realitzar una revisió de com estava la prevenció del CCR, especialment la secundària, i els tractaments disponibles. Fruit de la immersió en el tema, vàrem decidir que faríem un article de revisió que serviria per situar-nos en el món de la prevenció del CCR.

Els altres estudis s'han centrat específicament en l'avaluació dels indicadors de qualitat basada en tres aspectes clau del procés de cribratge: el TSOE; la colonoscòpia diagnòstica; i la colonoscòpia de seguiment.

En relació al TSOE s'han realitzat dos estudis; en un s'han comparat els dos TSOE utilitzats en el Programa (estudi 1) i en l'altre s'ha avaluat l'associació entre el resultat quantitatiu del FIT i la lesió detectada (estudi 2). En un tercer estudi s'han analitzat els indicadors vinculats amb la colonoscòpia, tant els obtinguts abans, durant o després de l'exploració (estudi 3). També hem estudiat l'adequació de les colonoscòpies de seguiment, és a dir veure si les colonoscòpies de control que es realitzen en les persones que han participat i han requerit d'una colonoscòpia diagnòstica, es realitzen dins els intervals recomanats per les guies (estudi 4). I finalment, hem volgut fer una avaluació de com han evolucionat tots els indicadors clau al llarg dels més de 10 anys de funcionament del programa (estudi 5).

Figura 7. Estudis inclosos en la tesi doctoral



Font: elaboració pròpia.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Hipòtesis

El nivell de qualitat del Programa de cribatge de càncer colorectal de l'ICO Hospitalet és adequat però amb aspectes millorables. La implementació de diferents estratègies, tant a nivell d'organització com de procés, faran augmentar els estàndards de qualitat.

1. Els resultats de participació del Programa i de les taxes de detecció d'adenomes i càncer (neoplàsia) són millors amb el test immunològic que amb el test de guaiac.
2. Existeix una associació positiva entre el resultat quantitatiu del test immunològic i el grau de lesió (a major resultat, més avançada és la lesió).
3. Les colonoscòpies del programa de cribatge compleixen els estàndards de qualitat.
4. Les colonoscòpies de seguiment no es realitzen dins els intervals recomanats en les guies de qualitat.
5. Els indicadors de qualitat del Programa han millorat amb el pas del temps, assolint els estàndards recomanats internacionalment.

Objectius

Objectiu general:

Avaluar la qualitat del Programa de cribatge de càncer colorectal de l'Hospitalet de Llobregat en els seus anys de funcionament.

Objectius específics:

1. Comparar els resultats de participació i les taxes de detecció de neoplàsia colorectal amb ambdós test de cribatge (immunològic vs guaiac).
2. Descriure l'associació entre el resultat quantitatiu del FIT i el tipus de lesió detectada en la colonoscòpia.
3. Avaluar els indicadors de qualitat relacionats amb la colonoscòpia i identificar aquells que no assoleixen l'estàndard.
4. Avaluar l'adequació de les colonoscòpies de seguiment segons les recomanacions de les guies.
5. Analitzar els principals indicadors de qualitat del Programa (d'organització, procés i impacte) i establir mesures correctores en els que no assoleixen el valor recomanat en les guies específiques.

3. METODOLOGIA

3.1. Material i mètodes

Per assolir els objectius plantejats en la tesi s'han dissenyat diferents estudis, tots ells realitzats dins el context del programa de cribratge de CCR de L'Hospitalet de Llobregat però amb diferents períodes d'estudi.

El Programa es fonamenta en convidar a població, a priori sana, a realitzar una prova de manera totalment gratuïta, per detectar sang no visible a simple vista en una mostra de femta. El circuit del programa es pot veure resumit en la **Figura 8** i les seves principals característiques són les que anomenem a continuació:

3.1.1. Població diana

Homes i dones d'entre 50 i 69 anys d'edat, residents a L'Hospitalet de Llobregat i inclosos dins del Registre Central d'Assegurats (RCA) del CatSalut.

3.1.2. Criteris d'exclusió permanents

Història personal d'adenomes colorectals o CCR, antecedents familiars amb criteris d'alt risc de desenvolupar CCR, MII (colitis ulcerosa o malaltia de Crohn), malaltia terminal o incapacitant greu.

En el cas de complir amb algun d'aquests criteris d'exclusió detectats posteriorment a l'enviament de la carta, el programa de cribratge se n'encarrega de fer les derivacions als circuits pertinents, assegurant que ningú es queda sense tenir una assistència adequada.

3.1.3. Criteris d'exclusió temporals

Colonoscòpia amb resultat normal realitzada en els 5 darrers anys, TSOE negatiu realitzat recentment, adreça postal incorrecta o tractaments d'altres malalties que impossibiliten momentàniament realitzar el TSOE o la colonoscòpia.

En aquests casos, la persona no participarà en la ronda actual però, segons la seva situació, es convidarà en rondes posteriors.

Quan parlem d'una ronda ens referim als temps que passa entre que convidem a participar a una determinada població fins que la tornem a convidar. En programes que ofereixen la prova biennalment, les rondes es donen cada 2 anys. En poblacions on s'ofereix anualment (com Japó), la ronda té lloc cada any.

3.1.4. Població elegible

Població diana que ha de rebre la carta d'invitació un cop aplicats els criteris d'exclusió. Aquesta població rep una carta nominal (**Annex 1**) amb un fulletó informatiu (**Annex 2**) on se li explica breument la importància de la prevenció i se la convida a participar al programa. Si passades 6-8 setmanes (depenent de l'època de l'any) no es té constància de que ha participat, s'envia una carta recordatori (**Annex 3**).

3.1.5. Test de sang oculta en femta

El TSOF s'ofereix cada 2 anys, sempre que el resultat sigui negatiu. En els casos positius es recomana la realització de la colonoscòpia, que acabarà confirmant o descartant una lesió que pugui haver provocat el resultat positiu del TSOF.

En les tres primeres rondes, des de febrer de 2000 fins a març de 2008, es va utilitzar exclusivament el gTSOF (Hema-screen™). En la 4a ronda (setembre 2008 - setembre 2010), es va utilitzar majoritàriament el gTSOF excepte en un 20% de la població diana als quals se'ls va oferir el FIT quantitatiu (OC Sensorμ®). En la 5a ronda (novembre 2010 - novembre 2012) i successives es va utilitzar com a únic test el FIT.

gTSOF (Annex 4): consisteix en recollir 2 petites mostres de femta de 3 deposicions diferents (un total de 6 petites mostres). Possibles resultats del test: 1) **positiu dèbil**: presència de sang en <5 de les mostres; en aquest cas l'usuari ha de repetir el test seguint una dieta especial; 2) **negatiu**: cap mostra amb presència de sang; 3) **positiu**: presència de sang en 5 o 6 mostres en un primer test o en qualsevol de les mostres si es tracta d'una repetició per positiu dèbil; 4) **no concloent**: mostres caducades (qualsevol resultat negatiu obtingut després de ≥14 dies des de la recollida), manca d'informació en el kit que permeti fer la vinculació amb el participant, o qualsevol errada tècnica o mala execució de la prova (excés o defecte de femta en les mostres); en qualsevol d'aquest casos és necessari repetir el test.

FIT (Annex 5): únicament es requereix una mostra de femta. El punt de tall és 100 ng de Hg/ml de buffer, de manera que els resultats es categoritzen en **positius** (≥100 ng/ml), **negatius** (<100 ng/ml) i **no concloents** (mateixes raons que el gTSOF).

3.1.6. Colonoscòpia

És la prova que es recomana als participants després d'un TSOF positiu. Les colonoscòpies es realitzen a les unitats d'endoscòpia dels hospitals de referència per un equip de professionals experts (gastroenteròleg, anestesiològ, infermer i auxiliar d'infermeria), sota sedació (normalment amb propofol) i en una agenda específica de tardes. Segons el resultat de la colonoscòpia i les característiques dels pòlips (número, mida, histologia i grau de displàsia), els participants es classifiquen en: participants amb colonoscòpia normal, pòlip hiperplàstic, adenoma de baix risc (ABR), adenoma d'alt risc (AAR) o càncer (**Annex 6**). Aquells participants que presentin més d'una lesió, es classifiquen d'acord a la més avançada.

Per a les colonoscòpies incompletes (les que no arriben a cec), és necessari realitzar-ne una de nova o bé programar una altra exploració (ènema, TAC). En el cas de la presència d'un càncer o d'un pòlip massa gran per fer la polipectomia endoscòpicament, es deriva al servei de cirurgia corresponent.

La classificació histològica dels pòlips i càncer està basada en la de l'Organització Mundial de la Salut. Es defineix com AAR qualsevol pòlip adenomatós ≥10 mm, o la presència de més de 2 adenomes, o qualsevol adenoma amb component tubulovellós o vellós, o existència de displàsia d'alt grau. La presència d'1 o 2 petites lesions (<10 mm) tubulars i amb displàsia de baix grau es classifica com adenoma de baix risc (ABR). Tots els carcinomes *in-situ* i els adenocarcinomes intramucosos i intraepitelials es classifiquen com AAR. Per tant, quan parlem

de càncers estem incloent únicament els invasius (invasió com a mínim de la submucosa). L'estadiatge dels càncers segueix el sistema TNM (T: tumor; N: nòduls o ganglis; M: metàstasi).

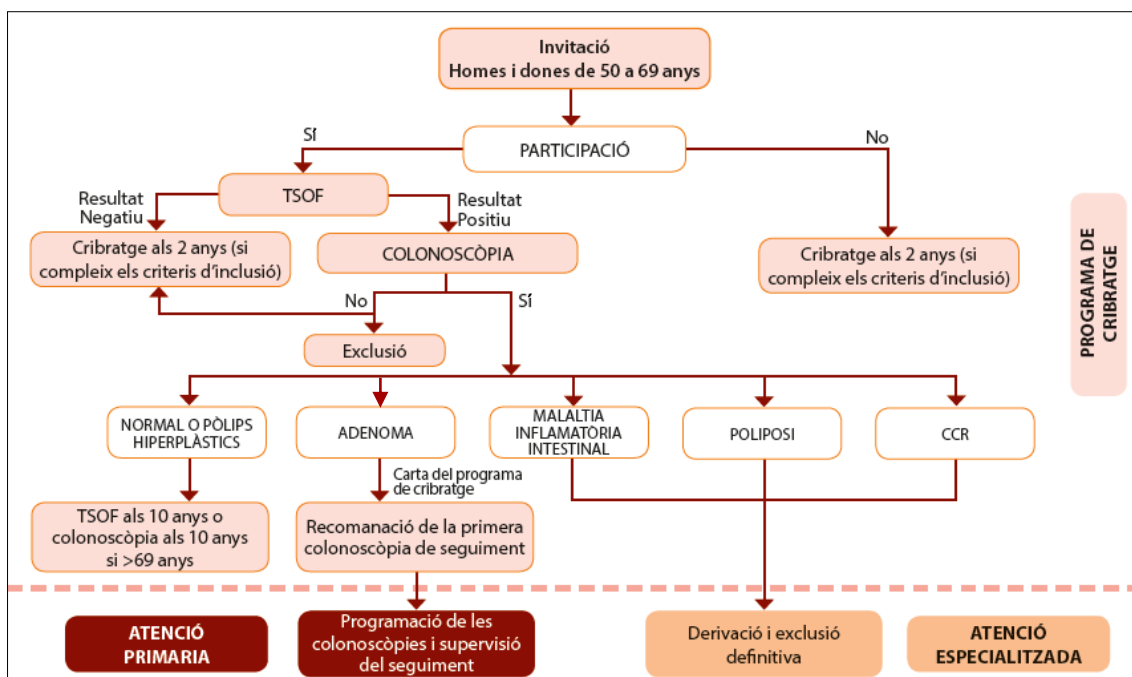
Durant el període d'estudi dels diferents treballs que componen aquesta tesi, es va publicar l'"European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis"¹³⁰ incorporant l'adenoma de risc intermedi (ARI) com una nova categoria. Abans de la seva publicació, l'ARI estava inclòs dins de l'AAR (**Annex 6**). Per tal de no tenir biaixos, hem mantingut la classificació del risc prèvia a la publicació de la Guia Europea.

3.1.7. Seguiment

Els participants amb un TSOF negatiu tornen a ser convidats a la ronda següent (passats dos anys), sempre que es compleixin els criteris d'inclusió; els positius amb colonoscòpia feta, si no presenten cap lesió adenomatosa ni càncer, se'ls torna a convidar al programa o se'ls recomana una colonoscòpia als 10 anys, depenent de l'edat que tinguin passat aquest temps. Les lesions adenomatoses requereixen un control a l'1, 3 o 5 anys, segons les seves característiques i queden excloses del programa (**Annex 6**). Amb la publicació de la Guia europea, també va haver canvis en el seguiment dels ABR. Prèviament a la publicació de la guia, tots els ABR quedaven exclosos del Programa de cribratge i se'ls recomanava un seguiment amb colonoscòpia als 5 anys. A partir de la publicació de la Guia europea, els ABR no s'exclouen i tonen a ser convidats a participar en el programa als dos anys.

Tots els càncers es deriven al comitè multidisciplinari de CCR per decidir el tractament oncològic més adequat.

Figura 8. Circuit del Programa de cribratge de càncer colorectal de l'Hospitalet de Llobregat



TSOF: test de sang oculta en femta; CCR: càncer colorectal
Font: elaboració pròpia.

3.2. Aspectes ètics

El Programa de cribratge de CCR està sota l'empара de la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal (LOPD), de manera que tota la informació que d'ell se'n deriva, s'incorpora a un fitxer de l'Institut Català d'Oncologia en l'àmbit exclusivament del Programa, amb la finalitat de fer la gestió, seguiment i avaluació pertinents. Així mateix i de conformitat amb el que estableix aquesta llei, les dades poden ser cedides a professionals de la sanitat per activitats relacionades amb la finalitat del registre, segons la llei 15/1990, de 9 de juliol, d'ordenació sanitària de Catalunya. Aquesta informació està incorporada en totes les cartes d'invitació del programa afegint que l'usuari pot, en qualsevol moment, exercir els seus drets d'accés, rectificació, cancel·lació i oposició en els termes que estableix la Llei, mitjançant comunicació al Comitè LOPD-Assessoria Jurídica (2^a planta), Av. Gran Via, 199-203 de L'Hospitalet de Llobregat (08908).

Les persones que s'han de realitzar una colonoscòpia conseqüència d'un resultat positiu del TSOE, signen els consentiments informats (el de l'exploració i el de l'anestèsia/sedació) en l'Hospital de referència corresponent. En relació a l'accés i consulta de la informació de les històries clíniques (informes de colonoscòpia i anatomia patològica), el Programa s'acull a la Llei 41/2002 de 14 de novembre que regula l'autonomia, drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica (LAP).

Per a la realització de l'estudi de l'adequació de colonoscòpies de seguiment, es va sol·licitar l'aprovació per part del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (**Annex 7**).

A l'hora de fer les anàlisis estadístiques, qualsevol variable que pogués identificar a un usuari (noms, cognoms, CIPs...) es van dissociar de la base de dades principal de manera que s'impossibilités la vinculació de la informació a un determinat pacient.

Tot el personal del Programa de cribratge i els col·laboradors puntuals dels diferents estudis, tenen per contracte complir amb la normativa aquí descrita.

4. ARTICLES

El present treball de tesis doctoral està format per un compendi de sis articles: una revisió, quatre articles originals i un manuscrit enviat recentment a la revista *Journal of Medical Screening* per a la seva valoració. Cadascun d'aquests articles dóna resposta a un dels objectius plantejats, excepte l'article de revisió.

Atès que no existeix un posicionament clar del factor d'impacte (FI) i quartil (Q) que s'haurien de mostrar, en la taula 7 podem observar els que creiem que poden ser d'interès (el de l'any de l'acceptació, el de la publicació, el de l'any següent a la publicació i el més recent publicat que correspon al del 2015).

Taula 7. Factors d'impacte i posició en quartils de les revistes on s'han publicat els articles de la tesi				
Revista	FI i Q any acceptació	FI i Q any publicació	FI i Q any següent publicació	FI i Q més recents (2015)
World J Gastroenterol 2014	2,369 / Q3 gastroenterologia i hepatologia	2,369 / Q3 gastroenterologia i hepatologia	2,787 / Q2 gastroenterologia i hepatologia	2,787 / Q2 gastroenterologia i hepatologia
Rev Esp Salud Pública 2011	0,706 / Q4 salut pública, ambiental i ocupacional	0,706 / Q4 salut pública, ambiental i ocupacional	0,696 / Q4 salut pública, ambiental i ocupacional	0,606 / Q4 salut pública, ambiental i ocupacional
Eur J Cancer Prev 2015	3,031 / Q2 oncologia	2,415 / Q3 oncologia	2,415 / Q3 oncologia	2,415 / Q3 oncologia
Rev Esp Enferm Dig 2013	1,317 / Q4 gastroenterologia i hepatologia	1,317 / Q4 gastroenterologia i hepatologia	1,414 / Q4 gastroenterologia i hepatologia	1,455 / Q4 gastroenterologia i hepatologia
J Med Screen 2017	----	----	----	1,750 / Q2 salut pública, ambiental i ocupacional
Sci Rep 2016	5,228 / Q1 ciències multidisciplinars	----	----	5,228 / Q1 ciències multidisciplinars

FI: factor d'impacte; Q: quartil

Font: elaboració pròpia

4.1. Article 1. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine

Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. World J Gastroenterol. 2014;20(22):6786-808.

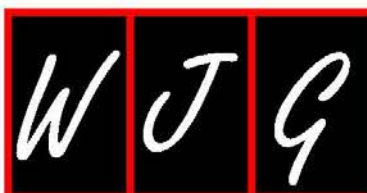
Aquest article respon a la necessitat de sintetitzar la quantitat d'informació que disposàvem per contextualitzar el tema de la prevenció, principalment la secundària, com a fonament dels estudis següents. L'objectiu que ens varem plantejar va ser el de presentar una revisió de les principals estratègies de prevenció del CCR, posant èmfasi en la prevenció secundària, i també dels nous fàrmacs disponibles per al tractament de la malaltia .

RESUM

No totes les estratègies per a la prevenció secundària del càncer colorectal compleixen els criteris necessaris per a ser implementades dins de programes de cribratge. Els nous marcadors que van sorgint gràcies als avenços científics i tecnològics encara estan lluny d'assolir valors alts de sensibilitat per a la detecció d'adenomes.

Avui en dia, les tres proves acceptades per al cribratge del CCR són el TSOF, la colonoscòpia i la sigmoidoscòpia. El TSOF és el mètode més utilitzat a nivell mundial i és la primera elecció en la major part de programes de cribratge a Europa. El FIT està millor acceptat per la població perquè no requereix una dieta especial, és més fàcil de realitzar i requereix menys mostres que el gTSOF. Malgrat la gran disparitat de tests amb valors de sensibilitat i especificitat força variables, la tendència és la d'utilitzar una única mostra amb un FIT quantitatiu. El FIT s'està imposant cada vegada més i el test de guaiac aviat serà història.

En relació al tractament, la quimioteràpia segueix sent la base del tractament sistèmic; en la darrera dècada han sorgit nous fàrmacs molt prometedors pel maneig de la malaltia metastàtica. Els avenços recents en la biologia molecular i la classificació genètica del CCR són essencials per a individualitzar aquestes teràpies i seran la base del tractament en els propers anys.



WJG 20th Anniversary Special Issues (5): Colorectal cancer

Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine

Gemma Binefa, Francisco Rodríguez-Moranta, Àlex Teule, Manuel Medina-Hayas

Gemma Binefa, Cancer Prevention and Control Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, CIBERESP, Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain

Gemma Binefa, Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain

Francisco Rodríguez-Moranta, Endoscopy Unit, University Hospital of Bellvitge, IDIBELL, CIBERESP, Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain

Àlex Teule, Genetic Counseling Unit, Catalan Institute of Oncology, Hospitalet de Llobregat, 08908 Barcelona, Spain

Manuel Medina-Hayas, Department of Morphological Sciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain

Author contributions: All of the authors contributed in each phase of the paper (design, acquisition and interpretation of data); all authors revised the draft of the manuscript and approved the final version.

Supported by Partially funded by the Carlos III Health Institute No. P111/01593

Correspondence to: Gemma Binefa, MD, MPH, Cancer Prevention and Control Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, CIBERESP, Hospitalet de Llobregat, Av. Gran Via 199-203, 08908 Barcelona, Spain. gbinefa@iconcologia.net
 Telephone: +34-93-2607351 Fax: +34-93-2607956

Received: September 28, 2013 Revised: January 16, 2014

Accepted: March 6, 2014

Published online: June 14, 2014

and an increase of 80% in deaths from CRC by 2030. The incidence of CRC can benefit from different strategies depending on its stage: health promotion through health education campaigns (when the disease is not yet present), the implementation of screening programs (for detection of the disease in its early stages), and the development of nearly personalized treatments according to both patient characteristics (age, sex) and the cancer itself (gene expression). Although there are different strategies for screening and although the number of such strategies is increasing due to the potential of emerging technologies in molecular marker application, not all strategies meet the criteria required for screening tests in population programs; the three most accepted tests are the fecal occult blood test (FOBT), colonoscopy and sigmoidoscopy. FOBT is the most used method for CRC screening worldwide and is also the primary choice in most population-based screening programs in Europe. Due to its non-invasive nature and low cost, it is one of the most accepted techniques by population. CRC is a very heterogeneous disease, and with a few exceptions (*APC*, *p53*, *KRAS*), most of the genes involved in CRC are observed in a small percentage of cases. The design of genetic and epigenetic marker panels that are able to provide maximum coverage in the diagnosis of colorectal neoplasia seems a reasonable strategy. In recent years, the use of DNA, RNA and protein markers in different biological samples has been explored as strategies for CRC diagnosis. Although there is not yet sufficient evidence to recommend the analysis of biomarkers such as DNA, RNA or proteins in the blood or stool, it is likely that given the quick progression of technology tools in molecular biology, increasingly sensitive and less expensive, these tools will gradually be employed in clinical practice and will likely be developed in mass.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Colorectal cancer; Prevention; Mass screen-

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a very heterogeneous disease that is caused by the interaction of genetic and environmental factors. CRC develops through a gradual accumulation of genetic and epigenetic changes, leading to the transformation of normal colonic mucosa into invasive cancer. CRC is one of the most prevalent and incident cancers worldwide, as well as one of the most deadly. Approximately 1235108 people are diagnosed annually with CRC, and 609051 die from CRC annually. The World Health Organization estimates an increase of 77% in the number of newly diagnosed cases of CRC

ing; Biological markers; Drug therapy

Core tip: Although there are different strategies for screening, the number of which is increasing due to the potential of emerging technologies in molecular marker application, not all strategies meet the criteria required for screening tests in population programs; the three most accepted tests are fecal occult blood test, colonoscopy and sigmoidoscopy.

Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule Á, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6786-6808 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i22/6786.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6786>

COLORECTAL CANCER PATHOGENESIS

Colorectal cancer (CRC) is a very heterogeneous disease that is caused by the interaction of genetic and environmental factors and can be classified based on the importance of each of these factors. The majority of CRCs are sporadic (70%-80%), with age being the most important risk factor. Only a small proportion of cases are due to inherited forms, either familial adenomatous polyposis (less than 1%), non-polyposis hereditary CRC or Lynch syndrome (2%-5%) or *MYH*-gene associated polyposis (< 1%)^[1]. An additional 20%-25% of cases are estimated to have an associated hereditary component, which has not yet been well established and is known as familial CRC^[2].

CRC develops through a gradual accumulation of genetic and epigenetic changes, leading to the transformation of normal colonic mucosa into invasive cancer. Most CRC develops from adenomas (adenoma-carcinoma sequence), and the neoplastic transformation time is considered approximately 10-15 years, which represents the available time to detect and remove these adenomas before their progression to invasive carcinoma.

Three main routes of CRC carcinogenesis are currently considered. The first known was proposed by Fearon *et al.*^[3] and is called the suppressor pathway or pathway of chromosomal instability. This route involves the accumulation of mutations that leads to oncogene activation (*KRAS*) and suppressor gene inactivation (*DCC*, *APC*, *SMAD4*, *TP53*). The accumulation of these molecular alterations, regardless of the order in which they are acquired, is responsible for neoplastic transformation^[4]. A second mechanism involves the accumulation of errors during DNA replication due to the presence of mutations in genes responsible for its repair (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1* and *Exo1*)^[5]. These errors accumulate predominantly in repetitive DNA fragments (microsatellites) scattered throughout the genome, resulting in mutations in various target genes. This mutator pathway or microsatellite instability is involved in Lynch syndrome and in 15%-20% of sporadic CRCs^[6]. The mutator pathway tumors occur more frequently

in older women and locations proximal to the splenic angle^[6]. These tumors are histologically characterized by an increased lymphocyte infiltration (Crohn-like) and as being mucinous and poorly differentiated tumors^[7].

Finally, a third route of carcinogenesis has been recently identified in the field of epigenetics: aberrant hypermethylation, a mechanism to silence gene function. Dinucleotide methylation in the promoter region of many genes has been referred to as the CpG island methylator phenotype (CIMP). The CIMP is responsible for 15%-20% of sporadic CRC. A tumor is considered to be CIMP-positive if it exhibits methylation of at least 3 of the following markers: *CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3* and *SOC31*^[8]. Methylating pathway tumors occur more frequently in women and elderly people, are preferably located in the right colon and do not benefit from treatment with 5-fluorouracil (5-FU). These tumors are histologically poorly differentiated tumors with mucinous differentiation or signet rings, exhibit microsatellite instability and are *BRAF* mutation carriers. The precursor lesions of these CIMP tumors are sessile serrated adenomas^[9]. A better understanding of carcinogenesis pathways has allowed the development of diagnostic and prognostic markers as well as the investigation of new therapeutic targets and predictors of response to cancer treatments.

EPIDEMIOLOGY

CRC is one of the most prevalent and incident cancers worldwide, along with lung and breast cancers, and is one of the most deadly. Approximately 1235108 people are diagnosed annually with CRC, and approximately 609051 die from CRC annually^[10].

CRC is more frequent and causes more deaths in men than in women worldwide, except in the Caribbean. CRC is the third most common cancer in men (663000 cases/year) and the second most common cancer in women, after breast cancer, with 571000 cases a year.

Approximately 60% of CRC cases are diagnosed in developed countries, and after Japan, Europe represents one of the regions with the highest rates both in incidence and mortality.

Japan is one of the countries with the highest incidence rate, especially in men (41.7 cases per 100000); despite this fact, CRC mortality rates are below those of Europe^[10]. This low mortality rate is due, in part, to the effect of the screening program implemented since 1992, one of the first in the world, along with Italy and Israel^[11].

In Europe, CRC is the third most common cancer and is one of the leading causes of cancer death. An estimated 432414 new cases and 212219 deaths occur each year due to CRC, which represents an age-standardized rate of 29.6 and 13.3 per 100000, respectively^[12].

Although historically the incidence and mortality rates in the US have remained above those in Europe, this relationship has recently changed. According to the latest GLOBOCAN data^[10], the standardized incidence rate

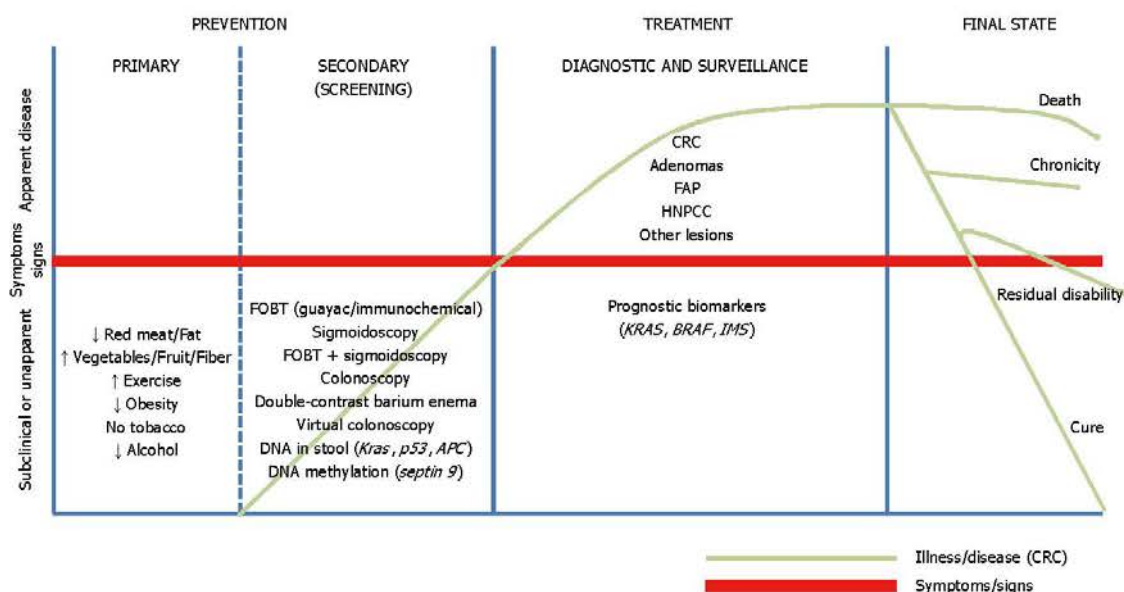
Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

Figure 1 Colorectal cancer: From prevention to treatment. The figure shows the different alternatives to prevent and treat colorectal cancer (CRC). When the disease is not present, the best alternative is to have a healthy lifestyle (primary prevention). To detect CRC in its early stages without symptoms, screening programs are the paramount option (secondary prevention); and finally, when symptoms appear, the treatment to be considered will depend to the existence of prognostic biomarkers and the personal or family history. All these factors will be decisive in the evolution of the disease. FOBT: Fecal occult blood test; FAP: Familial adenomatous polyposis; HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

by age in the US stands at 29.2 cases per 100000, with a mortality rate of 8.8. It has been estimated that Europe is undergoing a minimum annual increase of 0.5% in CRC incidence.

The European countries with the highest incidence rates of CRC in men are Slovakia, Hungary and Czech Republic, all with results greater than 50 cases per 100000. In women, the highest rates (> 30 cases per 100000) are observed in Norway, Denmark and the Netherlands^[12,13].

Within Europe, Spain is positioned slightly above the European average in terms of incidence rate (30.4 cases per 100000)^[12,14], although the mortality rate is average (13.3 per 100000). CRC is the most common tumor in Spain when considering both sexes together and is the second leading cause of cancer death in both men and women. Estimations for next year predict a pattern similar to the present one, with increased mortality in men and a stabilization in women^[15]. There is a marked geographic variation in CRC rates, with Catalonia presenting the highest incidence of this tumor, with an adjusted rate above the European average in men^[16].

Based on current incidence and mortality rates as well as on projected demographic changes in the world population for the coming decades, the World Health Organization (WHO) estimates an increase of 77% in the number of newly diagnosed CRC cases and an increase of 80% in deaths from CRC by 2030^[13,17]. Most of the additional incidence and mortality would occur in the world's less developed regions. This estimation could be higher if developing countries continue with an increasingly Westernized lifestyle^[18].

Since the 1990s, there has been an improvement in CRC relative survival at 5 years in both sexes that can be explained by an early diagnosis at initial stages, a breakthrough in the treatment of stage II and III disease and also a decrease in postoperative mortality. Different theories have been proposed to explain the difference in the CRC mortality rate between men and women, one of which is that the use of hormone replacement treatment in women may be a protective factor^[19]. Other factors that could explain the different patterns of mortality are an increased access to health care and the adoption of healthier lifestyles by women.

Current data confirm the need to urgently incorporate measures to improve the situation, taking into account both the accelerated aging process and estimates of an increase in incidence rates. As shown in Figure 1, CRC can benefit from different strategies depending on its stage: health promotion through health education campaigns (when the disease is not yet present), the implementation of screening programs (for the detection of the disease in its early stages), and the development of nearly personalized treatments according to both patient characteristics (age, sex) and the cancer itself (gene expression).

PRIMARY PREVENTION (RISK FACTORS)

As previously mentioned, over 70% of CRC cases are sporadic and thus related to lifestyle. Despite being one of the most common cancers, CRC is also one that could benefit most from prevention through primary and secondary prevention strategies, and it is estimated that be-

tween 66% and 75% of CRC cases could be avoided with a healthy lifestyle^[20].

The known risk factors for CRC are as follows: a diet low in fruit and vegetables, excessive intake of red meat and saturated fat, alcohol intake, a sedentary lifestyle, tobacco and being overweight^[21]. However, the main risk factor is age. From 50 onwards, CRC is much more frequent, and the incidence increases exponentially with age.

Primary prevention is the best strategy to avoid CRC, but health promotion programs, aimed at changing dietary and hygiene habits, have long-term results and should therefore be complemented by other more immediate impact strategies such as secondary prevention.

SECONDARY PREVENTION OR SCREENING

Among the different CRC prevention options, secondary prevention is considered one of the most appropriate, as it can detect cancer precursor lesions (reducing incidence and mortality) and/or early-stage disease, when treatment is more effective (also reducing mortality).

Due to its high morbidity and mortality, its well-known natural history, the diagnostic methods to detect the disease in early stages or as even precursor lesions, and treatments that can improve survival if implemented in early stages, CRC meets the main requirements established by the WHO to be screened^[22].

It is well known that the main CRC prognostic factor is the stage at diagnosis. CRC survival at 5 years is between 50% and 60%^[23] and is higher in the initial stages (75%-90%) than in advanced stages (< 15%)^[24]. Many CRCs are detected from the presence of signs or symptoms, which typically appear in advanced phases; in these cases, a quick diagnosis does not ensure a better prognosis, as the presentation of any symptoms may indicate the presence of advanced CRC. Thus, early detection and implementation, ideally, of CRC population-screening programs is of paramount importance. However, not everyone is likely to benefit from the programs; target population are men and women over 50 years (as this is the age from which developing CRC is more common) who are asymptomatic and lack a personal or family history of CRC, the so called average risk population. There are rapid diagnostic circuits for cases with symptoms or a high suspicion diagnosis and genetic counseling units or high risk clinics for cases with a family history.

In 2000, the Advisory Committee on Cancer Prevention recommended to European Union member states the use of CRC screening in the asymptomatic population from 50 years of age^[25].

Although there are different strategies for screening, the number of which is increasing due to the potential of emerging technologies in molecular marker application, not all strategies meet the criteria required for screening tests in population programs: (1) acceptable sensitivity and specificity; (2) a demonstrated reduction in CRC mortality; (3) acceptable by the target population; and (4)

low cost. In this sense, the three most accepted tests are the fecal occult blood test (FOBT), colonoscopy and sigmoidoscopy.

European population screening programs typically use the biennial FOBT as a screening test and colonoscopy as a confirmatory exploration (in positive FOBT cases)^[26]. In contrast, in Japan, the interval is an annual FOBT. In the US, recommendations are either of one annual FOBT, sigmoidoscopy, double-contrast barium enema (DCBE) or CT colonography every 5 years or colonoscopy every 10 years. Among the various implemented programs, there are other differences in addition to the screening intervals, such as the target population to which they are addressed or the type of test used^[27,28] (Table 1).

However, there are many other techniques that, although far from being incorporated into screening programs, are extremely useful for the early diagnosis of CRC and for determining the course of treatment.

All tests or techniques (screening or not) can be divided into two groups as detailed below: (1) explorations to visualize the large intestine; and (2) analyses of biological samples.

EXPLORATIONS TO VISUALIZE THE LARGE INTESTINE

Colonoscopy

Colonoscopy is considered the gold standard of excellence for the diagnosis of colorectal pathologies.

Although its use is clearly associated with a reduction in CRC-related deaths, there are no results from randomized controlled clinical trials demonstrating its effectiveness. However, other studies (prospective observational, case-control) have reported a significant reduction in CRC mortality and incidence, reaching, in some cases, up to 65% and 67%, respectively^[29,30], some of them highlighting the differences according to the lesion location, being more favorable for the left colon^[31,32].

Two major multicenter randomized clinical trials are currently being conducted in Europe to assess colonoscopy effectiveness. The NordICC study is being conducted in the Nordic countries, the Netherlands and Poland and compares colonoscopy (22000 people between 55 and 64 years old are invited to undergo once-only colonoscopy) with no screening (44000 people of the same age)^[33]. The COLONPREV is a Spanish study in which over 8 regions collaborate and in which the performance of a once-only colonoscopy (group of 26703 subjects from 50 to 69 years old) is compared with a biennial immunological fecal occult blood test (FIT) (26599 subjects)^[34]. The final results of both studies are expected in 2026 and 2021, respectively.

However, colonoscopy has some disadvantages. Because it is an invasive test, the procedure is not exempt of complications, with perforation and post-polypectomy bleeding being the most serious. According to the European Guidelines for quality assurance in CRC screening

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

Table 1 Characteristics of some colorectal cancer screening programs worldwide

Country	Test	Periodicity	Target population (age)	Year ²
Germany ²	FOBT	Annual	50-54	1971
	FOBT or CS	Biennial/Every 10 yr	≥ 55	
Italy	FOBT	Biennial	50-69/74	1982
	FS	Once-only	58-60	
Israel	FOBT	Annual	50-74	early 1990s
Japan	FOBT	Annual	≥ 40	1992
United States ¹	FOBT	Annual	50-75	1994
	FS/FOBT	Every 5/Every 3 yr		
	CS	Every 10 yr		
Taiwan	FOBT	Biennial	50-69	1995
Spain	FOBT	Biennial	50-69	2000
Poland ²	CS	Periodic	50-66	2000
Czech Republic ¹	FOBT	Annual	50-54	2000
	FOBT/CS	Biennial/Every 10 yr	≥ 55	
France	FOBT	Biennial	50-74	2002
Finland	FOBT	Biennial	60-69	2004
South Korea	FOBT	Annual	≥ 50	2004
Latvia ¹	FOBT	Annual	≥ 50	2005
Australia	FOBT	Biennial	55-74	2002
England	FOBT	Biennial	50-74	2006
The Netherlands	FOBT	Biennial	60-69	2006
Canada				2007
Ontario	FOBT	Biennial	≥ 50	
Manitoba	FOBT	Biennial	50-74	
Croatia	FOBT	Biennial	50-74	2007
Scotland	FOBT	Biennial	50-74	2007
Sweden	FOBT	Biennial	60-69	2008

¹Most countries have population-based screening programs (national or regional) except Czech Republic, Germany, Latvia, Poland and United States (which all have opportunistic screening). ²It refers to the year which some kind of screening began (pilot, population-based or opportunistic). FOBT: Fecal occult blood test; FS: Flexible Sigmoidoscopy; CS: Colonoscopy.

and diagnosis^[28], major complications occur in 3% to 16% of examinations, depending on whether the colonoscopy is chosen as a screening test or as a confirmatory test after a positive FOBT.

Furthermore, a lesion miss rate ranging between 6% and 12% for large polyps and 5% for cancers has been described^[35-38]. Thus, it is important to ensure good colonic cleansing and to use experienced endoscopists with an extensive history of examinations performed over his or her career and a minimum of annual procedures^[28,39,40].

Other limitations of the use of colonoscopy as a screening test are its cost and its lower acceptance by the population (because of the requirement of a specific diet and the intake of a bowel cleansing preparation, the fear of anesthesia and the exploration itself or shame)^[41-44]. In the COLONPREV study previously mentioned^[34], the participation rate was higher in the FIT group than in the colonoscopy group (34.2% *vs* 24.6%). In an Italian trial in 2007, the results were very similar, with an attendance rate of 32.3% for FIT and 26.5% for colonoscopy^[44]. These data demonstrate the clear preference of the population.

As the gold standard test for the detection of colorectal pathology, colonoscopy exhibits the best results, exceeding 98% sensitivity and 99% specificity for lesions > 6 mm^[45-47].

Assuming an exploration under perfect conditions (excellent or good colonic cleansing that allows a view of

> 90% of the mucosa and cecal intubation) and taking into account the natural history of CRC, the different guidelines currently available recommend a colonoscopy every 10 years for an average-risk population starting at an age of 50 years^[28,48,49]. The cases with family or personal history with a high risk of developing CRC must follow different controls to the average-risk population, usually by reducing the interval between surveillance colonoscopies.

Sigmoidoscopy

With respect to colonoscopy, sigmoidoscopy has the advantage of requiring less preparation and is typically performed without sedation. However, sigmoidoscopy has the great disadvantage of only detecting distal colon neoplasms.

The decision to perform a colonoscopy if a neoplasia is detected with sigmoidoscopy is controversial and must be individualized. Factors associated with an increased risk of proximal neoplasia include age > 65 years, villous histology in the distal lesion, distal adenoma ≥ 1 cm or multiple adenomas in the distal colon, and family history of CRC^[50,51]. Several studies demonstrate that the prevalence of advanced adenomas in the proximal colon in patients without distal lesions is only 2%-5%. Moreover, evidence also suggests that the risk of proximal advanced neoplasia in individuals with only hyperplastic polyps in the distal colon is comparable to the risk of people with-

out distal polyps^[52].

Unlike colonoscopy, there are results from randomized clinical trials assessing sigmoidoscopy. The most favorable results are those of a US study^[53], in which a 33% reduction in CRC incidence and a 43% reduction in mortality were obtained. United Kingdom^[54] and Italy (SCORE)^[55] trials also achieved satisfactory results (decreased incidence and mortality of 21% and 26%). In contrast, in the Norwegian study, there was no benefit after 7 years of follow-up^[56].

The sensitivity for detecting advanced neoplasia is lower than that of colonoscopy. Results between 78% and 83% have been reported^[50,52].

A sigmoidoscopy is recommended every five years in an average-risk population. Sigmoidoscopy can be performed alone or combined with an FOBT annually or biennially^[28,48,49].

DCBE

There is little evidence regarding DCBE, and the existing few results do not belong to randomized trials. In a case-control study, a reduction in CRC mortality of 33% was detected^[57]. In a substudy of the popular National Polyp Study, DCBE detected 53% of polyps between 6 and 10 mm, 48% of polyps larger than 10 mm and 32% of those under 6 mm^[58]. In a non-randomized study conducted in general clinical practice, the sensitivity for detecting adenomas > 7 mm and CRC with DCBE was 73% and 85%, respectively^[59].

DCBE is not a very frequently used first choice test for screening due to its cost and its low acceptance by the population. DCBE is often used as a complementary test to endoscopic techniques.

CT colonography

Although CT colonography exhibits superior patient acceptability than colonoscopy in symptomatic patients^[60], this method is very recent and remains little explored for screening. No sedation is required, but as in conventional colonoscopy, preparation is needed, and in the case of finding lesions, an additional exploration has to be performed to resect or biopsy the lesions.

Two meta-analyses^[61,62] have reached the same conclusion regarding the use of CT colonography: its sensitivity and specificity are high for the identification of polyps > 10 mm (82%) but not for smaller polyps (56% for polyps < 5 mm and 63% for lesions between 6 and 10 mm).

One of the disadvantages described is the high percentage of extracolonic lesions detected (to 66%), nearly a third of them requiring further testing and monitoring, generating an unexpected additional cost^[63,64].

Although its use as a first choice for CRC screening is unclear, the American Association of Gastroenterologists recommends CT colonography every five years^[48].

Other exploratory techniques

There are some new endoscopic techniques (wide angle colonoscopy, endoscopy capsule, narrow band imaging,

autofluorescence imaging system, *etc.*), still under development but very promising for CRC screening, with the goal of increasing population acceptance as well as the detection rate of neoplasia, especially in the proximal colon. It will be necessary to wait a few years to understand the results of the different ongoing studies^[65,66].

BIOLOGICAL SAMPLE ANALYSIS

Feces

Fecal hemoglobin: Most cases of CRCs develop in advanced adenomatous polyps (AA) (greater than 10 mm in diameter, with high-grade dysplasia or with more than 20% villous component). These preneoplastic lesions and CRC are characterized by presenting intermittently imperceptible blood loss in stool, which can be detected by FOBT before becoming clinically visible.

FOBT is the most used method for CRC screening worldwide and it is also the choice in most population-based screening programs in Europe. Due to its non-invasive nature and low cost, FOBT is one of the most accepted techniques by the population.

There are two basic types of FOBT: those based on guaiac resin (mostly biochemical qualitative) and those that are immunologically based (qualitative or quantitative).

The guaiac test (gFOBT) is the most studied by randomized clinical trials, demonstrating its effectiveness in reducing both CRC incidence and mortality^[67,71]. These studies demonstrate a reduction in mortality between 15% and 33%, primarily due to the higher proportion of early-stage diagnoses; a decreased incidence is also confirmed thanks to preneoplastic lesion (adenomas) detection and their removal to avoid CRC progression. The largest reduction is observed when offering the test annually (33% after 13-years follow-up). A biennial test obtained a reduction between 15%-21% after 8-years follow-up and between 18%-21% after 10 years^[67-71].

In gFOBT, peroxidase activity in the hemoglobin heme subunit is detected. These tests are not specific to human hemoglobin and can react with blood in the diet (*e.g.*, from red meat) and with the presence of peroxidase in some vegetables. Therefore, and to avoid false positives, dietary restriction few days before the test is recommended^[72]. In addition, gFOBT are not specific for lower gastrointestinal bleeding and may give false positives secondary to a bleeding pathology in the upper digestive tract. The test is performed by collecting two small stool samples from three separate bowel movements.

The two main types of gFOBT are the standard and the sensitive methods, differing by their ability to detect peroxidase activity (being better for the sensitive test).

The tests are qualitative tests, whose results are obtained using a reagent that changes the color of the stool sample; therefore, the result is exposed to a subjective assessment by the lab technician.

gFOBT sensitivity for neoplasia is very wide, from 6.2% to 83.3%, depending on the test used. Specificity is more constant, exceeding 80% in all cases and reaching

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

Table 2 Main colorectal cancer screening tools

Test	Sensitivity	Specificity	Considerations
Colonoscopy		90%	It requires a bowel cleansing preparation and sedation. Risk of severe complications. Not well accepted by population.
Adenoma \leq 5 mm	70%-79%		
Adenoma 6-9 mm	80%-92%		
Adenoma \geq 10 mm	92%-99%		
CRC	92%-99%		
Sigmoidoscopy ¹		92%	It requires less preparation. Sedation it is not necessary. Proximal lesions are not detected
Adenoma \leq 5 mm	70%-79%		
Adenoma 6-9 mm	80%-92%		
Adenoma \geq 10 mm	92%-99%		
CRC	90%-92%		
gFOBT standard		95%-99%	Dietary and pharmacological interactions. 3 samples
Adenoma \leq 5 mm	1%-5%		
Adenoma 6-9 mm	5%-13.7%		
Adenoma \geq 10 mm	8.9%-27.5%		
CRC	25%-50%		
gFOBT sensitive		90%-95%	Dietary and pharmacological interactions. 3 samples
Adenoma \leq 5 mm	5%-10%		
Adenoma 6-9 mm	10%-26.2%		
Adenoma \geq 10 mm	17.7%-49.4%		
CRC	50%-87%		
FIT		92.5%-98%	The sample needs to be refrigerated.
Adenoma \leq 5 mm	2%-7.5%		
Adenoma 6-9 mm	7.5%-24.0%		
Adenoma \geq 10 mm	16%-48%		
CRC	50%-87%		

¹Sensitivity and specificity only for distal lesions. Data based on the report "Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force". Available from: URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/colocancer/cartzaubtab2.htm>. DCBE: Double-contrast barium enema; gFOBT: Guayac fecal occult blood test; FIT: Immunochemical fecal occult blood test; CRC: Colorectal cancer.

98.4% in some cases^[73-75].

FITs are based on the use of monoclonal or polyclonal antibodies specific for human hemoglobin. The tests detect the presence of globin through immunochemical reactions^[76]. The most commonly used methods are latex agglutination (turbidimetry), enzyme immunoassay (ELISA) and immunochromatography.

FITs do not require dietary restriction, as they are specific for human hemoglobin. The tests are also specific for lower gastrointestinal bleeding. The tests can be qualitative and semi-quantitative, being able to set the cutoff point at convenience. These features make it increasingly often the chosen test in screening programs across Europe (such as Italy, France, Holland, Spain, Slovenia), Japan, New Zealand and Australia. The United Kingdom, a faithful user of gFOBT, is considering changing to FIT shortly.

FIT is better accepted by the population because it does not require a special diet, is easier to perform and requires fewer samples than gFOBT. However, it has the disadvantage that samples should be stored in a refrigerator, as high temperatures can alter the outcome, increasing the number of false negatives^[77].

Results from the literature regarding FIT sensitivity are highly variable, including tests with very little sensitivity (5.4%) and those that reach nearly 98%. Specificity ranges from 77% to 99%^[73,78]. Significant differences were reported according to the lesion location, with higher sensitivity for distal colon neoplasms^[79].

Several studies have demonstrated the superiority of

FIT to gFOBT in AA and CRC detection rates as well as a higher participation rate^[80-83].

Regardless of the FOBT used (gFOBT, FIT), a colonoscopy should be performed in all patients with a positive FOBT.

One of the main disadvantages of FOBT is its false positive and negative results. False positives lead to unnecessary explorations (with their associated complications), and false negatives give a false tranquility^[84-86]. Currently, a test can be chosen from a vast variety in the market (over 70 tests)^[87].

Thus far, we have seen CRC early detection techniques most frequently used in the context of population programs. Table 2 summarizes their main characteristics.

Fecal DNA and RNA: The spectacular improvement in the knowledge of the genome^[88-90], methylome^[91], transcriptome^[92,93] and proteome^[94] has led to the exploration of new methods for CRC diagnosis.

CRC is a very heterogeneous disease, and with a few exceptions (*APC*, *p53*, *KRAS*) most genes involved are observed in a small percentage of cases^[89,90]. Furthermore, hypermethylation of suppressor gene promoters is an early event in carcinogenesis^[95] detectable in the majority of CRCs, although this phenomenon is not universal^[96]. Therefore, the design of genetic and epigenetic marker panels able to give maximum coverage in the diagnosis of colorectal neoplasia seems a reasonable strategy. In recent years, the use of DNA, RNA and

Table 3 Fecal DNA markers for advanced adenoma and colorectal cancer *n* (%)

Marker	Study	Sensitivity		Specificity
		CRC	Adenoma > 1 cm	
Meth <i>α</i> mentin	Chen <i>et al.</i> ^[166]	43 (46)	-	178 (90)
	Itzkowitz <i>et al.</i> ^[167]	29 (73)	-	106 (89)
	Li <i>et al.</i> ^[168]	9 (41)	9 (45)	63 (95)
Meth SFRP2	Huang <i>et al.</i> ^[169]	49 (94)	11 (53)	23 (96)
	Wang <i>et al.</i> ^[170]	60 (87)	21 (62)	28 (93)
Meth TFP12	Glöckner <i>et al.</i> ^[171]	36 (76)	4 (21)	-
Meth ITGHA	Ausch <i>et al.</i> ^[172]	-	9 (69)	22 (79)
Meth <i>Syngistic paraplegia-20</i>	Zhang <i>et al.</i> ^[173]	77 (80)	-	30 (100)
Meth PHACTR3	Bosch <i>et al.</i> ^[174]	(50-60)	(17-29)	(92-98)
Meth TFP12, long DNA	Zhang <i>et al.</i> ^[175]	52 (87)	4 (44)	25 (83)
APC, KRAS, p53, long DNA	Imperiale <i>et al.</i> ^[102]	16 (52)	84 (12)	1344 (94)
APC, KRAS, p53, long DNA	Alhquist <i>et al.</i> ^[101]	3 (25)	47 (8)	2246 (96)
APC, KRAS, Meth <i>α</i> mentin	Alhquist <i>et al.</i> ^[101]	11 (58)	55 (45)	63 (84)
Meth SFRP2, HPPI, MGMT	Huang <i>et al.</i> ^[169]	50 (96)	15 (71)	23 (96)
Meth APC, ATM, hMLH1, sFRP2, HLTF, MGMT, and GSTP1	Leung <i>et al.</i> ^[176]	15 (75)	17 (68)	27 (90)
Meth <i>α</i> mentin, long DNA	Itzkowitz <i>et al.</i> ^[167]	68 (83)	6 (86)	298 (82)
Meth RASSF2 or SFRP2	Nagasaka <i>et al.</i> ^[177]	63 (75)	25 (44)	101 (89)
Meth BMP3, hDNA, KRAS, APC	Zou <i>et al.</i> ^[100]	67 (91)	21 (78)	85 (85)
Meth <i>α</i> mentin, MLH1, MGMT	Back <i>et al.</i> ^[178]	45 (75)	31 (60)	32 (87)
Meth RARE2, p16INK4a, MGMT, APC	Azuara <i>et al.</i> ^[179]	16 (62)	8 (40)	20 (100)
KRAS, a actina Meth NDRG4, BMP3, <i>α</i> mentin, TFP12	Ahlquist <i>et al.</i> ^[107]	214 (85)	72 (54)	264 (90)
β -actin, KRAS, meth BMP3 and NDRG4, fecal hemoglobin	Lidgard <i>et al.</i> ^[105]	91 (98)	48 (57)	139 (90)

Meth: Methylation; CRC: Colorectal cancer; APC: Adenomatous polyposis coli gene.

protein markers in different biological samples has been explored^[92,94] as strategies for CRC diagnosis.

These tests have been the non-invasive molecular tests most extensively evaluated. CRC cells exhibit a high mitotic index and a low adhesion to the basal membrane, which facilitates their continuous exfoliation into the intestinal lumen^[97], unlike intermittent blood loss detected by FOBT. This constant exfoliation may be used for molecular analysis.

Only 0.01% of total fecal DNA tests (sDNA) is human; the rest comes from diet and bacterial flora^[98]. Furthermore, the tumor sDNA is a small percentage of all human sDNA^[99,100] and is even smaller in the case of AA. This implies that marker detection techniques must exhibit high sensitivity (Table 3).

The first sDNA tests investigated mutations in *KRAS*^[101] in CRC patients. Imperiale *et al.*^[102] assessed a population-based cohort comparing a gFOBT with an sDNA panel that analyzed 21 mutations. The sensitivity for CRC was 13% and 53%, respectively ($P = 0.003$). First-generation sDNA tests did not incorporate stabilizing buffers, and so studies using stool samples sent by mail^[102,103] exhibited a low sensitivity but one far superior to gFOBT. Stabilizing buffers were subsequently incorporated^[100,104], avoiding marker degradation during transport and storage, as well as new, more sensitive detection techniques such as the digital melt curve method^[100] and beads, emulsion, amplification, and magnetics (BEAMing)^[99], enabling the detection of < 0.1% of mutated copies (the first generation detection threshold was > 1%). A technique called allele-specific quantitative real-time target and signal amplification (QuARTS) detected less frequent mutations significantly improving sensitivity for AA compared with

previous sDNA techniques^[100]. A trial comparing sDNA testing with gFOBT^[102] obtained a sensitivity for AA of 46% and 16%, respectively.

Although *APC* and *p53* are mutated in the majority of CRCs, mutations are distributed through hundreds of positions, making mutational analysis non-viable for trials in clinical practice. Abnormal methylation of specific suppressor gene promoters is an early event in CRC carcinogenesis^[95], thus making it an attractive target for the identification of biomarkers. The methylation status of various genes has exhibited remarkable diagnostic accuracy for CRC and AA, which has been improved by analyzing multimarker panels (Table 3). Sensitivity for adenoma detection increases with the size of the lesion^[104]. Serrated lesions may also be detected by these sDNA marker panels^[105].

One limitation of FOBT is its lower sensitivity for proximal lesions^[78]. In addition, colonoscopy has been recently questioned in the detection of proximal lesions^[106]. sDNA tests may not be affected by the neoplasia location^[106]. Ahlquist *et al.*^[107] evaluated a panel of markers that identified 85% of patients with CRC and 54% with AA, without sensitivity differences depending on the location.

A recent technique is fluorescent long DNA (FL-DNA), which allows the identification of tumor DNA fragments > 150-200 base pairs. Neoplastic cells are characterized by not undergoing apoptosis, unlike normal cells that typically initiate cleavage and degradation of DNA, producing small identifiable fragments. FL-DNA has exhibited a sensitivity of 80% in the detection of CRC^[108].

The major disadvantage of sDNA tests is their cost. Song *et al.*^[109] concluded, from a Markov model, that

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatmentTable 4 Fecal RNA markers for colorectal adenoma and colorectal cancer *n* (%)

Marker	Sample	Study	Sensitivity		Specificity
			CRC	Adenoma	
<i>CDA, MGC20553, BANK1, BCNP1, MS4A1</i>	Blood	Han <i>et al.</i> ^[120]	30 (88)	-	27 (64)
<i>ANXA3, CLEC4D, LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1, IL2RB</i>	Plasma	Marshall <i>et al.</i> ^[180]	145 (72)	-	146 (70)
<i>ANXA3, CLEC4D, TNFAIP6, LMNB1, PRRG4, VNN1, IL2RB</i>	Plasma	Yip <i>et al.</i> ^[101]	60 (61)	-	85 (77)
MicroRNA (miRNA-21, miRNA-106a)	Fecal	Link <i>et al.</i> ^[113]	(74)	-	(79)
MicroRNA-L6	Plasma	Schiedeck <i>et al.</i> ^[102]	145 (79)	-	45 (100)
MicroRNA (miRNA-92)	Plasma	Ng <i>et al.</i> ^[142]	80 (89)	-	35 (70)
MicroRNA (miRNA-92a, miRNA-21)	Fecal	Wu <i>et al.</i> ^[103]	63 (72)	32 (56)	74 (73)
<i>ANXA3, CLEC4D, LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1, IL2RB</i>	Plasma	Chao <i>et al.</i> ^[104]	215 (78)	-	215 (66)
<i>COX2, matrix metalloproteinase 7</i>	Fecal	Takai <i>et al.</i> ^[111]	56 (90)	-	29 (100)

FOBT and colonoscopy were more cost-effective than fecal sDNA analysis. In the future, the use of new generation sDNA platforms with fewer markers could reduce costs and improve their viability in clinical practice^[110].

RNA expression levels in stool can also be quantified to identify CRC patients^[111]. An mRNA analysis of *COX-2* in feces yielded a sensitivity of 87% for CRC with a specificity of 100%. mRNA of *matrix-7 metalloproteinase* detected 65% of CRC cases. The combination of these two markers reached a sensitivity of 90%. However, mRNA levels in stool exhibited a very low sensitivity for AA (4%)^[111] (Table 4).

MicroRNAs (miRNAs or miR) are small non-coding RNA molecules of 18-22 nucleotides that regulate gene expression at a posttranscriptional level. CRC exhibits a unique and identifiable pattern of miRNA expression^[112] that can be detected in feces. A pilot study assessed an miRNA expression profile, detecting overexpression of miR21 and miR106 with a sensitivity and specificity of 74.1% and 79.0%, respectively^[113]. Koga *et al.*^[114] observed clusters miR17-92 and miR-135 overexpressed but could not confirm miR21 overexpression. Kanaoka *et al.*^[115] evaluated *prostaglandin-synthase 2* in a small group of patients and reported a sensitivity between 50% to 90% and a specificity of 93% in the CRC diagnosis.

Protein in feces: Some plasma protein markers (albumin, lactoferrin, calprotectin, haptoglobin)^[116] are detectable in feces, although with a very low sensitivity for AA. However, detection of proteins derived from CRC and AA could have a greater discriminant value. A pilot study employing magnetic resonance spectroscopy used feces from patients with CRC exhibiting a sensitivity and specificity of 92%^[117].

Pyruvate kinase isoenzyme type M2 (M2-PK) is the dimeric form of pyruvate kinase isoenzyme glycolysis. M2-PK is overexpressed in all proliferating cells^[118,119] and is measurable in feces. A meta-analysis evaluated the concentration of M2-PK in stool samples from 704 patients with CRC and 11412 healthy controls from 17 independent studies. The sensitivity for CRC and adenomas > 1 cm was 80% and 44%, respectively, with a specificity of 95%.

Other mutated proteins detected in feces include S100

calcium binding protein A12 and *metallopeptidase inhibitor 1*. The latter exhibits a sensitivity for CRC of 85% and a specificity of 95% compared with controls^[120].

Blood and plasma

Unlike stool, all of the blood/plasma DNA proceeds from the host, but the number of altered DNA copies in early CRC or preneoplastic lesions may be absent or at levels below the detection limit^[121]. Some plasma enzymes could affect the marker stability^[122]. Therefore, a processing optimization of the sample to remove PCR inhibitors will be required to improve its sensitivity^[121].

Tumor cells can get into the blood through blood vessel invasion^[123,124], where they then circulate in the blood and release detectable markers in plasma samples or circulating phagocytes. However, such vessel invasion occurs more frequently in advanced stages of the disease and is absent in AA^[125-127], thus, the detection of circulating tumor cells could be of prognostic value but would not be useful in the context of CRC screening. Moreover, the presence of free nucleic acids of tumor origin in plasma has been documented, and although these nucleic acids exhibit a small representation in plasma^[128,129], their use as biomarkers could be possible^[130]. However, certain tumor markers could be phagocytosed by inflammatory cells, allowing their detection in blood at any disease stage.

DNA in plasma: A variety of DNA markers have been assessed in plasma (Table 5). With respect to the detection of mutations, by BEAMing assay (Beads, Emulsification, Amplification, and Magnetics), *APC* mutations in tumor tissue and plasma samples were detected with a sensitivity of 73%, but the sensitivity was only 9% in the case of AA^[121].

As an alternative to mutation analysis, the accuracy of detecting epigenetic changes in plasma was assessed. Specifically, hypermethylation of *Septine 9* (a gene belonging to a guanosine triphosphatase class) is associated with CRC^[131,132]. Methylation analysis of *Septin 9* in plasma detected between 58% and 96% of CRC patients and 18% of AA, with specificities of 86%-100%^[131-134]. Its low sensitivity for AA would force patients to take the test annually or biennially. A multicenter trial included 7941

Table 5 Serum DNA markers for adenoma and colorectal cancer *n* (%)

Marker	Study	Sensitivity		Specificity
		CRC	Adenoma	
APC, KRAS, p53	Wang <i>et al.</i> ^[155]	36 (46)	-	50 (100)
APC mutation	Diehl <i>et al.</i> ^[121]	16 (73)	1 (9)	33 (100)
APC, MLH1, HLIIF	Leung <i>et al.</i> ^[106]	3-28 (6-57)	-	37-41 (90-100)
Meth SEPT9	Loflon-Day <i>et al.</i> ^[154]	92 (69)	-	154 (86)
	Grützmann <i>et al.</i> ^[153]	73 (58)	3 (18)	165 (90)
	deVos <i>et al.</i> ^[121]	62 (69)	-	132 (89)
	Tóth <i>et al.</i> ^[187]	88 (96)	-	78 (85)
TMEF2, NGFR, SEPT9	Loflon-Day <i>et al.</i> ^[154]	40-69 (30-52)	-	170 (95)
Meth on 10 genes	Lee <i>et al.</i> ^[186]	210 (87)	48 (75)	254 (92)
Meth Vimentin	Li <i>et al.</i> ^[160]	48 (59)	-	102 (93)

TMEF2: Transmembrane protein with EGF-like and follistatin-like and two follistatin-like domains 2; SEPT9: Septin 9; Meth: Methylation; CRC: Colorectal cancer; APC: Adenomatous polyposis coli gene; MLH1: MutL homolog 1; HLIIF: Helicase-like transcription factor.

individuals ≥ 50 years with an average CRC risk. A sensitivity of 48% and a specificity of 91% were observed. However, the sensitivity for AA was low (11%)^[155]. There is currently an automated test available on the market (Epi proColon Early Detection Assay Kit[®])^[132]. The addition of new markers to this detection blood test could optimize its performance in the future^[150]. Nevertheless, its high cost compared with FOBT could limit its use.

RNA in plasma: The transcriptome of peripheral blood and plasma provides a source of potential diagnostic markers^[137]. Han *et al.*^[138] designed a plasmatic marker panel (*BANK1*, *BCNP1*, *CDA*, *MGC20553* and *MS4A1*) as a result of mRNA leukocyte microarray expression profiling, capable of discriminating a CRC patient from a healthy individual. An independent analysis revealed a sensitivity and specificity of 88% and 64%, respectively.

miRNAs have been demonstrated to be stable plasma markers, reproducible and consistent^[139-141]. High miR92 levels have been identified in CRC patient plasma compared with healthy control samples^[142], and significantly elevated miR92a and miR29a levels were detected in AA and CRC patients compared with controls^[143].

Proteins in plasma: Carcinoembryonic antigen (CEA) is the most investigated protein but is not useful in CRC screening due to its low sensitivity (43% to 69%) in early CRC. Other antigens, such as CA 19.9, CA 50, CA 72.4, CO 29.11, have been studied without demonstrating acceptable diagnostic performance^[144]. Furthermore, the performance of some proteins analyzed as single markers has demonstrating promising results in a small group of patients, thus they must be validated. Among these proteins, the most prominent include CD26 (sensitivity 90%, specificity 90%)^[145], alpha-defensin 1 (sensitivity 69%, specificity 100%)^[146], colon cancer-specific antigen (CCSA)-3 and CCSA-4 (for CRC sensitivity 100%, specificity 96%; for AA sensitivity 78%)^[147], CCSA-2 (for CRC sensitivity 89%, specificity 84%; for AA sensitivity 20%)^[148], and TIMP-1 (sensitivity 60%, specificity 98%)^[149] (Table 5).

The incorporation of new technologies in proteomics

allows the analysis of large-scale protein patterns, including chromatographic techniques based on mass spectrometry (MS) assays, surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-MS and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) MS, that identify peptide patterns that discriminate CRC patients from healthy individuals with a sensitivity and specificity of over 90%^[150]. The application of these profiles has to be defined, as most of these studies are conducted in a small number of cases, and in some of them, the identified biomarkers are not CRC-specific^[151,152] but part of larger serum protein degradation products.

Circulating lymphocytes may contain traces of dysplastic lesions^[153]. A pilot study examined the possibility of detecting CD24 in circulating leukocytes, demonstrating the ability to detect CRC and AA^[154].

Another area of research is the identification of tumor-associated autoantibodies (epithelial cell adhesion molecule, p53, p62, CEA, HER-2/neu, Ras, topoisomerase II- α , histone deacetylase 3 and 5, ubiquitin L3, tyrosinase, tropomyosin, cyclin B1) as CRC markers^[155-157]. These markers are absent in healthy individuals, and because they are very stable molecules and can be detected by immunoassays, they suggest a promising avenue for research.

Babel *et al.*^[158] used a microarray platform evaluating 8000 proteins. The authors identified 43 proteins capable of discriminating tumor serum from normal serum. The combined ELISA analysis of two of the markers (MAPKAPK3 and ACVR2B) in a CRC population and in a healthy population obtained a sensitivity of 83% and a specificity of 74%^[159]. The accuracy of these proteins was enhanced through the incorporation of two new proteins to the panel (MST1/STK4 and SULF1)^[159].

This research field, still in the experimental stage, is very interesting because it uses immunoassay techniques characterized by low cost, robustness and applicability.

Urine

Tumor markers can access urine through blood circulation. The markers are metabolized in small fragments and

Table 6 TNM classification of colorectal cancer

T = Primary tumor
TX = Primary tumor cannot be assessed
T0 = No evidence of primary tumor
Tis = Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria
T1 = Tumor invades submucosa
T2 = Tumor invades muscularis propria
T3 = Tumor invades through the muscularis propria into subserosa or into nonperitonealized pericolic or perirectal tissues
T4a = Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum
T4b = Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
N = Regional lymph nodes
NX = Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 = No regional lymph node metastasis
N1a = Metastasis in one regional lymph node
N1b = Metastasis in two to three regional lymph nodes
N1c = Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2a = Metastasis in four to six regional lymph nodes
N2b = Metastasis in seven or more regional lymph nodes
M = Distant metastasis
MX = Distant metastasis cannot be assessed
M0 = No distant metastasis
M1a = Distant metastasis to one organ or site
M1b = Distant metastasis to more than one organ/site or the peritoneum
Staging
Stage I (T1-T2, N0, M0)
Stage II A (T3, N0, M0)
Stage II B (T4a, N0, M0)
Stage II C (T4b, N0, M0)
Stage III A (T1-T2, N1, M0 and T1, N2a, M0)
Stage III B (T1-T2, N2b, M0; T2-T3, N2a, M0 and T3-T4a, N1, M0)
Stage III C (T3-T4a, N2b, M0 and T4b, N1-N2, M0 and T4a, N2a, M0)
Stage IV A (any T, any N and M1a)
Stage IV B (any T, any N and M1b)

cross glomerular filtration^[160]. Urine sample collection is easy and non-invasive, and DNA isolation is easier than in the feces, due to its low content in foreign proteins. Urine contains products that have been excreted over a period of time; therefore, urine may be less vulnerable to the intermittent release of markers in the blood^[160,161].

Nucleosides that can accurately discriminate CRC patients from healthy controls have been identified in urine^[162]. One study evaluated mutated *KRAS* sequences in the tissue and urine of a small number of CRC patients and healthy controls, reporting an 83% concordance between the mutated DNA in tissue and the corresponding urine sample^[161]. This concordance of results between urine and tissue could be higher than that observed between plasma and tumor tissue^[163].

Hypermethylation detection of the *vimentin* gene in urine samples was significantly associated with CRC compared with controls^[164]. The use of SELDI-TOF MS and MALDI-TOF MS platforms to identify protein profiles in the urine of CRC patients have been evaluated by Ward *et al.*^[165], with a sensitivity of 78% and a specificity of 87%.

COLORECTAL CANCER TREATMENT

Colorectal locoregional non-metastatic cancer treatment

Surgery: Surgical treatment for non-metastatic rectal cancer should include total mesorectal excision (TME), which consists of the total excision of the rectum vascular pedicle along fascia anatomic planes^[189] with adequate distal and circumferential margins and inferior mesenteric lymphadenectomy^[190]. Sphincter-sparing surgery is possible in most cases of middle or lower rectal tumors as long as there is a distal margin at least of 1 cm. In very low tumors, an abdominoperineal resection may be required^[191].

Local excision by transanal endoscopic microsurgery is also an option in tumors that do not exceed the upper third of the submucosa if a complete excision with adequate margins is obtained^[192].

Likewise, it has been postulated that in colon cancer, surgery should be based on colectomy and bloc resection of lymph nodes^[193]. In most cases, a laparoscopic intervention is possible^[194]. The evaluation of a minimum of 12 lymph nodes is considered a measure of surgery quality^[195,196]. Resection must be complete to be curative, so other atypical nodes or ganglions outside the resection field should be biopsied or resected whenever possible.

Adjuvant chemoradiotherapy: The anatomic complexity of the pelvis adds complication to rectal cancer treatment. The locoregional recurrence risk is higher in rectal than in colon cancer and is associated with a worse prognosis. This risk is due to the absence of serosa in the rectum and its proximity to other pelvic organs and structures, making it difficult to obtain wide surgical margins^[197]. The treatment of choice for stage II and III rectal cancer, clinically T3, T4 or ganglionic affection (Table 6)^[198], includes preoperative chemoradiotherapy with conventional radiotherapy fractionation of 50.4 Gy in 28 fractions. Performing this treatment preoperatively reduces the incidence of local recurrence and toxicity, also allowing greater sphincter preservation, compared with its postoperative administration^[199]. In those patients not treated with preoperative chemoradiotherapy, postoperative administration is recommended, exhibiting no differences in 10-year overall survival (OS), in 10-year cumulative incidence for distant metastasis, or in 10-year progression-free survival (PFS)^[200].

The addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy in locoregional rectal cancer treatment, both preoperatively and postoperatively, is due to its sensitizing effect in irradiated tissues, increasing the complete pathological responses percentage, along with its micrometastases potential eradication, improving disease systemic control^[201]. To date, conventional chemotherapeutic treatment concomitant with radiation includes 5-FU continuous infusion or, more recently, capecitabine (one fluorouracil oral prodrug), with both drugs being equivalent^[202]. The use of short hypofractionated radiotherapy

(25 Gy for 5 d) has also exhibited a decreased local recurrence rate and improved survival compared with surgery alone^[203,204] and is currently considered an alternative to conventional chemoradiotherapy treatment in elderly patients or with higher comorbidity.

Unlike rectal cancer, adjuvant treatment of CRC is more aimed at the prevention of distant metastases because the local recurrence rates are lower. Therefore, treatment with perioperative chemoradiotherapy is administered only in selected cases of T4 tumors with fixed structures impairment or recurrent disease^[205].

Adjuvant chemotherapy: Surgery is the main treatment for CRC cure, but in cases with ganglionic involvement (stage III), the administration of adjuvant chemotherapy is the treatment of choice for optimizing the chances of healing. The administration of 5-FU and folinic acid (Leucovorin) for 6 mo improves survival by approximately 10%-15%^[206]. The oral capecitabine monotherapy scheme has been shown to be equivalent to that of 5-FU with a lower percentage of adverse effects^[207]. Despite this, the treatment of choice in stage III after MOSAIC results^[208] is the scheme that uses oxaliplatin with 5-FU and Leucovorin (FOLFOX), adding a 7% 3-year disease-free survival (DFS) with respect to the scheme without oxaliplatin. Similarly, the scheme combining capecitabine with oxaliplatin (CapeOx) also proved to be superior to the traditional scheme of 5-FU and Leucovorin, increasing the 3-year DFS in 4.4%^[209]. Both schemes with oxaliplatin are considered of choice in stage III, reserving schemes without oxaliplatin for patients where this drug is considered contraindicated.

The use of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer is more controversial. There is a subgroup of patients at this stage with increased risk of recurrence [T4, inadequate nodal surgery (< 12 nodes removed), lymphovascular invasion, visceral peritoneum affection, bowel obstruction or poorly differentiated histology] in which the use of adjuvant chemotherapy with the previous schemes discussed can be considered^[210]. In these cases, it is recommended to discuss with the patient the pros and cons of using chemotherapy, as the survival benefit is unclear^[211,212]. However, there are good prognostic markers, such as high microsatellite instability (H-MSI), to be taken into account when assessing the use of adjuvant chemotherapy in stage II disease because there are studies reporting little benefit or even a negative impact of 5-FU adjuvant chemotherapy without oxaliplatin in these cases^[213]. On this basis, the generalized use of adjuvant chemotherapy in stage II tumors with H-MSI is not recommended.

With regard to rectum cancer, the use of adjuvant chemotherapy is recommended in both stages II and III disease, although its effectiveness in many cases is extrapolated from colon cancer studies. A meta-analysis published in 2012 and based on 21 randomized clinical trials in rectal cancer patients reported an increase in OS and PFS in patients receiving postoperative chemotherapy

with 5-FU-based schemes^[214].

No survival benefit has been reported for CRC adjuvant treatment using irinotecan^[215,216] or new drugs such as bevacizumab [humanized monoclonal vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody]^[217] or cetuximab (murine monoclonal antibody directed against epidermal growth factor receptor, EGFR), regardless of tumor *KRAS* status^[218].

There is no evidence for the benefit of adjuvant chemotherapy in stage I CRC^[205].

Colorectal metastatic cancer treatment

Approximately half of the patients diagnosed with CRC eventually develop metastases, mainly those of metastatic presentation. The most common site for metastases occurrence is the liver. Approximately 20% of patients are diagnosed with synchronous liver metastases. However, resection of hepatic metastatic disease may achieve healing in a group of patients, with 5-year DFS of 20% in those patients where liver metastases resection was achieved. For this reason, it is essential to select those patients with resectable or potentially resectable disease. In addition, some patients with extrahepatic metastases may also benefit from their resection^[219]. This has made the metastatic CRC therapeutic approach more complex, with multiple treatment options that increasingly require a multidisciplinary medical team, which can combine locoregional treatment of metastases with systemic treatment to obtain disease resectability^[220].

Surgery: Good prognostic factors in liver metastases resection have been postulated, including the presence of a low number of metastases, lesions smaller than 5 cm, no major vasculature affection, absence or a low volume of extrahepatic disease, sufficient liver reserves and the presence of negative margins in liver resection^[221,222]. Furthermore, although the presence of extrahepatic disease is a poor prognostic factor, the possibility of extrahepatic disease resection in selected patients may increase the DFS median^[219]. Resection of lung metastases in punctual cases could have an impact on survival^[223].

The surgical approach to peritoneal carcinomatosis along with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and perioperative systemic chemotherapy are considered palliative, although with encouraging results in terms of survival^[224].

Local liver treatments: In daily clinical practice, other techniques (radiofrequency ablation^[225], hepatic arterial chemotherapy^[226] administered directly to the liver, radioembolization with yttrium-90 microspheres^[227] and stereotactic radiotherapy^[228]) have been incorporated in the treatment of selected patients with few liver metastases or as a complement to surgery to achieve resectability. The role of such treatments is not fully defined in the absence, in most cases, of randomized trials. Stereotactic radiotherapy and radiofrequency are also being evaluated for the treatment of pulmonary metastases in selected

patients^[229].

Chemotherapy: In metastatic CRC treatment, chemotherapy can be used as a complement to metastases potentially curative by surgery as neoadjuvant treatment to achieve resectability of initially unresectable disease or as palliative therapy.

As adjuvant treatment, the administration of chemotherapy with 5-FU for 6 mo (Mayo scheme, which to date is considered suboptimal) has resulted in improvements in 5-year DFS^[230]. Another study has compared the use of perioperative FOLFOX for 6 mo with surgical treatment alone in patients with up to 4 resectable liver metastases, demonstrating a better 3-year PFS. This scheme is currently considered first choice as adjuvant to surgery for liver metastases^[231].

Regarding neoadjuvant treatment for potentially resectable liver disease, FOLFOX and FOLFIRI have exhibited similar response rates of approximately 30%^[232], whereas the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-FU (FOLFOXIRI) exhibit higher reported response rates (66%), achieving a higher rate of resectability than FOLFIRI^[233].

Palliative therapy with chemotherapy increases survival, can reduce the symptomatology and can improve quality of life. The treatment length may be 6 mo or until disease progression^[234], depending mainly on toxicity. The choice of both first-line and subsequent treatments depends on previous treatments, the administration and toxicity profiles as well as the objectives to be achieved with the treatment. The use of 5-FU results in approximately 12 mo survival^[235], being equivalent to Capecitabine treatment^[236]. FOLFOX and FOLFIRI exhibit similar survival outcomes in first-line metastatic disease^[237], with 15 mo OS, being also equivalent in oxaliplatin schemes the substitution of 5-FU by capecitabine^[237].

New drugs: The addition of new drugs to the traditional chemotherapy schemes has not demonstrated efficacy as a complementary treatment in the resection of liver metastases.

Bevacizumab is a partially humanized monoclonal antibody against VEGF. Several studies have demonstrated the benefit of adding bevacizumab to oxaliplatin and irinotecan chemotherapy schemes. In first line therapy, the addition of bevacizumab to IFL scheme with irinotecan resulted in a statistically significant increase of both, PFS and OS^[238]. Its combination with oxaliplatin schemes has resulted in an increased PFS but not OS^[239,240].

The effectiveness of adding bevacizumab to chemotherapy is independent of the *KRAS* status^[241]. Although the response rate with bevacizumab is approximately 50%^[239], its role as neoadjuvant treatment with respectability intention is not clearly defined.

Cetuximab is a partially humanized monoclonal antibody against EGFR (epidermal growth factor receptor). Mutations in *KRAS* or *BRAF* in the signaling pathway downstream EGFR prevent tumors with mutated *KRAS*

or *BRAF* from being sensitive to cetuximab treatment, being effective only in tumors with unmutated *KRAS*. Cetuximab and FOLFIRI combination increases PFS and OS^[242]. In contrast, in first-line therapy, there is no benefit in statistically and clinically significant survival after the addition of cetuximab to FOLFOX^[243]. Cetuximab has been shown to reverse resistance to irinotecan after progression to schemes containing the drug^[244].

Panitumumab is a completely humanized monoclonal antibody against EGFR that is effective as monotherapy in patients in chemotherapy progression^[245] or in combination. Its mechanism of action is similar to that of cetuximab; thus, the presence of *KRAS* mutations should also be considered. The addition of panitumumab to chemotherapy has demonstrated efficacy in PFS in combination with FOLFOX^[246] in first-line therapy and in combination with FOLFIRI^[247] in second-line therapy.

Afibercept is a new molecule targeting against VEGF. The addition of afibercept to FOLFIRI in second-line therapy increases PFS and OS^[248] compared with chemotherapy alone.

The combination of chemotherapy with more than one biological agent (anti-EGFR and anti-VEGF) does not provide benefits but increases toxicity; therefore, it is contraindicated^[249,250].

In Table 7, a summary of the different systematic treatments available for CRC is presented.

CONCLUSION

CRC is one of the most common cancers worldwide. Today, various techniques are available to detect CRC in its early stages or as precursor lesions, thereby preventing aggressive treatment.

Screening programs have helped make these techniques more accessible to the population, with FOBT, sigmoidoscopy and colonoscopy representing the most used. FIT is emerging as the best test for screening due to its better acceptance among populations. However, its sensitivity, yet distant from the gold standard (colonoscopy), requires further research.

The enormous work of basic and translational research in recent times has identified a large number of potential biomarkers. Although there is not sufficient evidence yet to recommend the analysis of biomarkers such as DNA, RNA or proteins in the blood or stool, it is likely that given the quick progression of technological tools in molecular biology, increasingly sensitive and less expensive, they will gradually be implemented in clinical practice and will most likely be developed in mass.

Chemotherapy remains the cornerstone of systemic treatment today, but several new targeted drugs have emerged in the last decade, improving the management of metastatic disease. The recent advances in molecular biology and the genetic classification of CRC are essential to individualize these therapies and will be basic for improving the treatment in the next years.

Table 7 Systemic treatment of colon cancer

Adjuvant therapy (stage III and stage II with high-risk features for systemic recurrence)
FOLFOX
CapeOx
If oxaliplatin is contraindicated or elderly patients
Capecitabine
5-FU/Leucovorin
Metastatic disease (stage IV)
Resectable disease (lung, hepatic or peritoneal metastasis)
Consider surgery and/or locoregional treatment (radiofrequency, stereotactic radiotherapy) and 6 mo of perioperative chemotherapy (FOLFOX, CapeOx preferred)
Potentially resectable
FOLFOX
FOLFIRI
FOLFOXIRI
Cetuximab + FOLFIRI (only KRAS wild type)
Panitumumab + FOLFOX (only KRAS wild type)
Bevacizumab + FOLFOX
Unresectable (palliative)
FOLFOX
CapeOx
FOLFIRI
FOLFOX + Bevacizumab
CapeOx + Bevacizumab
FOLFOX + Panitumumab (only KRAS wild type)
FOLFIRI + Panitumumab (only KRAS wild type)
FOLFIRI + Cetuximab (only KRAS wild type)
FOLFIRI + Afibercept
Capecitabine
5-FU/Leucovorin
Cetuximab + Irinotecan (only KRAS wild type)
Cetuximab monotherapy (only KRAS wild type)
Panitumumab monotherapy (only KRAS wild type)
Regorafenib

FOLFOX: 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin; FOLFIRI: 5-FU, folinic acid, irinotecan; FOLFOXIRI: 5-FU, folinic acid oxaliplatin irinotecan; CapeOx: Capecitabine together with oxaliplatin.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors greatly thank Olga Lopez for her unconditional technical and emotional support.

REFERENCES

- Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, Campbell H, Dunlop MG. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005; **77**: 112-119 [PMID: 15931596 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.070]
- Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodríguez-Moranta F, Payá A, Jover R, Bessa X. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; **293**: 1986-1994 [PMID: 15855432 DOI: 10.1001/jama.293.16.1986]
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; **61**: 759-767 [PMID: 2188735]
- Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1694-1702 [PMID: 7969362]
- Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology* 2000; **118**: S115-S128 [PMID: 10868902]
- Iacopetta B, Grieco F, Amanuel B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; **6**: 260-269 [PMID: 21114775 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2010.01335.x]
- Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer* 2004; **3**: 93-100 [PMID: 15340259]
- Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TL, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; **38**: 787-793 [PMID: 16804544]
- Nosho K, Irahara N, Shima K, Kure S, Kirkner GJ, Scherhammer ES, Hazra A, Hunter DJ, Quackenbush J, Spiegelman D, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One* 2008; **3**: e3698 [PMID: 19002263 DOI: 10.1371/journal.pone.0003698]
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Accessed on Sep 13 2014. Available from: URL: <http://globocon.iarc.fr/>
- Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen* 2006; **13** Suppl 1: S6-S7 [PMID: 17227634]
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]
- Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; **24**: 381-396 [PMID: 20833343 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.06.004]
- López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* 2010; **21** Suppl 3: iii76-iii82 [PMID: 20427364 DOI: 10.1093/annonc/mdq091]
- Ribes J, Navarro M, Clèries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, Peris M, Fernández E, Borràs JM. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 92-100 [PMID: 19011574 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830b5f39]
- Borràs JM, Pareja L, Peris M, Espinàs JA. [Analysis of cancer incidence, survival and mortality according to the main tumoral localizations, 1985-2019: colorectal cancer]. *Med Clin (Barc)* 2008; **131** Suppl 1: 58-62 [PMID: 19080817]
- World Cancer Report. Cancer syte by syte-colorectal cancer. In: Boyle P, Levin B, editors. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008: 374-379
- Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; **125**: 171-180 [PMID: 19350627 DOI: 10.1002/ijc.24343]
- Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; **84**: 722-727 [PMID: 11237397]
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; **31**: 925-943 [PMID: 12489270]
- Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contri-

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

- Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 2555-2562 [PMID: 20843485 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.025]
- 22 Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen* 2005; **12**: 12-19 [PMID: 15825234]
- 23 Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 784-796 [PMID: 17714993]
- 24 Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA, Faivre J, Martinez-Garcia C, Møller H, Ponz de Leon M, Launoy G, Raverdy N, Williams EM, Gatta G. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; **54**: 268-273 [PMID: 15647193]
- 25 Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1473-1478 [PMID: 10930794]
- 26 Zavalat M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, Eric P. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 5907-5915 [PMID: 20014454]
- 27 Swan H, Siddiqui AA, Myers RE. International Colorectal Cancer Screening Programs: Population Contact Strategies, Testing Methods and Screening Rates. *Pract Gastroenterol* 2012; **36**: 8
- 28 Segnan N, Patrick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition. Luxembourg: European Commission, Publications Office of the European Union, 2010
- 29 Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 770-775; quiz 711 [PMID: 19268269 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.030]
- 30 Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1627-1632 [PMID: 20197758 DOI: 10.1038/ajg.2010.83]
- 31 Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014; **146**: 709-717 [PMID: 24012982]
- 32 Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2664-2669 [PMID: 22689809 DOI: 10.1200/JCO.2011.40.4772]
- 33 The Northern-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC). ClinicalTrials.gov [online]. Accessed on Sep 15 2013. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00883792>
- 34 Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melían JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; **366**: 697-706 [PMID: 22356323 DOI: 10.1056/NEJMoa1108895]
- 35 Rex DK, Cutler CS, Lennel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; **112**: 24-28 [PMID: 8978338]
- 36 Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2866-2877 [PMID: 17227527]
- 37 Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 856-861 [PMID: 17222317]
- 38 Corley DA, Jensen CD, Marks AR. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. *Gastrointest Endosc* 2011; **74**: 656-665 [PMID: 21741643 DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.017]
- 39 Allison JE. The best screening test for colorectal cancer is the one that gets done well. *Gastrointest Endosc* 2010; **71**: 342-345 [PMID: 20152313 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.032]
- 40 Imperiale G, Minoli G, Meucci GM, Spinzi G, Strocchi E, Terruzzi V, Radaelli F. Effectiveness of a continuous quality improvement program on colonoscopy practice. *Endoscopy* 2007; **39**: 314-318 [PMID: 17273959]
- 41 Farraye FA, Wong M, Hurwitz S, Puleo E, Emmons K, Wallace MB, Fletcher RH. Barriers to endoscopic colorectal cancer screening: are women different from men? *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 341-349 [PMID: 15046227]
- 42 Medina GG, McQueen A, Greisinger AJ, Bartholomew LK, Vernon SW. What would make getting colorectal cancer screening easier? Perspectives from screeners and non-screeners. *Gastroenterol Res Pract* 2012; **2012**: 895807 [PMID: 22272194 DOI: 10.1155/2012/895807]
- 43 Ritvo P, Myers RE, Paszat L, Serenity M, Perez DF, Rabeneck L. Gender differences in attitudes impeding colorectal cancer screening. *BMC Public Health* 2013; **13**: 500 [PMID: 23706029 DOI: 10.1186/1471-2458-13-500]
- 44 Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G, Zappa M. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2304-2312 [PMID: 17570205]
- 45 Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, Nikolaou K, Lottes A, Geisbüsch S, Kramer H, Wagner AC, Diepolder H, Schirra J, Roth HJ, Seidel D, Göke B, Reiser MF, Kolligs FT. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009; **58**: 241-248 [PMID: 18852257 DOI: 10.1136/gut.2008.156448]
- 46 Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, Yee J, Henderson J, Hatten P, Burdick S, Sanyal A, Rubin DT, Sterling M, Akerkar G, Bhutani MS, Binmoeller K, Garvie J, Bini EJ, McQuaid K, Foster WL, Thompson WM, Dachman A, Halvorsen R. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; **365**: 305-311 [PMID: 15664225]
- 47 Sung JJ, Chan FK, Leung WK, Wu JC, Lau JY, Ching J, To KF, Lee YT, Luk YW, Kung NN, Kwok SP, Li MK, Chung SC. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology* 2003; **124**: 608-614 [PMID: 12612899]
- 48 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. 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 [PMID: 18384785 DOI: 10.1053/

- j.gastro.2008.02.002]
- 49 [Colorectal cancer prevention working group. Clinical practice guide for colorectal cancer: 2009 update]. AEG, SemFyC y Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona: Elsevier, 2009 [in Spanish]
 - 50 Levin TR, Palitz A, Grossman S, Conell C, Finkler L, Ackerson L, Rumore G, Selby JV. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999; **281**: 1611-1617 [PMID: 10235154]
 - 51 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; **343**: 169-174 [PMID: 10900275]
 - 52 Farraye FA, Wallace M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; **12**: 41-51 [PMID: 11916160]
 - 53 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. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2345-2357 [PMID: 22612596 DOI: 10.1056/NEJMoa1114635]
 - 54 Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J. Once only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 1624-1633 [PMID: 20430429 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X]
 - 55 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. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**: 1310-1322 [PMID: 21852264 DOI: 10.1093/jnci/djr284]
 - 56 Hoff G, Grottnol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; **338**: b1846 [PMID: 19483252 DOI: 10.1136/bmj.b1846]
 - 57 Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 1207-1213 [PMID: 10593348]
 - 58 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, Sternberg SS, Gottlieb LS. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1766-1772 [PMID: 10852998]
 - 59 Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; **112**: 17-23 [PMID: 8978337]
 - 60 von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, Morton D, Atkin W, Wardle J. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology* 2012; **263**: 723-731 [PMID: 22438366 DOI: 10.1148/radiol.12111523]
 - 61 Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; **120**: 203-210.e4 [PMID: 17349438]
 - 62 Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; **181**: 1593-1598 [PMID: 14627580]
 - 63 Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van Ballegoijen M, Kuntz KM, Zauber AG. Cost effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 1238-1252 [PMID: 20664028 DOI: 10.1093/jnci/djq242]
 - 64 Sweet A, Lee D, Gairy K, Phiri D, Reason T, Lock K. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy* 2011; **9**: 51-64 [PMID: 21174482 DOI: 10.2165/11588110-000000000-00000]
 - 65 Obstein KL, Valdastrì P. Advanced endoscopic technologies for colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 431-439 [PMID: 23382621 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.431]
 - 66 Quintero E, Hassan C, Senore C, Saito Y. Progress and challenges in colorectal cancer screening. *Gastroenterol Res Pract* 2012; **2012**: 846985 [PMID: 22548053 DOI: 10.1155/2012/846985]
 - 67 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1541-1549 [PMID: 18479499]
 - 68 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**: 1106-1114 [PMID: 24047060 DOI: 10.1056/NEJMoa1300720]
 - 69 Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; **50**: 840-844 [PMID: 12010887]
 - 70 Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglund E, Åhrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; **29**: 468-473 [PMID: 8036464]
 - 71 Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1674-1680 [PMID: 15188160]
 - 72 Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; **4**: 150-156 [PMID: 11525101]
 - 73 Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007; **14**: 132-137 [PMID: 17925085]
 - 74 Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2499-2507 [PMID: 12385430]
 - 75 Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF, Selby JV. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99**: 1462-1470 [PMID: 17895475]
 - 76 van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; **24**: 479-492 [PMID: 20833351 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.009]
 - 77 Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, Rubeca T, Visioli CB, Halloran SP. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

- district. *Gut* 2010; **59**: 1511-1515 [PMID: 20603498 DOI: 10.1136/gut.2009.200873]
- 78 **Vilkin A**, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 2519-2525 [PMID: 16279909]
- 79 **Morikawa T**, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; **129**: 422-428 [PMID: 16083699]
- 80 **Levi Z**, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 244-255 [PMID: 17310048]
- 81 **Fraser CG**, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 127-131 [PMID: 16455476]
- 82 **Guittet L**, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; **56**: 210-214 [PMID: 16891354]
- 83 **Milà N**, García M, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. [Adherence to a population-based colorectal cancer screening program in Catalonia (Spain), 2000-2008]. *Gac Sanit* 2012; **26**: 217-222 [PMID: 22361637 DOI: 10.1016/j.gaceta.2011.10.020]
- 84 **Kaminski MF**, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1795-1803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]
- 85 **García M**, Milà N, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000-2010. *J Med Screen* 2012; **19**: 77-82 [PMID: 22653571 DOI: 10.1258/jms.2012.012013]
- 86 **Macken E**, Moreels T, Vannoote J, Siersema PD, Van Cutsem E. Quality assurance in colonoscopy for colorectal cancer diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2011; **37**: 10-15 [PMID: 20951537 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.013]
- 87 **National Institute for Health Research**. Horizon Scanning Centre. New and emerging biochemical tests for the screening of colorectal cancer. Birmingham: University of Birmingham, 2012
- 88 **Greenman C**, Stephens P, Smith R, Dalgleish GL, Hunter C, Bignell J, Davies H, Teague J, Butler A, Stevens C, Edkins S, O'Meara S, Vastrik I, Schmidt EE, Avis T, Barthorpe S, Bhamra G, Buck G, Choudhury B, Clements J, Cole J, Dicks E, Forbes S, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Hinton J, Jenkinson A, Jones D, Menzies A, Mironenko T, Perry J, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Tofts C, Varian J, Webb T, West S, Widaa S, Yates A, Cahill DP, Louis DN, Goldstraw P, Nicholson AG, Brasseur F, Looijenga L, Weber BL, Chiew YE, DeFazio A, Greaves MF, Green AR, Campbell P, Birney E, Easton DF, Chenevix-Trench G, Tan MH, Khoo SK, Teh BT, Yuen ST, Leung SY, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; **446**: 153-158 [PMID: 17344846]
- 89 **Wood LD**, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezso Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; **318**: 1108-1113 [PMID: 17932254]
- 90 **Sjöblom T**, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; **314**: 268-274 [PMID: 16959974]
- 91 **Irizarry RA**, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, Cui H, Gabo K, Rongione M, Webster M, Ji H, Potash JB, Sabuncyan S, Feinberg AP. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 2009; **41**: 178-186 [PMID: 19151715 DOI: 10.1038/ng.298]
- 92 **Notterman DA**, Alon U, Sierk AJ, Levine AJ. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res* 2001; **61**: 3124-3130 [PMID: 11306497]
- 93 **Sabates-Bellver J**, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehrauer H, Laczko E, Kurowski MA, Bujnicki JM, Menigatti M, Luz J, Ranalli TV, Gomes V, Pastorelli A, Faggiani R, Anti M, Jiricny J, Clevers H, Marra G. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res* 2007; **5**: 1263-1275 [PMID: 18171984 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR.07-0267]
- 94 **Friedman DB**, Hill S, Keller JW, Merchant NB, Levy SE, Coffey RJ, Caprioli RM. Proteome analysis of human colon cancer by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics* 2004; **4**: 793-811 [PMID: 14997500]
- 95 **Shen L**, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 18654-18659 [PMID: 18003927]
- 96 **Ostwald C**, Linnebacher M, Weirich V, Prall F. Chromosomally and microsatellite stable colorectal carcinomas without the CpG island methylator phenotype in a molecular classification. *Int J Oncol* 2009; **35**: 321-327 [PMID: 19578746]
- 97 **Ahlquist DA**, Harrington JJ, Burgart LJ, Roche PC. Morphometric analysis of the "mucocellular layer" overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening. *Hum Pathol* 2000; **31**: 51-57 [PMID: 10665913]
- 98 **Klaassen CH**, Jeurink MA, Prinsen CF, Ruers TJ, Tan AC, Strobbe LJ, Thunnissen FB. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem* 2003; **49**: 1185-1187 [PMID: 12816918]
- 99 **Diehl F**, Schmidt K, Durkee KH, Moore KJ, Goodman SN, Shuber AP, Kinzler KW, Vogelstein B. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2008; **135**: 489-498 [PMID: 18602395 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.039]
- 100 **Zou H**, Taylor WR, Harrington JJ, Hussain FT, Cao X, Loprinzi CL, Levine TR, Rex DK, Ahnen D, Knigge KL, Lance P, Jiang X, Smith DI, Ahlquist DA. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. *Gastroenterology* 2009; **136**: 459-470 [PMID: 19026650 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.023]
- 101 **Sidransky D**, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, Vogelstein B. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; **256**: 102-105 [PMID: 1566048]
- 102 **Imperiale TF**, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2704-2714 [PMID: 15616205]
- 103 **Ahlquist DA**, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK,

- Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Burgart LJ, Hamilton SR, Allison JE, Lawson MJ, Devens ME, Harrington JJ, Hillman SL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; **149**: 441-50, W81 [PMID: 18838724]
- 104 Olson J, Whitney DH, Durkee K, Shuber AP. DNA stabilization is critical for maximizing performance of fecal DNA-based colorectal cancer tests. *Diagn Mol Pathol* 2005; **14**: 183-191 [PMID: 16106201]
- 105 Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrath ZD, Oldham-Haltom RL, Fourrier KD, Allawi H, Yab TC, Taylor WR, Simonson JA, Devens M, Heigh RI, Ahlquist DA, Berger BM. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 1313-1318 [PMID: 23639600 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.023]
- 106 Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 89-95 [PMID: 20042716 DOI: 10.1093/jnci/djp436]
- 107 Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, Butz ML, Thibodeau SN, Rabeneck L, Paszat LF, Kinzler KW, Vogelstein B, Bjerregaard NC, Laurberg S, Sørensen HT, Berger BM, Lidgard GP. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 2012; **142**: 248-56; quiz e25-6 [PMID: 22062357 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.031]
- 108 Calistri D, Rengucci C, Casadei Gardini A, Frassinetti GL, Scarpi E, Zoli W, Falcini F, Silvestri R, Amadori D. Fecal DNA for noninvasive diagnosis of colorectal cancer in immunochemical fecal occult blood test-positive individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19**: 2647-2654 [PMID: 20929882 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0291]
- 109 Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1270-1279 [PMID: 15131787]
- 110 Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Markowitz S, Paszat L, Berger BM. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2862-2870 [PMID: 18759824 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02088.x]
- 111 Takai T, Kanaoka S, Yoshida K, Hamaya Y, Ikuma M, Miura N, Sugimura H, Kajimura M, Hishida A. Fecal cyclooxygenase 2 plus matrix metalloproteinase 7 mRNA assays as a marker for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**: 1888-1893 [PMID: 19505922 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0937]
- 112 Altomare DF, Di Lena M, Ciurtrabocchetta S. MicroRNA: future perspectives in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; **14**: 133-134 [PMID: 22233118 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02874.x]
- 113 Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, Goel A. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19**: 1766-1774 [PMID: 20551304 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0027]
- 114 Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; **3**: 1435-1442 [PMID: 20959518 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0036]
- 115 Kanaoka S, Yoshida K, Miura N, Sugimura H, Kajimura M. Potential usefulness of detecting cyclooxygenase 2 messenger RNA in feces for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2004; **127**: 422-427 [PMID: 15300574]
- 116 Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; **128**: 192-206 [PMID: 15633136]
- 117 Bezabeh T, Somorjai R, Dolenko B, Bryskina N, Levin B, Bernstein CN, Jeyarajah E, Steinhart AH, Rubin DT, Smith IC. Detecting colorectal cancer by 1H magnetic resonance spectroscopy of fecal extracts. *NMR Biomed* 2009; **22**: 593-600 [PMID: 19259992 DOI: 10.1002/nbm.1372]
- 118 Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU. Tumor M2-pyruvate kinase: a promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**: 4965-4968 [PMID: 11326648]
- 119 Schneider J, Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2003; **23**: 5089-5093 [PMID: 14981971]
- 120 Karl J, Wild N, Tacke M, Andres H, Garczarek U, Rollinger W, Zolg W. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 1122-1128 [PMID: 18928937 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.021]
- 121 Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, Diaz LA, Goodman SN, David KA, Juhl H, Kinzler KW, Vogelstein B. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 16368-16373 [PMID: 16258065]
- 122 Tamkovich SN, Cherepanova AV, Kolesnikova EV, Rykova EY, Pyshnyi DV, Vlassov VV, Laktionov PP. Circulating DNA and DNase activity in human blood. *Ann N Y Acad Sci* 2006; **1075**: 191-196 [PMID: 17108211]
- 123 Stracke ML, Soroush M, Liotta LA, Schiffmann E. Cytoskeletal agents inhibit motility and adherence of human tumor cells. *Kidney Int* 1993; **43**: 151-157 [PMID: 8094471]
- 124 Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu Rev Cell Biol* 1993; **9**: 541-573 [PMID: 8280471]
- 125 Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; **61**: 1018-1023 [PMID: 3338045]
- 126 Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, Garcia-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla MT, Diaz-Rubio E. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008; **19**: 935-938 [PMID: 18212090 DOI: 10.1093/annonc/mdm583]
- 127 Tsouma A, Aggeli C, Pissimissis N, Lembessis P, Zografos GN, Koutsilieris M. Circulating tumor cells in colorectal cancer: detection methods and clinical significance. *Anticancer Res* 2008; **28**: 3945-3960 [PMID: 19192655]
- 128 Fleischhacker M, Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer—a survey. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1775**: 181-232 [PMID: 17137717]
- 129 Vlassov VV, Laktionov PP, Rykova EY. Circulating nucleic acids as a potential source for cancer biomarkers. *Curr Mol Med* 2010; **10**: 142-165 [PMID: 20196731]
- 130 Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 426-437 [PMID: 21562580 DOI: 10.1038/nrc3066]
- 131 deVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, Steiger KV, Grützmann R, Pilarsky C, Habermann JK, Flesher PR, Oubre BM, Day R, Sledziwski AZ, Lofton-Day C. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009; **55**: 1337-1346 [PMID: 19406918 DOI: 10.1373/clinchem.2008.115808]
- 132 Mullard A. Alnylam dealt blow. *Nat Biotechnol* 2009; **27**: 213 [PMID: 19270653 DOI: 10.1038/nbt0309-213b]
- 133 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehke S, Stolz T, Model F, Roblick J,

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

- Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziewski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; **3**: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]
- 134 Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, Song X, Lesche R, Liebenberg V, Ebert M, Molnar B, Grützmann R, Pilarsky C, Sledziewski A. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; **54**: 414-423 [PMID: 18089654]
- 135 Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, Castafios-Vélez E, Blumenstein BA, Rösch T, Osborn N, Snover D, Day RW, Ransohoff DF. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; **63**: 317-325 [PMID: 23408352]
- 136 Tänzler M, Balluff B, Distler J, Hale K, Leodolter A, Röcken C, Molnar B, Schmid R, Lofton-Day C, Schuster T, Ebert MP. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS One* 2010; **5**: e9061 [PMID: 20140221 DOI: 10.1371/journal.pone.0009061]
- 137 Liew CC, Ma J, Tang HC, Zheng R, Dempsey AA. The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. *J Lab Clin Med* 2006; **147**: 126-132 [PMID: 16503242]
- 138 Han M, Liew CT, Zhang HW, Chao S, Zheng R, Yip KT, Song ZY, Li HM, Geng XP, Zhu LX, Lin JJ, Marshall KW, Liew CC. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 455-460 [PMID: 18203981 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1801]
- 139 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; **18**: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 140 Aslam MI, Taylor K, Pringle JH, Jameson JS. MicroRNAs are novel biomarkers of colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; **96**: 702-710 [PMID: 19526617 DOI: 10.1002/bjs.6628]
- 141 Mostert B, Sieuwerts AM, Martens JW, Sleijfer S. Diagnostic applications of cell-free and circulating tumor cell-associated miRNAs in cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; **11**: 259-275 [PMID: 21463236 DOI: 10.1586/erm.11.11]
- 142 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; **58**: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- 143 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; **127**: 118-126 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]
- 144 Kawahara M, Chia D, Terasaki PI, Roumanas A, Sugich L, Hennes M, Iguro T. Detection of sialylated LewisX antigen in cancer sera using a sandwich radioimmunoassay. *Int J Cancer* 1985; **36**: 421-425 [PMID: 2995258]
- 145 Cordero OJ, Ayude D, Nogueira M, Rodríguez-Berrocal FJ, de la Cadena MP. Preoperative serum CD26 levels: diagnostic efficiency and predictive value for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000; **83**: 1139-1146 [PMID: 11027426]
- 146 Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halhuber KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; **129**: 66-73 [PMID: 16012935]
- 147 Leman ES, Schoen RE, Weissfeld JL, Cannon GW, Sokoll LJ, Chan DW, Getzenberg RH. Initial analyses of colon cancer-specific antigen (CCSA)-3 and CCSA-4 as colorectal cancer-associated serum markers. *Cancer Res* 2007; **67**: 5600-5605 [PMID: 17575123]
- 148 Walgenbach-Brunagel G, Burger B, Leman ES, Walgenbach KJ, Tolba R, Heukamp L, Hirner A, Getzenberg RH. The use of a colon cancer associated nuclear antigen CCSA-2 for the blood based detection of colon cancer. *J Cell Biochem* 2008; **104**: 286-294 [PMID: 18044711]
- 149 Waas ET, Hendriks T, Lomme RM, Wobbes T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005; **48**: 700-710 [PMID: 15906450]
- 150 Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; **16**: 1935-1953 [PMID: 17932341]
- 151 Engwegen JY, Helgason HH, Cats A, Harris N, Bonfrer JM, Schellens JH, Beijnen JH. Identification of serum proteins discriminating colorectal cancer patients and healthy controls using surface-enhanced laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1536-1544 [PMID: 16570345]
- 152 Wang Q, Shen J, Li ZF, Jie JZ, Wang WY, Wang J, Zhang ZT, Li ZX, Yan L, Gu J. Limitations in SELDI-TOF MS whole serum proteomic profiling with IMAC surface to specifically detect colorectal cancer. *BMC Cancer* 2009; **9**: 287 [PMID: 19689818 DOI: 10.1186/1471-2407-9-287]
- 153 Japink D, Leers MP, Sosef MN, Nap M. CEA in activated macrophages. New diagnostic possibilities for tumor markers in early colorectal cancer. *Anticancer Res* 2009; **29**: 3245-3251 [PMID: 19661342]
- 154 Kraus S, Galazan L, Naumov I, Shmueli E, Shapira S, Kazanov D, Geva R, Figer A, Arber N. Identification of CD24, a Novel Biomarker for the Early Detection of Colorectal Cancer (CRC), Using Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Gastroenterology* 2008; **134**: A-184
- 155 Kobold S, Luetkens T, Cao Y, Bokemeyer C, Atanackovic D. Prognostic and diagnostic value of spontaneous tumor-related antibodies. *Clin Dev Immunol* 2010; **2010**: 721531 [PMID: 21234352 DOI: 10.1155/2010/721531]
- 156 Casal JI, Barderas R. Identification of cancer autoantigens in serum: toward diagnostic/prognostic testing? *Mol Diagn Ther* 2010; **14**: 149-154 [PMID: 20560676 DOI: 10.2165/11534760-000000000-00000]
- 157 Lu H, Goodell V, Disis ML. Targeting serum antibody for cancer diagnosis: a focus on colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2007; **11**: 235-244 [PMID: 17227237]
- 158 Babel I, Barderas R, Diaz-Uriarte R, Martínez-Torrecuadrada JL, Sánchez-Carbayo M, Casal JI. Identification of tumor-associated autoantigens for the diagnosis of colorectal cancer in serum using high density protein microarrays. *Mol Cell Proteomics* 2009; **8**: 2382-2395 [PMID: 19638618 DOI: 10.1074/mcp.M800596-MCP200]
- 159 Babel I, Barderas R, Diaz-Uriarte R, Moreno V, Suarez A, Fernandez-Aceñero MJ, Salazar R, Capellá G, Casal JI. Identification of MST1/STK4 and SULF1 proteins as autoantibody targets for the diagnosis of colorectal cancer by using phage microarrays. *Mol Cell Proteomics* 2011; **10**: M110.001784 [PMID: 21228115 DOI: 10.1074/mcp.M110.001784]
- 160 Feng B, Yue F, Zheng MH. Urinary markers in colorectal cancer. *Adv Clin Chem* 2009; **47**: 45-57 [PMID: 19634776]
- 161 Su YH, Wang M, Aiamkitsumrit B, Brenner DE, Block TM. Detection of a K-ras mutation in urine of patients with colorectal cancer. *Cancer Biomark* 2005; **1**: 177-182 [PMID: 17192038]
- 162 Hsu WY, Chen WT, Lin WD, Tsai FJ, Tsai Y, Lin CT, Lo WY, Jeng LB, Lai CC. Analysis of urinary nucleosides as potential tumor markers in human colorectal cancer by high per-

- formance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2009; **402**: 31-37 [PMID: 19135043 DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.009]
- 163 Su YH, Wang M, Brenner DE, Ng A, Melkonyan H, Umanzky S, Syngal S, Block TM. Human urine contains small, 150 to 250 nucleotide sized, soluble DNA derived from the circulation and may be useful in the detection of colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2004; **6**: 101-107 [PMID: 15096565]
- 164 Song BP, Jain S, Lin SY, Chen Q, Block TM, Song W, Brenner DE, Su YH. Detection of hypermethylated vimentin in urine of patients with colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2012; **14**: 112-119 [PMID: 22251609 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.12.003]
- 165 Ward DG, Nyangoma S, Joy H, Hamilton E, Wei W, Tselepis C, Steven N, Wakelam MJ, Johnson PJ, Ismail T, Martin A. Proteomic profiling of urine for the detection of colon cancer. *Proteome Sci* 2008; **6**: 19 [PMID: 18558005 DOI: 10.1186/1477-5956-6-19]
- 166 Chen WD, Han ZJ, Skoletsky J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A, Markowitz SD. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1124-1132 [PMID: 16077070]
- 167 Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, Rabeneck L, Schroy PC, Sontag S, Johnson D, Skoletsky J, Durkee K, Markowitz S, Shuber A. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 111-117 [PMID: 17161655]
- 168 Li M, Chen WD, Papadopoulos N, Goodman SN, Bjerregaard NC, Laurberg S, Levin B, Juhl H, Arber N, Moinova H, Durkee K, Schmidt K, He Y, Diehl F, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW, Markowitz SD, Vogelstein B. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. *Nat Biotechnol* 2009; **27**: 858-863 [PMID: 19684580 DOI: 10.1038/nbt.1559]
- 169 Huang Z, Li L, Wang J. Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 2287-2291 [PMID: 17410438]
- 170 Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 524-531 [PMID: 18203283]
- 171 Glöckner SC, Dühr M, Yi JM, McGarvey KE, Van Neste L, Louwagie J, Chan TA, Kleeberger W, de Bruijne AP, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Stockbrügger RW, Meijer GA, Oort FA, Iacobuzio-Donahue C, Bierau K, Herman JG, Baylin SB, Van Engeland M, Schuebel KE, Ahuja N. Methylation of TFPI2 in stool DNA: a potential novel biomarker for the detection of colorectal cancer. *Cancer Res* 2009; **69**: 4691-4699 [PMID: 19435926 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0142]
- 172 Ausch C, Kim YH, Tsuchiya KD, Dzieciatkowski S, Washington MK, Paraskeva C, Radich J, Grady WM. Comparative analysis of PCR-based biomarker assay methods for colorectal polyp detection from fecal DNA. *Clin Chem* 2009; **55**: 1559-1563 [PMID: 19541867 DOI: 10.1373/clinchem.2008.122937]
- 173 Zhang H, Song YC, Dang CX. Detection of hypermethylated spastic paraplegia-20 in stool samples of patients with colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2013; **10**: 230-234 [PMID: 23372428 DOI: 10.7150/ijms.5278]
- 174 Bosch LJ, Oort FA, Neerinx M, Khalid-de Bakker CA, Terhaar sive Droste JS, Melotte V, Jonkers DM, Masclee AA, Mongera S, Grooteclaes M, Louwagie J, van Criekinge W, Coupé VM, Mulder CJ, van Engeland M, Carvalho B, Meijer GA. DNA methylation of phosphatase and actin regulator 3 detects colorectal cancer in stool and complements FIT. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; **5**: 464-472 [PMID: 22135045 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0315]
- 175 Zhang J, Yang S, Xie Y, Chen X, Zhao Y, He D, Li J. Detection of methylated tissue factor pathway inhibitor 2 and human long DNA in fecal samples of patients with colorectal cancer in China. *Cancer Epidemiol* 2012; **36**: 73-77 [PMID: 21621497 DOI: 10.1016/j.canep.2011.04.006]
- 176 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Hui AJ, Ng SS, Lau JY, Sung JJ. Detection of hypermethylated DNA or cyclooxygenase-2 messenger RNA in fecal samples of patients with colorectal cancer or polyps. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1070-1076 [PMID: 17378912]
- 177 Nagasaka T, Tanaka N, Cullings HM, Sun DS, Sasamoto H, Uchida T, Koi M, Nishida N, Naomoto Y, Boland CR, Matsubara N, Goel A. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 1244-1258 [PMID: 19700653 DOI: 10.1093/jnci/djp265]
- 178 Baek YH, Chang E, Kim YJ, Kim BK, Sohn JH, Park DI. Stool methylation-specific polymerase chain reaction assay for the detection of colorectal neoplasia in Korean patients. *Dis Colon Rectum* 2009; **52**: 1452-1459; discussion 1459-1463 [PMID: 19617759 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a79533]
- 179 Azuara D, Rodriguez-Moranta F, de Oca J, Soriano-Izquierdo A, Mora J, Guardiola J, Biondo S, Blanco I, Peinado MA, Moreno V, Esteller M, Capellá G. Novel methylation panel for the early detection of colorectal tumors in stool DNA. *Clin Colorectal Cancer* 2010; **9**: 168-176 [PMID: 20643622 DOI: 10.3816/CCC.2010.n.023]
- 180 Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, Nossova N, Chao S, Bao W, Ma J, Li XJ, Liew CC. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; **126**: 1177-1186 [PMID: 19795455 DOI: 10.1002/ijc.24910]
- 181 Yip KT, Das PK, Suria D, Lim CR, Ng GH, Liew CC. A case-controlled validation study of a blood-based seven-gene biomarker panel for colorectal cancer in Malaysia. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; **29**: 128 [PMID: 20846378 DOI: 10.1186/1756-9966-29-128]
- 182 Schiedeck TH, Wellm C, Roblick UJ, Broll R, Bruch HP. Diagnosis and monitoring of colorectal cancer by L6 blood serum polymerase chain reaction is superior to carcinoembryonic antigen-enzyme-linked immunosorbent assay. *Dis Colon Rectum* 2003; **46**: 818-825 [PMID: 12794585]
- 183 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; **61**: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
- 184 Chao S, Ying J, Liew G, Marshall W, Liew CC, Burakoff R. Blood RNA biomarker panel detects both left- and right-sided colorectal neoplasms: a case-control study. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; **32**: 44 [PMID: 23876008 DOI: 10.1186/1756-9966-32-44]
- 185 Wang JY, Hsieh JS, Chang MY, Huang TJ, Chen FM, Cheng TL, Alexandersen K, Huang YS, Tzou WS, Lin SR. Molecular detection of APC, K-ras, and p53 mutations in the serum of colorectal cancer patients as circulating biomarkers. *World J Surg* 2004; **28**: 721-726 [PMID: 15185002]
- 186 Leung WK, To KF, Man EP, Chan MW, Bai AH, Hui AJ, Chan FK, Sung JJ. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 2274-2279 [PMID: 16181380]
- 187 Tóth K, Sipos F, Kalmár A, Patai AV, Wichmann B, Stoehr R, Golcher H, Schellerer V, Tulassay Z, Molnár B. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. *PLoS One* 2012; **7**: e46000 [PMID: 23049919 DOI: 10.1371/journal.pone.0046000]
- 188 Lee BB, Lee EJ, Jung EH, Chun HK, Chang DK, Song SY, Park J, Kim DH. Aberrant methylation of APC, MGMT, RASSF2A, and Wif-1 genes in plasma as a biomarker for early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 6185-6191 [PMID: 19773381 DOI: 10.1158/1078-0432.

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

- CCR-09-0111]
- 189 **MacFarlane JK**, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; **341**: 457-460 [PMID: 8094488]
- 190 **Quirke P**, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; **373**: 821-828 [PMID: 19269520 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2]
- 191 **Lindsetmo RO**, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 3281-3289 [PMID: 18528924]
- 192 **Tytherleigh MG**, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg* 2008; **95**: 409-423 [PMID: 18314929]
- 193 **West NP**, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 272-278 [PMID: 19949013 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448]
- 194 **Lee JK**, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012; **6**: 5 [PMID: 22846394 DOI: 10.1186/1750-1164-6-5]
- 195 **Le Voyer TE**, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2912-2919 [PMID: 12885809]
- 196 **Madoff RD**. Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1738-1740 [PMID: 22473171 DOI: 10.1200/JCO.2011.40.9615]
- 197 **Kapiteijn E**, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein Kranenbarg E, Steup WH, van Krieken JH, van Houwelingen JC, Leer JW, van de Velde CJ. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24**: 528-535 [PMID: 9870729]
- 198 **Edge SB**, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. Colon and rectum. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010: 143-164
- 199 **Sauer R**, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1731-1740 [PMID: 15496622]
- 200 **Sauer R**, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1926-1933 [PMID: 22529255 DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836]
- 201 **Bosset JF**, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosvic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1114-1123 [PMID: 16971718]
- 202 **Hofheinz RD**, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 579-588 [PMID: 22503032 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X]
- 203 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; **336**: 980-987 [PMID: 9091798]
- 204 **van Gijn W**, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 575-582 [PMID: 21596621 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3]
- 205 **National Comprehensive Cancer Network**. Guidelines Version 3.2013 Colon Cancer. Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- 206 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; **345**: 939-944 [PMID: 7715291]
- 207 **Twelves C**, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2696-2704 [PMID: 15987918]
- 208 **André T**, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2343-2351 [PMID: 15175436]
- 209 **Haller DG**, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 1465-1471 [PMID: 21383294 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297]
- 210 **Benson AB 3rd**, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3408-3419 [PMID: 15199089]
- 211 **Quasar Collaborative Group**, Gray R, Barnwell J, McConekey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; **370**: 2020-2029 [PMID: 18083404]
- 212 **Schrag D**, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3999-4005 [PMID: 12351597]
- 213 **Sargent DJ**, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3219-3226 [PMID: 20498393 DOI: 10.1200/JCO.2009.27]
- 214 **Petersen SH**, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **3**: CD004078 [PMID: 22419291 DOI: 10.1002/14651858.CD004078]
- 215 **Saltz LB**, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 3456-3461 [PMID: 17687149]

- 216 **Van Cutsem E**, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, André T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PET ACC-3. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3117-3125 [PMID: 19451425 DOI: 10.1200/JCO.2008.21.6663]
- 217 **de Gramont A**, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, André T, Hoff PM. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 1225-1233 [PMID: 23168362 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70509-0]
- 218 **Alberts SR**, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, Smyrk TC, Sinicrope FA, Chan E, Gill S, Kahlenberg MS, Shields AF, Quesenberry JT, Webb TA, Farr GH, Pockaj BA, Grothey A, Goldberg RM. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012; **307**: 1383-1393 [PMID: 22474202 DOI: 10.1001/jama.2012.385]
- 219 **Pulitano C**, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, Parks RW, Choti MA, Wigmore SJ, Gruenberger T, Pawlik TM. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 1380-1388 [PMID: 21136180]
- 220 **Van Cutsem E**, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 2212-2221 [PMID: 16904315]
- 221 **Fong Y**, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; **230**: 309-18; discussion 318-21 [PMID: 10493478]
- 222 **Altendorf-Hofmann A**, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; **12**: 165-92, xi [PMID: 12735137]
- 223 **Girard P**, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J, Lasser P, Gayet B, Ruffié P, Grunenwald D. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2047-2053 [PMID: 8683235]
- 224 **Sugarbaker PH**, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012; **13**: e362-e369 [PMID: 22846841 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70210-3]
- 225 **Wong SL**, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 493-508 [PMID: 19841322 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4450]
- 226 **Fiorentini G**, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIR) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; **32**: 1387-1395 [PMID: 22493375]
- 227 **Seidensticker R**, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; **35**: 1066-1073 [PMID: 21800231]
- 228 **Katz AW**, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **67**: 793-798 [PMID: 17197128]
- 229 **Okunieff P**, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, Schell MC. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006; **45**: 808-817 [PMID: 16982544]
- 230 **Portier G**, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4976-4982 [PMID: 17075115]
- 231 **Nordlinger B**, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 1007-1016 [PMID: 18358928 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9]
- 232 **Colucci G**, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carrozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4866-4875 [PMID: 15939922]
- 233 **Falcone A**, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1670-1676 [PMID: 17470860]
- 234 **Tournigand C**, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 394-400 [PMID: 16421419]
- 235 **Buyse M**, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet* 2000; **356**: 373-378 [PMID: 10972369]
- 236 **Hoff PM**, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperninc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 2282-2292 [PMID: 11304782]

Binefa G *et al.* Colorectal cancer prevention and treatment

- 237 **Díaz-Rubio E**, Tabernero J, Gómez-España A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4224-4230 [PMID: 17548839]
- 238 **Hurwitz H**, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2335-2342 [PMID: 15175435]
- 239 **Saltz LB**, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2013-2019 [PMID: 18421054 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930]
- 240 **Cassidy J**, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2006-2012 [PMID: 18421053 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9898]
- 241 **Hurwitz H**, Yi J, Ince W, Novotny WF, Rosen O. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; **14**: 22-28 [PMID: 19144677 DOI: 10.1634/theoncologist]
- 242 **Van Cutsem E**, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2011-2019 [PMID: 21502544 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091]
- 243 **Maughan TS**, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; **377**: 2103-2114 [PMID: 21641636 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2]
- 244 **Cunningham D**, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 337-345 [PMID: 15269313]
- 245 **Van Cutsem E**, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1658-1664 [PMID: 17470858]
- 246 **Donillard JY**, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jasssem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4697-4705 [PMID: 20921465 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860]
- 247 **Peeters M**, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzoukova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4706-4713 [PMID: 20921462 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6055]
- 248 **Van Cutsem E**, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3499-3506 [PMID: 22949147]
- 249 **Hecht JR**, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 672-680 [PMID: 19114685 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135]
- 250 **Toi J**, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groenigen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 563-572 [PMID: 19196673 DOI: 10.1056/NEJMoa0808268]

P- Reviewers: Konishi T, Kaumaya PTP, Vizoso JF
S- Editor: Gou SX L- Editor: A E- Editor: Ma S



4.2. Article 2. Evaluación de dos estrategias de cribado de cáncer colorrectal: test inmunológico versus test bioquímico. Cataluña, 2008-2010.

García M, Binefa G, Milà N, Rodríguez F, Gonzalo N, Muñoz C, Espinàs JA, Borràs JM, Moreno V. Evaluación de dos estrategias de cribado de cáncer colorrectal: test inmunológico versus test bioquímico. Cataluña, 2008-2010. *Rev Esp Salud Pública*. 2011; 85: 593-602.

L'objectiu d'aquest treball va ser comparar el gTSOF i el FIT avaluant els resultats dels principals indicadors (acceptabilitat, precisió diagnòstica, resultats i recursos) en el context de la 4a ronda del programa de cribratge de CCR a l'Hospitalet de Llobregat (entre setembre del 2008 i novembre de 2010). Aquest treball respon a l'objectiu 1 d'aquesta tesi.

RESUM

A la població de 10 àrees bàsiques de salut (ABS) es va utilitzar com a estratègia de cribratge el gTSOF (n = 50.227) i a la població de les dues ABS restants es va utilitzar el FIT (n = 12.707).

La participació va ser superior entre els individus que van utilitzar el FIT (OR = 1,35; IC 95% 1,27 - 1,42). En relació a la proporció d'abandonaments (persones que han de repetir el TSOF però per diversos motius no ho acaben fent), no es van observar diferències estadísticament significatives. Les taxes de detecció també van ser superiors per al FIT, destacant la taxa de detecció adenomes d'alt risc (26,7‰ pel FIT vs 3,0‰ pel gTSOF) i de CCR (4,4‰ pel FIT vs 0,9‰ pel gTSOF). El FIT va mostrar una major capacitat de detecció de lesions petites (<10 mm) que el gTSOF. El FIT detecta una major proporció de lesions de colon proximal que el gTSOF i menor de recte, tot i que els resultats no són estadísticament significatius. Les taxes de detecció amb ambdós tests van ser inferiors en el cribratge successiu.

ORIGINAL BREVE

EVALUACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL: TEST INMUNOLÓGICO *VERSUS* TEST BIOQUÍMICO. CATALUÑA, 2008-2010

Montse García Martínez (1,2), Gemma Binefa Rodríguez (1,2), Núria Milà Díaz (1,2), Francisco Rodríguez Moranta (3,4), Núria Gonzalo Diego (2), Carmen Muñoz Sánchez (2), Josep Alfons Espinàs Piñol (1,5,6), Josep Maria Borràs Andrés (1,5,6) y Víctor Moreno Aguado (2,3,6).

- (1) Grupo de Prevención y Control del Cáncer, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- (2) Instituto Catalán de Oncología-ICO, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- (3) Grupo de Cáncer Colorrectal, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- (4) Servicio de Gastroenterología, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
- (5) Plan Director de Oncología, Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña, Barcelona.
- (6) Universidad de Barcelona – Departamento de Ciencias Clínicas, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

(*). El proyecto está parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, RTICC, RD/06/0020/0089) y la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamento: El objetivo del estudio fue evaluar el cambio de estrategia de cribado (test inmunológico cuantitativo) en un programa poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal (CCR) en Cataluña.

Métodos: La cuarta ronda del programa de cribado de CCR en Hospitalet de Llobregat se implementó en 2008-2010. Se ofreció un test bioquímico a 50.227 individuos y uno inmunológico cuantitativo a 12.707 individuos. Se analizaron diferencias en las dos estrategias de cribado respecto a variables de aceptabilidad (entre participación, abandonos y adherencia a la colonoscopia), de precisión diagnóstica (valor predictivo positivo y tasas de detección), de resultados (tamaño y localización de lesiones, estadio de los cánceres detectados) y de recursos (número necesario de colonoscopias e intervalo de tiempo entre el resultado positivo del test y la colonoscopia).

Resultados: La participación en el cribado fue superior entre los individuos que utilizaron el test inmunológico (OR: 1,35; IC95%:1,27-1,42). Las tasas de detección fueron superiores para el test inmunológico destacando la de adenomas de alto riesgo (26,7% vs 3,0%). El valor predictivo positivo para adenomas de alto riesgo fue del 45,0% y del 46,9% en el inmunológico y el guayaco, respectivamente. El número de colonoscopias necesarias para detectar un cáncer fue de casi el doble que en el guayaco (13,6 vs 7,4).

Conclusiones: El test inmunológico es una buena estrategia de cribado especialmente sensible para la detección de adenomas de alto riesgo. Sin embargo, requiere realizar un gran número de colonoscopias y por ello se debe disponer de los recursos y medios necesarios.

Palabras clave: Cribado. Neoplasias colorrectales. Prevención secundaria. Evaluación de procesos y resultados.

Correspondencia:

Montse García Martínez
Programa de Prevención y Control del Cáncer
Institut Català d'Oncologia.
Av. Gran Via de l'Hospitalet, 199-203.
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
mgarcia@iconcologia.net

ABSTRACT

Evaluating Colorectal Cancer Screening Strategies (Immunological Test vs Biochemical Test) in Catalonia, Spain 2008-2010

Background: The aim of this study was to evaluate the screening strategy (quantitative immunological test vs biochemical test) in a population-based screening program for colorectal cancer (CRC) in Catalonia.

Methods: The fourth round of a screening program for CRC with a fecal occult blood test was implemented in Hospitalet de Llobregat during 2008-2010. A biochemical test was offered to 50,227 individuals and a quantitative immunological test was offered to 12,707 individuals. We analysed differences according to the screening strategy in the following variables: acceptability of the target population (participation, dropouts, and adherence to colonoscopy), diagnostic accuracy (positive predictive value and detection rates), results (size and location of lesions, staging of CRC) and resources (number of colonoscopies needed and time interval between the positive test and colonoscopy).

Results: Participation was higher among individuals who used the immunological test (OR: 1.35; CI95%:1.27-1.42). Detection rates for adenomas and cancer were also higher for the immunological test, highlighting the detection rate for high-risk adenomas (26.7% vs. 3.0%). The positive predictive value for high-risk adenomas was 45.0% and 46.9% in the immunological test and guaiac test, respectively. The number of colonoscopies needed to detect cancer with the immunological test was almost two-fold than those needed with the guaiac test (13.6 vs 7.4).

Conclusions: The immunological test is a good screening strategy particularly sensitive for detecting high-risk adenomas. However, it is paramount to have enough resources to assure the quality of the CRC screening due to the large number of colonoscopies that would be required.

Key Words: Screening. Colorectal neoplasms. Secondary prevention. Outcome and Process Assessment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en España si se consideran ambos sexos conjuntamente, y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres¹. Existen marcadas diferencias geográficas en nuestro país, siendo Cataluña la comunidad que registra la incidencia más elevada de este tumor con una tasa ajustada por encima de la media europea^{2,3}.

Entre las diferentes opciones preventivas del CCR se considera que la prevención secundaria es una de las más adecuadas ya que permite detectar lesiones precursoras de cáncer o la enfermedad en fases iniciales cuando el tratamiento es más efectivo. En el año 2000, el Comité Asesor en la Prevención del Cáncer recomendó a los estados miembros de la Unión Europea el uso del cribado de CCR en población asintomática a partir de los 50 años^{4,5}. El cribado de CCR ha sido también recomendado por el Plan Integral del Cáncer del Ministerio de Sanidad y Política Social y su implementación ha sido ratificada en 2009 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud⁶.

La estrategia mejor evaluada para la realización de un cribado poblacional de CCR es la detección de sangre oculta en heces^{7,8}. Aproximadamente el 95% de los CCR se desarrollan sobre pólipos adenomatosos avanzados (mayores de 10 mm de diámetro, con displasia de alto grado o con más de un 20% de componente vellosos). Estas lesiones pre-neoplásicas y el CCR se caracterizan por presentar pérdidas inapreciables de sangre en las deposiciones de forma intermitente, que pueden detectarse con los tests de sangre oculta en heces (TSOH) antes de que sean clínicamente visibles. Los TSOH detectan sangre o productos de sangre (globina) en las heces por lo que se emplean como posibles marcadores de neoplasia⁹.

Existen dos tipos básicos de TSOH, los bioquímicos basados en la resina de guayaco (mayoritariamente cualitativos) y los inmunológicos (cuantitativos). Aunque el test de guayaco ha sido más ampliamente utilizado y es el que tiene mayor evidencia científica, ha sido cuestionado por muchos autores debido a su baja sensibilidad (55-57%)¹⁰, a la necesidad de recoger muestras de heces de 3 deposiciones distintas, lo que puede influir en la participación, y a la subjetividad implícita en la valoración cualitativa del resultado. Los tests inmunológicos cuantitativos tienen la ventaja, respecto a los cualitativos¹¹, de precisar menos muestras y leerse de manera automatizada. También permiten elegir el nivel de hemoglobina fecal a partir del cual se considera un resultado positivo, que puede ser optimizado según las características de la población^{12,13}. Los estudios que han comparado la precisión diagnóstica de los tests bioquímicos e inmunológicos han demostrado de forma consistente que estos últimos son significativamente más sensibles para la detección de CCR y adenomas avanzados¹⁰. Sin embargo, se ha observado una gran variabilidad respecto a la sensibilidad detectada en los diferentes estudios. Ésta puede ser debida a los diferentes tipos de tests utilizados, características individuales, umbral de hemoglobina para determinar el resultado positivo, así como al número de muestras realizadas por individuo¹³⁻¹⁶.

Aunque con los datos actuales podemos decir que los tests inmunológicos cuantitativos son mejores que el guayaco para la detección de CCR y adenomas avanzados¹⁰, la decisión de aplicarlos en programas dirigidos a población general depende también de otros factores que se deberían considerar, como son los costes, el número de colonoscopias necesarias, la disponibilidad de profesionales y los intervalos de tiempo para la realización de las colonoscopias.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar el impacto del cambio de estrategia de cribado (test inmunológico cuantitativo) en un programa poblacional de detección precoz de CCR en Cataluña.

SUJETOS Y METODOS

En el año 2000 se inició un programa poblacional de cribado de CCR dirigido a la población comprendida entre los 50 y 69 años de edad en Hospitalet de Llobregat, una ciudad del área metropolitana de Barcelona, cuyas características y resultados previos están descritos en una publicación anterior¹⁷. Entre septiembre del 2008 y noviembre de 2010 se realizó la cuarta ronda de cribado. En la población de 10 áreas básicas de salud (ABS) se utilizó como estrategia de cribado el test bioquímico basado en la resina de guayaco (Hema-ScreenTM) en la que se recogían dos muestras de tres deposiciones consecutivas (n=50.227). En la población de las dos áreas básicas restantes se utilizó el test inmunológico cuantitativo OC-Sensor[®] (n=12.707) que requería una única muestra de heces. La población fue invitada de modo secuencial según el ABS de referencia a lo largo de dos años, empezando por las asignadas al guayaco, seguidas de las 2 ABS con inmunológico. Se consideraron concluyentes los resultados negativos (sin indicios de sangre en heces) o positivos (detección de sangre en 5-6 muestras en el test guayaco y un nivel de hemoglobina ≥ 100 ng/ml en el inmunológico) y no concluyentes cuando se detectó una cantidad insuficiente de sangre para establecer un resultado positivo o el test no pudo ser analizado en el laboratorio (bien por falta de datos, principalmente la fecha de realización del test, bien por problemas en la toma de las muestras).

A las personas con un resultado no concluyente se les recomendó la repetición del TSOH y a las que tuvieron un resultado positivo se les indicó la realización de una colonoscopia con sedación para su confirmación diagnóstica.

Se documentó la localización y tamaño de las lesiones halladas en la exploración. En lesiones sincrónicas se tuvieron en cuenta los datos patológicos de la lesión principal (más avanzada). Se denominó localización proximal a todas las lesiones detectadas en la zona intestinal comprendida entre el ciego y el colon transversal y distal, a las lesiones localizadas en el colon izquierdo (ángulo esplénico, colon descendente, sigma) y el recto.

Para la clasificación histológica de los pólipos se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Se consideró adenoma de bajo riesgo (ABR) la presencia de uno o dos pólipos adenomatosos con tamaño inferior a 10 mm de diámetro, presencia de histología tubular y displasia de bajo grado. Un adenoma de alto riesgo (AAR) fue definido como cualquier pólipo adenomatoso de tamaño superior o igual a 10 mm de diámetro o más de dos adenomas, presencia de histología tubulovelloso o vellosa y/o presencia de displasia de alto grado. Los carcinomas *in situ* fueron clasificados como AAR. Todos los casos de cáncer invasivo detectados fueron remitidos a un comité interdisciplinar para tratamiento oncológico adecuado, clasificándose según el sistema TNM¹⁹.

Para valorar la aceptabilidad del test de cribado, además de la participación se tuvo en cuenta la proporción de individuos que rechazó repetir el test tras un resultado no concluyente (abandonos) y la proporción de individuos con un resultado positivo en el test de cribado que aceptó realizarse una colonoscopia.

Se realizó un modelo de regresión logística para averiguar si había diferencias respecto la participación en el programa en función del test de cribado ajustando por edad, sexo y tipo de cribado (inicial y sucesivo). Se consideró cribado inicial el de las personas que participaban por primera vez, independientemente de si habían sido invi-

tadas anteriormente, y cribado sucesivo el de las que habían participado en una ronda anterior. Asimismo, se estimó la participación de la cuarta ronda mediante modelos de regresión lineal ajustando por participación previa en el programa, ya que los grupos no eran homogéneos respecto a esta variable (la población de las áreas básicas de salud a la que se le distribuyó el test inmunológico había participado en mayor proporción en las rondas anteriores en comparación con la población del resto de áreas).

Se calculó la positividad, la proporción de falsos positivos, el valor predictivo positivo (VPP), la tasa de detección y la proporción de cánceres detectados en un estadio inicial (I o II) para analizar la capacidad predictiva de los dos tests de cribado.

Respecto a los recursos necesarios en cada una de las estrategias de cribado se consideró el número necesario de colonoscopias para detectar un cáncer o un AAR y el porcentaje de individuos con un resultado positivo del test de cribado a los que se realizó la colonoscopia en un período inferior o igual a 60 días.

Se estimaron las diferencias respecto a la aceptabilidad del test, la capacidad predictiva y los recursos necesarios de los dos tests de cribado mediante comparación de proporciones.

RESULTADOS

Aceptabilidad del test. El análisis descriptivo de la participación obtenida en la cuarta ronda de cribado se muestra en la tabla 1. La participación global en la cuarta ronda fue de 19.761 (31,4%) sujetos. Respecto a las características demográficas, participaron en mayor proporción las mujeres y las personas del grupo de edad de 60 a 69 años. Prácticamente ocho de cada diez personas que accedió a participar en el programa ya lo había hecho con anterioridad. En el cribado inicial, los más reticentes a

participar fueron los que habían sido invitados en rondas anteriores. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la participación según el test de cribado utilizado incluso después de ajustar por edad, sexo y tipo de cribado. La participación entre los individuos con test inmunológico fue superior respecto a aquellos en los que se utilizó el test de guayaco (OR: 1,35; IC95%:1,27-1,42).

En la figura 1 se observa la evolución de la participación inicial (personas que participan por primera vez en el programa) en las cuatro rondas del cribado. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la participación y el tipo de test de cribado, con una mayor aceptación del test inmunológico versus el test de guayaco (27,3% vs 20,5%, respectivamente) en los individuos invitados por primera vez. El incremento en la participación en la cuarta ronda respecto a la ronda anterior fue de 7,5 puntos porcentuales en los individuos a los que se les ofreció el test inmunológico y de 1,8 puntos porcentuales en los individuos a los que se les ofreció el test de guayaco.

Respecto a las otras variables de aceptabilidad del test (abandonos y adherencia a la colonoscopia) no se observaron diferencias entre ambos grupos. Globalmente, la proporción de personas que rechazó repetir el test después de un resultado no concluyente fue inferior al 2% (250 sujetos) y la adherencia a la colonoscopia superó el 95% de los individuos con un resultado positivo en el test de cribado (tabla 2).

Precisión diagnóstica. La positividad del test inmunológico fue casi 9 veces mayor que la del guayaco (6,2% vs 0,7%). Se observaron diferencias por sexo y por edad, siendo los hombres y los individuos de edad comprendida entre los 60 y 69 años los que presentaron una mayor proporción de tests positivos. La positividad fue superior entre los individuos que participaron por primera vez respecto a los que habían

Tabla 1
Participación en la cuarta ronda del programa de detección precoz de cáncer colorrectal según test de cribado

	TSOHg		TSOHi		Global		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sexo							
Mujer	8.452	(31,9)	2.570	(37,6)	11.022	(33,1)	<0,001
Hombre	6.691	(28,2)	2.048	(34,9)	8.739	(29,5)	<0,001
Grupo de Edad							
50-59 años	7.650	(28,5)	1.779	(33,3)	9.429	(29,3)	<0,001
60-69 años	7.493	(32,1)	2.839	(38,5)	10.332	(33,6)	<0,001
Tipo Cribado							
Inicial	4.294	(11,6)	1.279	(14,6)	5.573	(12,2)	0,004
Primera invitación	1.540	(20,4)	429	(27,2)	1.969	(21,7)	0,003
Invitados anteriormente	2.754	(9,4)	850	(11,8)	3.604	(9,9)	0,041
Sucesivo	10.849	(81,6)	3.339	(85,0)	14.188	(82,3)	<0,001
Total	15.143	(30,1)	4.618	(36,3)	19.761	(31,4)	<0,001*

TSOH: test de sangre oculta en heces (g: guayaco; i: inmunológico). *Las diferencias de participación según el test de cribado (inmunológico vs. guayaco) se mantienen ajustando por edad, sexo y tipo de cribado (OR:1,35; IC95%:1,27-1,42)

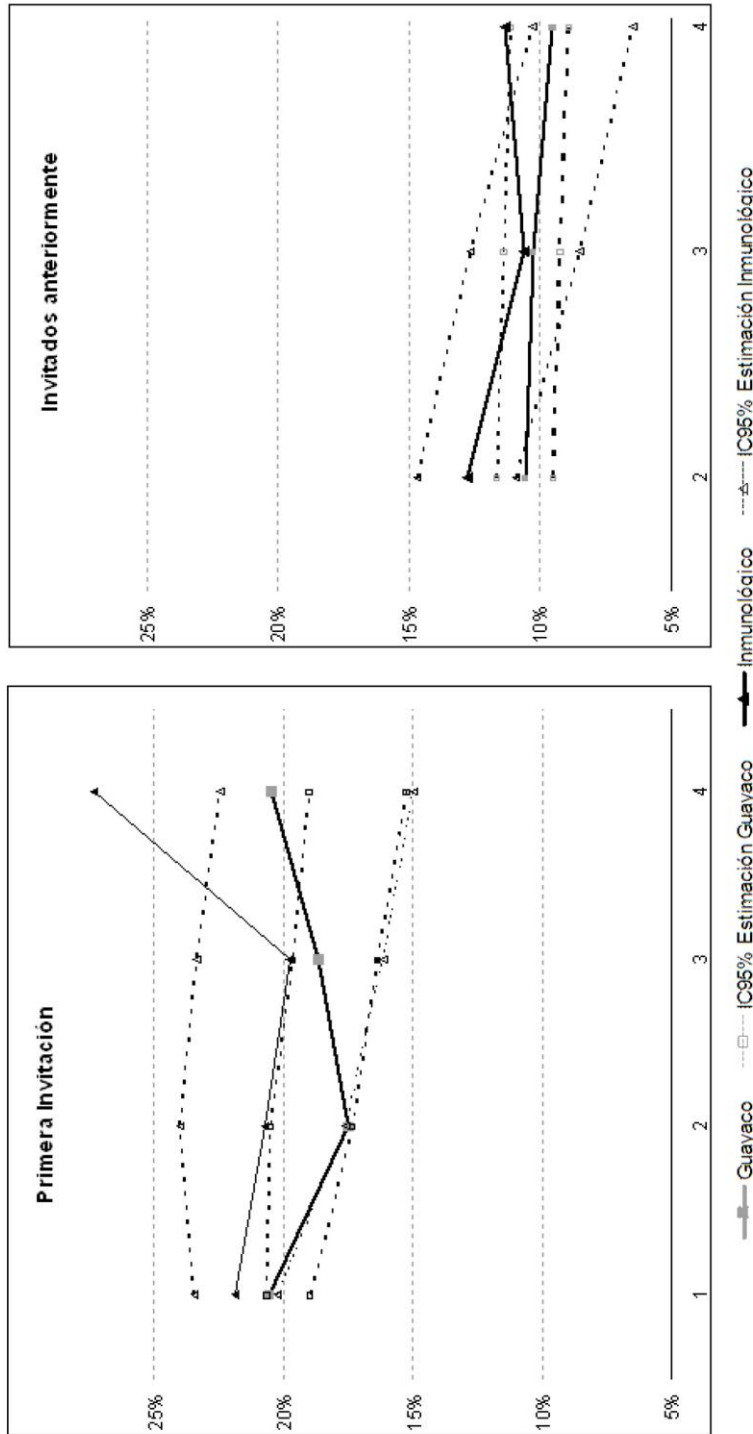
Tabla 2
Indicadores de proceso y resultado del programa de detección precoz de cáncer colorrectal, 2008-2010

	TSOHg		TSOHi		Global		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Participación	15143	(30,1)	4618	(36,3)	19761	(31,4)	<0,001
Abandonos	199	(1,3)	50	(1,1)	250	(1,3)	0,910
Positividad	103	(0,7)	287	(6,3)	390	(2,0)	0,022
Adherencia a la colonoscopia*	96	(97,0)	271	(96,8)	367	(96,8)	0,923
Tiempo entre TSOH + y colonoscopia igual o más de 60 días	83	(88,3)	96	(36,4)	179	(50,0)	<0,001
Falsos positivos**	32	(33,3)	105	(38,7)	137	(37,3)	0,581
Número de Colonoscopias Necesarias (NNC)†							
Adenoma Alto Riesgo	2,1		2,2		2,2		
Cáncer	7,4		13,6		11,1		
Tamaño de la lesión principal							
Inferior a 10 mm	23	(34,8)	84	(50,3)	107	(45,9)	0,187
Igual o mayor que 10 mm	43	(65,2)	83	(49,7)	126	(54,1)	0,097
Localización de la lesión principal							
Proximal	14	(11,1)	41	(13,1)	55	(12,5)	0,804
Distal	56	(44,4)	136	(43,5)	192	(43,7)	0,909
Colon izquierdo	40	(31,7)	107	(34,2)	147	(33,5)	0,709
Recto	16	(12,7)	29	(9,3)	45	(10,3)	0,609
Valor Predictivo Positivo							
Adenoma Alto Riesgo	45	(46,9)	122	(45,0)	167	(45,5)	0,827
Cáncer	13	(13,5)	20	(7,4)	33	(9,0)	<0,001
Tasa detección††							
Adenoma Alto Riesgo	45	(3,0‰)	122	(26,7‰)	167	(8,6‰)	0,827
Cáncer	13	(0,9‰)	20	(4,4‰)	33	(1,7‰)	<0,001
Estadio							
Inicial (I-II)	8	(61,5)	13	(65,0)	21	(63,6)	0,871
Avanzado (III-IV)	5	(38,5)	7	(35,0)	12	(36,4)	0,901

TSOH: test de sangre oculta en heces (g: guayaco; i: inmunológico). *Se excluyen del cálculo de adherencia a la colonoscopia las personas para las que esta prueba diagnóstica no está recomendada siguiendo las indicaciones de la Guía europea de calidad en cribado y diagnóstico de CCR. **Resultado positivo en la prueba de cribado con una prueba diagnóstica sin neoplasia (adenoma o cáncer). ***NNC: número de colonoscopias necesarias para detectar un adenoma de alto riesgo o cáncer. ****Tasa de detección por cada 1.000 personas cribadas adecuadamente.

Montse García et al.

Figura 1
Evolución de la participación inicial en el programa de cribado de cáncer colorectal, 2000-2010



Ronda	Primera invitación				Invitados anteriormente							
	Guayaco	Estimación guayaco	IC95% Estimación guayaco	Immunológico	Estimación inmunológico	IC95% Est inmunológico	Guayaco	Estimación guayaco	IC95% Estimación guayaco	Immunológico	Estimación inmunológico	IC95% Estimación inmunológico
1	0,205	0,198	0,19 - 0,21	0,219	0,219	0,20 - 0,23						
2	0,175	0,189	0,17 - 0,20	0,207	0,208	0,18 - 0,24	0,106	0,106	0,10 - 0,12	0,128	0,128	0,11 - 0,15
3	0,187	0,180	0,16 - 0,20	0,198	0,198	0,16 - 0,23	0,103	0,103	0,09 - 0,11	0,106	0,106	0,09 - 0,13
4	0,205	0,171	0,15 - 0,19	0,273	0,187	0,15 - 0,22	0,095	0,100	0,09 - 0,11	0,114	0,084	0,06 - 0,10
Guayaco	0,009		0,008 - 0,009				-0,009		-0,009; -0,008			
Immunológico	0,059		0,056 - 0,063				-0,004		-0,005; -0,003			

Diferencia entre la participación en Ronda 4 y el promedio de la participación previa (Rondas 1-3)

participado en rondas anteriores (datos no mostrados).

El test inmunológico detectó un mayor número de lesiones pequeñas (menores a 10mm) que el guayaco ($p < 0,005$).

Alrededor del 60% de las lesiones detectadas se localizaron en el colon izquierdo, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, el test inmunológico detectó una mayor proporción de lesiones en la localización proximal y menor proporción de lesiones en el recto en comparación con el test guayaco.

El VPP fue similar en los dos tests (45,5%) para los adenomas de alto riesgo. En cambio, para el CCR fue superior en el test guayaco (tabla 2).

La tasa de detección fue superior con el test inmunológico tanto para los AAR (26,7% vs 3,0%) como para el CCR (4,4% vs 0,9%). Se observaron diferencias en las tasas de detección y los VPP según si el sujeto había participado o no con anterioridad (cribado inicial o sucesivo). La tasa de detección de AAR fue del 29,7% en los sujetos que participaron por primera vez y que utilizaron el test inmunológico. En cambio, la tasa de detección en los sujetos que ya habían participado previamente fue del 25,2%. Respecto a los sujetos que utilizaron el test de guayaco, también se observaron diferencias en la tasa de detección según el tipo de cribado (inicial o sucesivo). La tasa de detección de AAR en cribado inicial fue del 4,2% y en cribado sucesivo del 2,5%.

Cuando se comparó el estadio de los CCR detectados según la estrategia de cribado utilizada se observó que la proporción de CCR en etapas iniciales fue ligeramente superior con el test inmunológico (65,0% vs. 61,5%, respectivamente).

Recursos necesarios. El test inmunológico requirió casi el doble de colonoscopias en comparación con el test guayaco para detectar un cáncer (13,6 vs 7,4, respectivamente). En cambio, el número de colonoscopias necesarias para detectar un AAR fue similar en ambos tests. (tabla 2).

Respecto el intervalo de tiempo entre un resultado positivo del test de cribado y la realización de la prueba de confirmación diagnóstica, 83 (88,3%) de los individuos con un test guayaco positivorealizaron la colonoscopia en un período inferior o igual a 60 días en comparación con 96 (36,4%) individuos con un test inmunológico positivo (tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que el test inmunológico es claramente superior al guayaco tanto en aceptabilidad como en la tasa de detección. A pesar de tener una alta positividad (con el consiguiente incremento de exploraciones diagnósticas) el número de colonoscopias necesarias para detectar un AAR es similar que con el guayaco, pero mayor para detectar un cáncer.

La aceptabilidad del TSOH en el cribado de CCR es escasa, la participación de la población es sensiblemente menor que para otros cribados de cáncer ya establecidos, tanto en el cribado inicial como en el sucesivo²⁰. En España, la participación de la población en programas de cribado de CCR ha sido muy dispar en las distintas regiones²¹⁻²³ y únicamente en el País Vasco se ha alcanzado el estándar de participación del 45% propuesto por la Guía Europea de calidad del cribado y diagnóstico del CCR¹⁰.

En nuestro programa, la participación fue significativamente mayor para el test inmunológico entre aquellos individuos que fueron invitados al cribado por primera vez. Esto puede ser debido a que este test requie-

re un menor número de muestras y a que el método de recogida de las heces es más simple e higiénico que con el guayaco.

Cabe destacar el bajo porcentaje de abandonos que se registró, es decir, la proporción de personas que con un resultado no concluyente en el test de cribado rehusó repetirlo. Durante la cuarta ronda se implementó una estrategia para reducir el número de repeticiones del test y por consiguiente los abandonos en el proceso de cribado. En los casos no analizables por omisión de fecha se intentó localizar telefónicamente a los individuos para obtener la fecha de recogida de la muestra y evitar así una repetición innecesaria del test.

Respecto a la precisión diagnóstica y según la literatura, cabe señalar que el test inmunológico es más sensible en la detección tanto de AAR como de CCR que el guayaco. Por otra parte, es menos específico a pesar de que el resultado no se ve alterado por el consumo de ciertos alimentos (p.e. carnes rojas) o por algún tipo de medicación (p.e. antiinflamatorios no esteroideos o aspirina). Esta menor especificidad deriva en un aumento de los falsos positivos (5 puntos porcentuales). Sin embargo, una de las ventajas que tiene el test inmunológico cuantitativo respecto al guayaco es que permite seleccionar el umbral de hemoglobina asociado al óptimo equilibrio entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta además la disponibilidad de recursos endoscópicos.

Es importante destacar que la sensibilidad de los TSOH de guayaco para la detección de CCR invasivo es aceptable cuando se evalúan después de haberse realizado varias rondas de cribado, pero es muy baja para la detección de AAR. Ello es debido a que las pérdidas hemáticas de los adenomas avanzados son sensiblemente inferiores a las observadas en el cáncer invasivo y escapan a la capacidad de detección de hemoglobina fecal que tienen estos tests. Por el

contrario, varios estudios han constatado que los nuevos TSOH inmunológicos detectan no sólo cáncer sino también adenomas avanzados^{15,24}. Se ha observado que la concentración media de hemoglobina fecal es inferior a 75ng/ml en la mayoría de adenomas de bajo riesgo, un dato relevante si se tiene en cuenta que estas lesiones de bajo riesgo son de menor interés en un programa de cribado poblacional del CCR²⁵.

La tasa de detección depende de factores como el test utilizado, la preparación efectuada para la limpieza intestinal y a la experiencia de los profesionales en la realización de colonoscopias²⁶, por lo que es necesario auditar todos estos criterios y garantizar que el programa cumpla con los estándares de calidad. En nuestro caso, el mismo equipo de gastroenterólogos realizó las colonoscopias, independientemente del tipo de TSOH, por lo que el aumento observado en la tasa de detección es atribuible básicamente al tipo de test.

El aspecto más crítico con respecto a los recursos es la disponibilidad de servicios y de profesionales con experiencia para hacer las colonoscopias de confirmación diagnóstica de los casos positivos del TSOH. En este estudio el test inmunológico requirió casi 9 veces más colonoscopias que el guayaco y esto evidentemente repercute en la organización de las agendas de los servicios de endoscopias. El estándar propuesto por la Comisión Asesora del Cribado de Cáncer en Cataluña es que más del 90% de los individuos con una indicación de colonoscopia realicen la prueba en un intervalo menor o igual a 60 días. Con ninguno de los test se alcanzó el estándar pero el tiempo de espera fue muy superior con el test inmunológico. Pese a que la proporción de sujetos con un resultado positivo en el test inmunológico que realizaron la colonoscopia en el intervalo de tiempo previsto fue muy inferior al estándar, cabe señalar que el 75% de los individuos realizaron la prueba diagnóstica antes de los 71 días.

Respecto a los estudios que han evaluado el coste-efectividad de ambos tests, dos concluyeron que el inmunológico era, como mínimo, igual de efectivo que el guayaco pero más barato^{27,28}. En otro estudio, la utilización del test inmunológico durante 20 años en un cribado bienal aumentaba 59 euros más que el guayaco por individuo y la media de la esperanza de vida en 0,0198 años, lo que corresponde a un incremento de la ratio coste-efectividad de 2.980 euros por año de vida salvada²⁹.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que los grupos de comparación (ABS con el test de cribado inmunológico y guayaco) no eran homogéneos respecto a la participación previa en el programa de cribado. La población de las ABS a las que se le ofreció el test inmunológico había participado en una mayor proporción respecto a las que se le continuó ofreciendo el test de guayaco. Sin embargo, esta limitación se resolvió al analizar las variables de aceptabilidad del test ajustando por participación previa y estratificar las variables de precisión diagnóstica (tasas de detección y VPP) según participación inicial y sucesiva.

En nuestro programa, el test inmunológico tiene un impacto positivo en la participación y en la detección de lesiones avanzadas. Sin embargo, el mayor número de colonoscopias necesarias requiere una serie de cambios organizativos, como incorporar un mayor número de unidades endoscópicas que colaboren con la oficina técnica o aumentar el tiempo de dedicación de los profesionales a la realización de colonoscopias de cribado, para asegurar la viabilidad del programa.

Está previsto que en el año 2015 la cobertura de los programas de cribado de CCR sea del 50% de la población española⁶. Uno de los grandes retos planteados, en el contexto de la grave crisis económica actual, es asegurar la extensión del cribado del CCR a toda la población para garantizar la equidad

en un plazo razonable³⁰. Sin embargo, antes de poner en funcionamiento nuevos programas de cribado se ha de valorar no sólo la precisión de las pruebas para la detección de lesiones sino la disponibilidad de los recursos necesarios para su implementación, con el objetivo de ofrecer a la población un servicio de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21 (supl.3):iii76-iii82.
2. Borrás JM, Pareja L, Peris M, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortilidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer colorrectal. *Med Clin.* 2008;131:58-62.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765-81.
4. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer.* 2000;36:1473-8.
5. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Official J Eur Union* 2003; 2003/878/EC: 34-8.
6. Ministerio de Sanidad y Política social. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de octubre de 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
7. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult. *BMJ.* 1998;317:559-65.
8. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1541-9.
9. Quintero E, Andreu M, Lanás A, Piqué JM. Estrategias para la detección precoz del cáncer colorrectal. En: Bandrés F, Castells A, Morillas JD (coord). La prevención del cáncer colorrectal en España. Alianza para la prevención del cáncer de colon. Madrid: Fundación Tejerina; 2009.

Montse García et al.

10. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition*. Luxembourg: European Commission, Publications Office of the European Union;2010.
11. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for haemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*. 2006;107:2152-9.
12. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1462-70.
13. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of guaiac-based and immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in general average-risk population. *Gut*. 2007;56:210-4.
14. Fattah AS, Nakama H, Kamijo N, Fujimori K, Zhang B. Colorectal adenomatous polyps detected by immunochemical occult blood screening. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:712-6.
15. Levi Z, Rozen P, Hazazi R et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2007;146:244-255.
16. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007;132:2304-12.
17. Peris M, Espinas JA, Munoz L, Navarro M, Binefa G, Borrás JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen*. 2007;14:81-6.
18. Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumors*. 2nd ed. New York: Springer, 1989.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch DM, Haler DG, et al., editors. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
20. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkins W. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2008;122:1357-67.
21. Málaga A, Salas D, Sala T, Ponce M, Goicoechea M, Andrés M, et al. Programa de cribado de cancer colorrectal de la comunidad valenciana: Resultados de la primera ronda: 2005-2008. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:731-43.
22. Brugos-Llamazares V, González de Aledo A, Vada-Sánchez J, Terán-Lantarón A. Resultados del programa de detección precoz de cancer colorrectal en Cantabria durante el periodo noviembre de 2008 a marzo de 2010. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84: 757-70.
23. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazan R, Ibanez J, Edera M. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii43-iii51.
24. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:398-401.
25. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:565-76.
26. Ferrández A, Navarro M, Díez M, Sopena F, Roncalés P, Polo-Tomas M, et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy*. 2010;42:1071-6.
27. Li S, Wang H, Hu J, Li N, Liu Y, Wu Z, et al. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *Int J Cancer*. 2006;118:3078-83.
28. Parekh M, Fendrick Am, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:697-712.
29. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ*. 2004;13:227-38.
30. Sala D. Cribado del cáncer colorrectal: fortalezas para avanzar en el cribado en España. *Gac Sanit*. 2011;25:329-30.

4.3. Article 3. Fecal hemoglobin concentration as a measure of risk to tailor colorectal cancer screening: are we there yet?

Garcia M, Milà N, Binefa G, Benito L, Gonzalo N, Moreno V. Fecal hemoglobin concentration as a measure of risk to tailor colorectal cancer screening: are we there yet? *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24: 321–7.

L'objectiu d'aquest treball va ser avaluar l'associació entre la distribució de la concentració d'hemoglobina en femta (Hb-f) i el tipus de lesió trobada en la colonoscòpia. Dels objectius plantejats en la tesi, aquest article respon al número 2.

RESUM

L'estudi es va realitzar amb els participants del programa de cribratge de l'Hospitalet de Llobregat entre setembre de 2009 i novembre de 2012 (n = 27.606). El test que es va utilitzar va ser un FIT quantitatiu (OC-Sensor; Eiken Chemical Co, Tòquio, Japó); els participants recollien una única mostra la qual s'analitzava el mateix dia de la recepció al laboratori; en cas contrari les mostres es refrigeraven entre 2 ° i 8 ° C fins el dia de la seva anàlisi.

El llindar de positivitat es va situar a 100 ng Hb /ml de buffer (20 mg Hb / g de femta).

La concentració d'Hb-f- va ser més alta en els homes que en les dones (p = 0,002); no es van trobar diferències estadísticament significatives segons l'edat (p = 0,744).

Es va trobar una clara associació positiva, entre la concentració d'Hb-f i la gravetat de la lesió, de manera que les lesions neoplàsiques més avançades (càncers) van tenir els valors màxims d'Hb-f i les lesions menys avançades (ABR) la concentració més baixa.

Les característiques associades a un increment de l'Hb-f van ser la presència de displàsia d'alt grau, la histologia vellosa i una major mida del pòlip.

Fecal hemoglobin concentration as a measure of risk to tailor colorectal cancer screening: are we there yet?

Montse Garcia^a, Núria Milà^a, Gemma Binefa^a, Llúcia Benito^{a,c},
Núria Gonzalo^b and Víctor Moreno^{a,d}

The aim of this paper was to examine the distribution of fecal hemoglobin (f-Hb) concentration in a Spanish colorectal cancer screening population according to sociodemographic characteristics and analyze whether f-Hb was associated with clinical outcomes (type of lesion and its location). From September 2009 to November 2012, we sent 77 744 invitations to individuals aged 50–69 years to provide one sample of feces. f-Hb was measured on samples from 27 606 screenees (35.5%). Colonoscopy findings and pathology data were collected on the 1406 screenees with f-Hb greater than 100 ng Hb/ml (20 mg Hb/g feces). The Mann–Whitney *U*-test and the Kruskal–Wallis test were used to compare f-Hb (median) according to sociodemographic variables, clinical outcomes, and histological features of adenomas. f-Hb from greater than 100 ng Hb/ml was categorized into quartiles. Regression models were used to determine whether f-Hb was a risk predictor of colorectal lesions. f-Hb was associated directly with the severity of the colorectal lesions. An overlap between individuals with a negative colonoscopy and those

with a low-risk adenoma was observed. High-grade dysplasia, villous histology, distal location, and increasing size were all features associated with an increased f-Hb level. f-Hb could be used in individual risk assessment to determine surveillance strategies for colorectal cancer screening. *European Journal of Cancer Prevention* 24:321–327 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

European Journal of Cancer Prevention 2015, 24:321–327

Keywords: colorectal cancer, fecal hemoglobin, organized screening, risk stratification

^aCancer Prevention and Control Program, ^bPharmacy Department, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Departments of ^cFundamental Care and Medical-Surgical Nursing and ^dClinical Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Correspondence to Montse Garcia, PhD, Cancer Prevention and Control Unit, Catalan Institute of Oncology, Av. Gran Via 199-203, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
Tel: +34 93 260 71 86; fax: +34 93 260 79 56; e-mail: mgarcia@iconcologia.net

Received 1 April 2014 Accepted 5 September 2014

Introduction

Early detection can play an important role in reducing colorectal cancer (CRC) mortality. Indeed, both guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) screening and flexible sigmoidoscopy screening have been shown to reduce CRC mortality (Hewitson *et al.*, 2008; Elmunzer *et al.*, 2012).

Many countries such as England, Spain, Finland, and France have introduced population-based screening programs based on gFOBT (Peris *et al.*, 2007; Malila *et al.*, 2011; von Wagner *et al.*, 2011; Leuraud *et al.*, 2013), whereas in Australia (Australian Government Department of Health and Ageing, 2005) and parts of Italy, screening programs based on a fecal immunochemical test (FIT) have been adopted (Grazzini *et al.*, 2004; Crotta *et al.*, 2012).

In several studies, carried out in average-risk populations, a higher detection rate of advanced adenomas and CRC of FIT compared with gFOBT screening has been shown (van Rossum *et al.*, 2008; Hol *et al.*, 2010; García Martínez *et al.*, 2011). Consequently, FIT is becoming a widely favored option for replacing gFOBT. In Spain, all CRC screening programs at the regional level switched to immunoassay as their screening test of choice by 2009–2010 (Borràs *et al.*, 2010).

In almost all screening programs, although the FIT result is a quantitative measurement of fecal hemoglobin (f-Hb) concentration, it is used as a binary outcome to identify participants above a predetermined cut-off concentration chosen to suit the requirements of the particular program, such as the colonoscopy resource available. However, there is some evidence that the f-Hb concentration increases during the course of disease development from hyperplastic polyps to cancer (Ciatto *et al.*, 2007; Levi *et al.*, 2007; Fraser *et al.*, 2008; Digby *et al.*, 2013; Liao *et al.*, 2013), which could be useful to stratify the screening population according to individual risk (McDonald *et al.*, 2011).

Nowadays, 12 out of 17 Spanish regions have established a CRC screening program (Spanish Screening Programs Network, 2014). First-round participation (average) in Spanish CRC screening programs was 34% (Bulliard *et al.*, 2014). The Cancer Strategy of the Spanish National Health System (2009) set the goal of achieving at least 50% nationwide coverage of the target population (men and women within the 50–69 year age range) with a CRC screening program by 2015. The economic crisis, currently affecting our country, makes this goal difficult to achieve because of budget restrictions (Thomson *et al.*, 2013). Spanish health and social service budgets have

been subjected to large cuts (13.7% in 2012 and 16.2% in 2013), with some regions imposing additional budget cuts (Legido-Quigley *et al.*, 2013). Personalizing CRC screening through surveillance strategies may improve allocation of resources, minimize harm, and maximize benefits of population-based programs, affecting millions of individuals.

The aim of this paper was to examine the distribution of f-Hb concentration in a Spanish screening population according to sociodemographic characteristics and analyze whether f-Hb was associated with clinical outcomes (type of colorectal lesion and its location).

Materials and methods

From September 2009 to November 2012, we sent 77 744 invitations to individuals aged 50–69 years who lived in L'Hospitalet de Llobregat, an industrial city in the metropolitan area of Barcelona.

A quantitative FIT (OC-Auto Sampling bottle 3; Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan) was used as a primary screening tool. f-Hb was measured on samples from 27 606 (35.5%) screenees who agreed to participate.

Sample handling and analysis

Each participant collected one sample of feces. The OC-Auto sampling bottle 3 picks up ~10 mg of feces, which is added to 2 ml buffer. Tests were assayed, generally on the day of receipt, in the laboratory on one of two automated clinical analyzers (OC-Sensor Micro or OC-Sensor Diana; Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan). Samples were kept at 2°C to 8°C if not analyzed on the day of receipt and then allowed to warm to room temperature for the assay. Each sample was analyzed once. The upper limit of the analytical working range for the f-Hb concentration measurements was 1000 ng Hb/ml buffer (200 mg Hb/g feces); samples with concentrations greater than this were not diluted and not reassayed. Around 1% ($n=331$) of the samples sent to the laboratory did not achieve an adequate result. An inadequate test means that, according to the program policy, it cannot be used for recording a result.

Quality management and data handling

FIT analyses were carried out in a centralized laboratory by trained staff. The laboratory has a comprehensive quality management system and is accredited to ISO 9001:2008. Internal and external quality procedures to verify analytical accuracy and precision of the results were used regularly. Internal quality controls involved daily analysis of two controls of known concentration (low f-Hb and high f-Hb) and the calibration of the device once a month. External quality assessments involved the analyses of two controls of unknown concentration and were performed annually by the manufacturer (Eiken Chemical Co.) and once every 3 months by DicoCARE VEQ (Care S.r.l., Genova, Italy).

The f-Hb concentrations were recorded electronically, along with the kit number, by the analyser, and these data were inserted into the CRC screening database.

Screening procedure

A 100 ng Hb/ml cut-off (20 mg Hb/g feces) was used as the threshold for test positivity and colonoscopy was the procedure offered for diagnostic confirmation. Individuals with no lesions will be invited for screening again after 10 years.

Among the 1584 individuals with a positive f-Hb test (5.8%), colonoscopy was not recommended in 66 cases because of medical criteria. The main reason for excluding those cases was having a recent exploration. Thus, 1518 individuals were referred to colonoscopy and 1412 (93.0%) underwent colonoscopy. Six individuals were excluded from the analysis; they had a polypoid lesion, but no more information available. Consequently, this analysis is based on 1406 individuals (836 men and 570 women) with a positive f-Hb test and completed colonoscopy.

Colonoscopies were performed in the Endoscopy Unit of the Bellvitge University Hospital. Any detected polyp was described and removed endoscopically when possible. Number, size (diameter), morphology (pedunculated, sessile or flat), and location (rectum, sigmoid, descending, transverse, ascending colon, or cecum) were documented. Individuals with cancer or polyps that were too large or complicated to be removed endoscopically were referred to surgery.

Polyp specimens and biopsies were analyzed by pathologists and classified according to WHO criteria, considering a high-risk adenoma (HRA) any polyp larger than or equal to 10 mm, more than two adenomas, tubulo-villous or villous histology, high-grade dysplasia or carcinoma *in situ*, low-risk adenoma (LRA), one or two adenomas smaller than 10 mm, with tubular histology, and low-grade dysplasia. European guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis were published during the study period. Risk classification of colorectal lesions and the surveillance strategy for each degree of risk have been modified (Halloran *et al.*, 2012). The main difference is the identification of intermediate-risk adenomas. For the purpose of the study, we have maintained the previous risk classification (hyperplastic polyp irrespective of its location, LRA, and HRA). Nevertheless, recommendations for surveillance colonoscopies were made according to the most updated guidelines.

The criterion for cancer diagnosis was an invasion of malignant cells beyond the muscularis mucosa. Tumor staging was performed according to the tumor node metastasis system, which was gathered from the anatomic pathology result of the cancerous lesion and the

extension study. Synchronous lesions were classified according to the most advanced lesion.

Variables and data analysis

We considered for the analysis sociodemographic variables such as sex and age (50–59 years, 60–69 years); clinical outcome variables such as colonoscopy findings: normal result (no adenomas or CRC), LRA, HRA, cancer (classified as early stage: stage I and II or a late stage: stage III and stage IV), and advanced neoplasia that included both HRAs and cancers: location of the colorectal lesions (grouped in two categories: proximal defined as the region of the colon up to and including the splenic flexure, or distal, the region thereafter); and histological features of adenomas such as degree of dysplasia (low or high), villous nature (presence or absence), size (≥ 10 or < 10 mm), and number of detected polyps (≥ 3 or < 3), and f-Hb concentration (ng Hb/ml).

A descriptive analysis of all screenees according to their positive or negative FIT result (≥ 100 and < 100 ng Hb/ml) was carried out. The Mann–Whitney *U*-test and the Kruskal–Wallis test were used for individuals with a positive test and a colonoscopy to compare the f-Hb distribution according to sociodemographic variables, clinical outcomes, and histological features of adenomas. Regression models were used to determine whether the f-Hb concentration was a risk predictor of colorectal lesions. f-Hb concentration from greater than 100 ng Hb/ml was treated as a quantitative variable and also categorized into quartiles, the first quartile of f-Hb being the reference category. Associations were estimated as odds ratios and their 95% confidence intervals. We also computed models stratified by sex. Statistical analysis was carried out using R statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Table 1 shows f-Hb findings for the 1406 participants with a positive test, grouped by sociodemographic characteristics, clinical outcome, and lesion characteristics. Positivity rate was associated with male sex and age older than 59 years. Almost half of the individuals had a false-positive result (they were found to be free of HRA or CRC). Colorectal lesions were observed more than twice as often among men as among women (48.3 vs. 22.8%, $P < 0.001$). Independent of the colonoscopy findings, 78% of the lesions were located at the distal colon and 22% at the proximal colon.

Invasive cancers were detected for 82 individuals by colonoscopy and at least one HRA was observed for 633 individuals without cancer. Advanced neoplasia was two-fold more common in men than in women (498 vs. 217).

The f-Hb concentration was also significantly higher among men than in women ($P = 0.002$), but no differences were found according to age ($P = 0.744$).

Table 1 Classification of CRC screenees according to their fecal hemoglobin concentration and sociodemographic characteristics, clinical outcome, and lesion characteristics

	<i>n</i>	Fecal hemoglobin (ng Hb/ml)	
		Median	95% CI
Sex			
Women	570	261.0	(233.9–282.8)
Men	836	344.0	(304.0–381.2)
Age group			
50–59	568	306.0	(261.6–343.4)
60–69	838	296.0	(255.8–328.4)
Clinical outcome			
No pathology	486	241.0	(219.8–260.9)
Low-risk adenoma	203	202.0	(174.4–226.0)
High-risk adenoma	633	398.0	(357.4–447.0)
Cancer	82	794.5	(573.3–1012.7)
Advanced neoplasia			
No	691	231.0	(215.3–247.9)
Yes	715	416.0	(370.6–455.7)
Adenoma characteristics			
Histology			
Dysplasia			
Low grade	611	308.0	(268.1–348.6)
High grade	143	510.0	(352.0–655.2)
Villous			
Nonvillous	542	297.0	(254.0–339.3)
Villous	208	474.0	(356.5–555.9)
Location			
Proximal colon	191	230.0	(190.3–268.1)
Distal colon	643	368.5	(315.3–419.9)
Size (mm)			
< 10	349	211.0	(184.6–232.9)
≥ 10	486	465.5	(408.6–518.4)
Number of polyps			
< 3	445	306.0	(258.1–354.3)
≥ 3	388	344.0	(297.7–389.8)
Cancer characteristics			
Stage			
I–II	53	742.0	(362.2–1077.1)
III–IV	29	840.0	(590.9–1124.3)
Tumor site			
Proximal colon	18	1076.0	(529.9–1482.6)
Distal colon	64	669.0	(420.6–886.8)

Catalonia (Spain), 2009–2012.

CRC, colorectal cancer.

^aMann–Whitney test.

^bKruskal–Wallis test.

In terms of the clinical outcome, f-Hb was associated with the severity of the colorectal lesions. f-Hb (median) increased significantly as colorectal lesions became more serious. An overlap between individuals with a negative colonoscopy and those with a LRA was observed.

Individuals with a CRC detected at late stage (III–IV) had a higher median f-Hb compared with those with a CRC detected at an early stage (I–II), although the differences were not statistically significant.

Table 2 shows the results from the logistic regression analysis adjusted for sex and age. High-grade dysplasia, villous histology, distal location, and increasing size were all features associated with an increased f-Hb level. After stratifying models by sex, we observed that there were no relevant differences between men and women.

The distribution of participants in the CRC screening program with a negative result in the screening test

Table 2 Logistic regression models of fecal hemoglobin concentration (quartiles), type, and characteristics of colorectal lesions

	OR ^a (95% CI)	Men	OR ^b (95% CI)	Women	OR ^b (95% CI)
<i>Advanced neoplasia</i>					
Q1: < 160	1	Q1: < 165	1	Q1: < 155	1
Q2: 160-303	1.06 (0.78-1.44)	Q2: 165-344	1.12 (0.76-1.65)	Q2: 155-261	0.86 (0.51-1.44)
Q3: 303-775	2.07 (1.52-2.81)	Q3: 344-878	2.36 (1.59-3.52)	Q3: 261-647	2.15 (1.32-3.51)
Q4: ≥ 775	3.02 (2.21-4.14)	Q4: ≥ 878	3.09 (2.05-4.65)	Q4: ≥ 647	2.19 (1.34-3.57)
<i>Adenoma (LRA vs. HRA)</i>					
Q2: 160-303	1.09 (0.72-1.65)	Q2: 165-344	1.08 (0.66-1.75)	Q2: 155-261	0.91 (0.42-1.96)
Q3: 303-775	2.64 (1.67-4.17)	Q3: 344-878	3.81 (2.08-6.98)	Q3: 261-647	2.04 (0.93-4.46)
Q4: ≥ 775	3.35 (2.07-5.40)	Q4: ≥ 878	3.51 (1.95-6.30)	Q4: ≥ 647	2.17 (0.95-4.98)
<i>Histology</i>					
<i>Dysplasia (low vs. high)</i>					
Q2: 160-303	1.90 (0.99-3.66)	Q2: 165-344	2.27 (1.03-5.01)	Q2: 155-261	0.82 (0.23-2.89)
Q3: 303-775	2.98 (1.61-5.50)	Q3: 344-878	3.71 (1.74-7.91)	Q3: 261-647	2.69 (0.98-7.40)
Q4: ≥ 775	3.35 (1.84-6.11)	Q4: ≥ 878	3.35 (1.58-7.14)	Q4: ≥ 647	2.86 (1.02-8.03)
<i>Villous nature</i>					
Q2: 160-303	1.09 (0.65-1.83)	Q2: 165-344	1.19 (0.63-2.26)	Q2: 155-261	0.80 (0.33-1.97)
Q3: 303-775	1.65 (1.02-2.68)	Q3: 344-878	1.91 (1.04-3.50)	Q3: 261-647	1.67 (0.76-3.66)
Q4: ≥ 775	2.26 (1.42-3.60)	Q4: ≥ 878	2.31 (1.29-4.17)	Q4: ≥ 647	2.28 (1.01-5.12)
<i>Location (distal vs. proximal)</i>					
Q2: 160-303	0.88 (0.57-1.36)	Q2: 165-344	1.08 (0.65-1.79)	Q2: 155-261	0.92 (0.40-2.11)
Q3: 303-775	1.69 (1.06-2.69)	Q3: 344-878	1.79 (1.03-3.11)	Q3: 261-647	1.51 (0.66-3.43)
Q4: ≥ 775	2.15 (1.33-3.47)	Q4: ≥ 878	2.22 (1.26-3.90)	Q4: ≥ 647	2.39 (0.93-6.14)
<i>Size (≥10 vs. <10 mm)</i>					
Q2: 160-303	1.26 (0.85-1.88)	Q2: 165-344	1.29 (0.81-2.06)	Q2: 155-261	1.13 (0.53-2.40)
Q3: 303-775	2.76 (1.85-4.12)	Q3: 344-878	3.53 (2.15-5.79)	Q3: 261-647	2.52 (1.25-5.07)
Q4: ≥ 775	4.88 (3.20-7.44)	Q4: ≥ 878	4.65 (2.79-7.74)	Q4: ≥ 647	5.11 (2.35-11.09)
<i>Number of polyps (≥3 vs. <3)</i>					
Q2: 160-303	0.98 (0.66-1.44)	Q2: 165-344	0.84 (0.53-1.34)	Q2: 155-261	1.42 (0.66-3.04)
Q3: 303-775	0.87 (0.59-1.29)	Q3: 344-878	1.27 (0.79-2.02)	Q3: 261-647	0.92 (0.44-1.89)
Q4: ≥ 775	1.17 (0.80-1.71)	Q4: ≥ 878	1.09 (0.68-1.73)	Q4: ≥ 647	0.87 (0.40-1.86)

Catalan screening program for CRC, 2009-2012.
 CI, confidence interval; HRA, high-risk adenoma; LRA, low-risk adenoma; OR, odds ratio.
^aSex-adjusted and age-adjusted OR.
^bAge-adjusted OR.

(< 100 ng Hb/ml) is shown in Table 3. Of the participants with a negative result (n=25 691), 89.5% had an f-Hb below 20 ng Hb/ml and only 1.1% of them had an f-Hb between 80 and 99 ng Hb/ml. Women and younger participants (50-59 years) had, on average, lower f-Hb values compared with men and older counterparts.

Table 4 shows the distribution of CRC lesions according to different f-Hb cut-off values. The cut-off at 250 ng Hb/ml (positivity rate of 3%) would have implied missing 15.9% of CRC and 33.4% of HRAs compared with those detected with a threshold of 100 ng Hb/ml. After stratifying by sex, we observed that more HRAs would have been missed among women. However, the positive predictive value for advanced neoplasia increased consistently with this higher cut-off level, especially in men (Table 5).

Discussion

Consistent with previous studies, our research showed that the f-Hb increases as disease becomes more serious. We believe that it is useful to identify screenees with a higher risk of having an advanced neoplasia. Screenees may be more willing to undergo colonoscopy if they are aware of the risk of advanced neoplasia according to the FIT concentration. In this way, better colonoscopy compliance rates could be achieved. Second, gastroenterologists could increase their awareness during colonoscopy of those individuals with higher f-Hb. (It is well known that endoscopic removal of HRAs is associated with an increased rate of complications.) Finally, confirmation procedures could be prioritized in individuals with higher f-Hb to reduce the waiting time to colonoscopy.

Table 3 Participants in the CRC screening program with a negative result in the screening test (< 100 ng Hb/ml) according to sex and age

	Undetected		1-19 ng Hb/ml		20-39 ng Hb/ml		40-59 ng Hb/ml		60-79 ng Hb/ml		80-99 ng Hb/ml	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Men	6598 (59.8)	58.9-60.7	3134 (28.4)	27.6-29.3	651 (5.9)	5.5-6.4	265 (2.4)	2.1-2.7	232 (2.1)	1.8-2.4	151 (1.4)	1.2-1.6
Women	9113 (62.2)	61.4-62.9	4170 (28.4)	27.7-29.2	777 (5.3)	4.9-5.7	266 (1.8)	1.6-2.0	212 (1.4)	1.2-1.6	122 (0.8)	0.7-0.9
50-59 years	7708 (62.6)	61.7-63.4	3476 (28.2)	27.4-29.0	622 (5.0)	4.7-5.4	219 (1.8)	1.6-2.0	193 (1.6)	1.4-1.8	97 (0.8)	0.6-1.0
60-69 years	8003 (59.8)	59.0-60.7	3828 (28.6)	27.9-29.4	806 (6.0)	5.6-6.4	312 (2.3)	2.1-2.6	251 (1.9)	1.7-2.1	176 (1.3)	1.1-1.5
Overall	15 711 (61.1)	60.5-61.7	7304 (28.4)	27.9-29.0	1428 (5.6)	5.3-5.8	531 (2.1)	1.9-2.2	444 (1.7)	1.6-1.9	273 (1.1)	0.9-1.2

Catalonia (Spain), 2009-2012.
 CI, confidence interval; CRC, colorectal cancer.

Table 4 Clinical outcomes at increasing fecal hemoglobin concentration (ng Hb/ml) in a Catalan screening program for CRC, 2009–2012

	≥ 100 (n)	≥ 150 [n (%)]	≥ 200 [n (%)]	≥ 250 [n (%)]	≥ 300 [n (%)]	≥ 350 [n (%)]	≥ 400 [n (%)]
Overall							
Negative result	486	359 (73.87)	296 (60.91)	236 (48.56)	199 (40.95)	184 (37.86)	170 (34.98)
Low-risk adenoma	203	143 (70.44)	104 (51.23)	80 (39.41)	68 (33.50)	56 (27.59)	47 (23.15)
High-risk adenoma	633	524 (82.78)	462 (72.99)	422 (66.67)	376 (59.40)	344 (54.34)	319 (50.39)
Cancer	82	74 (90.24)	71 (86.59)	69 (84.15)	66 (80.49)	59 (71.95)	56 (68.29)
Total	1404	1100 (78.35)	933 (66.45)	807 (57.48)	709 (50.50)	643 (45.80)	592 (42.17)
Men							
Negative result	199	145 (72.86)	120 (60.30)	102 (51.26)	89 (44.72)	84 (42.21)	74 (37.19)
Low-risk adenoma	136	96 (70.59)	68 (50.00)	53 (38.97)	44 (32.35)	36 (26.47)	32 (23.53)
High-risk adenoma	444	370 (83.33)	327 (73.65)	302 (68.02)	273 (61.49)	253 (56.98)	238 (53.60)
Cancer	54	48 (88.89)	47 (87.04)	45 (83.33)	42 (77.78)	40 (74.07)	39 (72.22)
Total	833	659 (79.11)	562 (67.47)	502 (60.26)	448 (53.78)	413 (49.58)	383 (45.98)
Women							
Negative result	287	214 (74.56)	176 (61.32)	134 (46.69)	110 (38.33)	100 (34.84)	96 (33.45)
Low-risk adenoma	67	47 (70.15)	36 (53.73)	27 (40.30)	24 (35.82)	20 (29.85)	15 (22.39)
High-risk adenoma	189	154 (81.48)	135 (71.43)	120 (63.49)	103 (54.50)	91 (48.15)	81 (42.86)
Cancer	28	26 (92.86)	24 (85.71)	24 (85.71)	24 (85.71)	19 (67.86)	17 (60.71)
Total	571	441 (77.23)	371 (64.97)	305 (53.42)	261 (45.71)	230 (40.28)	209 (36.60)

CRC, colorectal cancer.

Table 5 Positive predictive value (%) for advanced neoplasia^a at increasing f-Hb in a Catalan screening program for CRC, 2009–2012

	Fecal hemoglobin concentration (ng Hb/ml)						
	≥ 100	≥ 150	≥ 200	≥ 250	≥ 300	≥ 350	≥ 400
Overall	50.9	54.4	57.1	60.8	62.3	62.7	63.3
Men	59.8	63.4	66.5	69.1	70.3	70.9	72.3
Women	38.0	40.8	42.9	47.2	48.7	47.8	46.9

CRC, colorectal cancer; f-Hb, fecal hemoglobin.

^aAdvanced neoplasia: high-risk adenomas + cancer.

There is a growing interest in risk scores for use in the detection of colorectal neoplasia and there have been a number of approaches that include variables that impact the development of neoplasia (Omata *et al.*, 2011). Tailoring screening recommendations according to an individual's risk would be more effective than 'one size fits all' because it would increase benefits in the high-risk population and reduce harms in the low-risk population. This relationship between the FIT level and colorectal neoplasia could be used to offer more personalized care in risk stratification and management (Chen *et al.*, 2011; McDonald *et al.*, 2011; Fraser, 2012).

Thus, we could consider an individually tailored screening policy of screening interval with reference to the values of f-Hb at baseline. This approach would be useful to reduce false-negative cases and false-positive cases and it would increase the effectiveness and quality of screening.

Those participants with a negative result in colonoscopy but high f-Hb at baseline should be monitored intensively compared with those with a lower level of f-Hb to prevent them from having an interval cancer. A prospective study carried out in Taiwan (median of 4.39 follow-up years) showed that negative participants with a baseline level below the 100 ng/ml cut-off had an incidence of CRC that ranged from 1.74 per 1000

participants (in screenees with a baseline concentration of 1–19 ng Hb/ml) to 7.08 per 1000 person-years in those with a baseline concentration of 80–99 ng Hb/ml (Chen *et al.*, 2011). The increasing f-Hb in groups strongly alludes to an increase in CRC mortality as well (Chen *et al.*, 2013). Even individuals with a high f-Hb level (positive results) and diagnosed with colorectal adenoma at baseline may also need intensive clinical surveillance (Yen *et al.*, 2014).

There are some concerns on uncertainty of measurement of f-Hb and, consequently, the comparability of the results. Fecal immunochemical devices enable automated and objective analysis, enhanced measurement precision, and facilitate improvements in quality control (Grazzini *et al.*, 2010). Nevertheless, it is important to recognize that analytical differences hinder the transferability of numerical data and cut-off hemoglobin concentrations between different devices (Fraser *et al.*, 2012). For example, in the context of a screening program, even the same device may respond differently to the variety of geographical, climatic, and social conditions, particularly those associated with sample handling techniques, storage arrangements, and transport protocols (Allison *et al.*, 2012; Fraser *et al.*, 2013). However, the use of appropriate units and knowledge of the mass and volume of the sample allow a much better comparison of the results generated using these devices (Grazzini *et al.*, 2010).

Achieving ISO 9001:2008 standard implies that quality management system requirements have been implemented in the organization. However, it should be taken into account that the requirements of ISO 9001:2008 are generic and are intended to be applicable to all organizations irrespective of the type, size, and product provided. European Guidelines in CRC screening recommend that laboratories offering screening services be accredited by ISO 15189:2007. This standard specifies

the requirements for quality and competence particular to medical laboratories.

Issues not addressed in this paper are that some histological characteristics of the CRC lesions have not been considered, such as their 'serrated nature'. The malignant potential of serrated lesions is acknowledged by the inclusion of serrated polyps in recent colonoscopy surveillance guidelines in USA (Lieberman *et al.*, 2012) and Europe (Halloran *et al.*, 2012). A critical yet unanswered question is whether certain serrated polyp subtypes, especially sessile serrated polyps, can progress to invasive cancer at a rate that is similar to or more rapid than conventional adenomas (Sweetser *et al.*, 2013).

As we increased the FIT cut-off values, the trend in predicting advanced colorectal neoplasia increased from 50.9 to 63.3% because of the reduction of false positives. However, the higher the cut-off values, the higher is the likelihood of missing an advanced neoplasia. In summary, the data presented here allow both participants and screening organizers to be aware of the possibility of occult tumors at each FIT concentration. In a broader economic context of rescue packages, deficits and cut-backs to government entitlements, health professionals must intensify their advocacy for the protection of vital preventive health services by fighting for quality services with clear benefits for population health outcome (Martin-Moreno *et al.*, 2012).

Acknowledgements

This study was partially funded by the Carlos III Health Institute (PI12/00992, CIBERESP, RD/06/0020/0089).

Montse Garcia acts as the submission's guarantor. The authors' contributions were as follows: M.G., N.M., G.B., L.B., and V.M. participated in the study design; N.M. carried out the analysis; M.G., N.M., G.B., L.B., and V.M. interpreted the data; M.G. wrote the report; and all the authors decided to submit the article for publication. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP (2012). Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology* 142:422–424.

Australian Government Department of Health and Ageing (2005). The Australian Bowel Cancer Screening Pilot Program and beyond: final evaluation report. Screening monograph no. 8/2005. Canberra: Commonwealth of Australia.

Borrás JM, Colomer C, Soria P, López R (2010). Priorities for cancer control in Spain. *Ann Oncol* 21 (Suppl 3):iii111–iii114.

Bulliard JL, Garcia M, Blom J, Senore C, Mai V, Klabunde C (2014). Sorting out measures and definitions of screening participation to improve comparability: the example of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 50:434–446.

Cancer Strategy of the Spanish National Health System (2009). Update approved by the National Health System Interterritorial Council on October 22, 2009. Madrid: Ed Centro de Publicaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Available at: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Cancer_Strategy_of_the_Spanish_2009.pdf.

Chen LS, Yen AM, Chiu SY, Liao CS, Chen HH (2011). Baseline fecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. *Lancet Oncol* 12:551–558.

Chen LS, Yen AM, Fraser CG, Chiu SY, Fann JC, Wang PE, *et al.* (2013). Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open* 3:e003740.

Ciatto S, Marinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, *et al.* (2007). Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 96:218–221.

Crotta S, Segnan N, Paganin S, Dagnes B, Rosset R, Senore C (2012). High rate of advanced adenoma detection in 4 rounds of colorectal cancer screening with the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:633–638.

Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diamant RH, *et al.* (2013). Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 66:415–419.

Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK (2012). Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 9:e1001352.

Fraser CG (2012). A future for faecal haemoglobin measurements in the medical laboratory. *Ann Clin Biochem* 49:518–526.

Fraser CG, Mathew CM, McKay K, Carey FA, Steele RJ (2008). Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 57:1256–1260.

Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization (2012). A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 104:810–814.

Fraser CG, Halloran SP, Allison JE, Young GP (2013). Making colorectal cancer screening FITTER for purpose with quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). *Clin Chem Lab Med* 51:2065–2067.

García Martínez M, Binefa Rodríguez G, Milà Diaz N, Rodríguez Moranta F, Gonzalo Diego N, Muñoz Sánchez C, *et al.* (2011). Evaluating colorectal cancer screening strategies (immunological test vs biochemical test) in Catalonia, Spain 2008–2010. *Rev Esp Salud Publica* 85:593–602.

Grazzini G, Castiglione G, Ciabattini C, Franceschini F, Giorgi D, Gozzi S, *et al.* (2004). Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev* 13:19–26.

Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, *et al.* (2010). Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 59:1511–1515.

Halloran SP, Launoy G, Zappa M. International Agency for Research on Cancer (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – faecal occult blood testing. *Endoscopy* 44 (Suppl 3):SE65–SE87.

Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L (2008). Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 103:1541–1549.

Hol L, van Leerdam ME, van Ballegoijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, *et al.* (2010). Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 59:62–68.

Legido-Quigley H, Urdaneta E, Gonzalez A, La Parra D, Muntaner C, Alvarez-Dardet C, *et al.* (2013). Erosion of universal health coverage in Spain. *Lancet* 382:1977.

Leuraud K, Jezewski-Sarra D, Viguier J, Salines E (2013). Colorectal cancer screening by guaiac faecal occult blood test in France: evaluation of the programme two years after launching. *Cancer Epidemiol* 37:959–967.

Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, *et al.* (2007). A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 146:244–255.

Liao CS, Lin YM, Chang HC, Chen YH, Chong LW, Chen CH, *et al.* (2013). Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for risk prediction of colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 19:8366–8372.

Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2012). Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus

- update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 143:844–857.
- Mallá N, Palva T, Malminiemi O, Paimela H, Anttila A, Hakulinen T, *et al.* (2011). Coverage and performance of colorectal cancer screening with the faecal occult blood test in Finland. *J Med Screen* 18:18–23.
- Marín-Moreno JM, Anttila A, von Karsa L, Alfonso-Sánchez JL, Gorgojo L (2012). Cancer screening and health system resilience: keys to protecting and bolstering preventive services during a financial crisis. *Eur J Cancer* 48:2212–2218.
- McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, Steele RJ, Fraser CG (2011). Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 50:935–940.
- Omata F, Shintani A, Isozaki M, Masuda K, Fujita Y, Fukui T (2011). Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23:1036–1041.
- Peris M, Espinás JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borrás JM. Catalan Colorectal Cancer Screening Pilot Programme Group (2007). Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 14:81–86.
- Spanish Screening Programs Network (2014). Available at: <http://www.cribado-cancer.org/>. [Accessed 26 January 2014].
- Sweetser S, Smyrk TC, Sinicropo FA (2013). Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:760–767, quiz e54–e55.
- Thomson S, Jowett M, Evetovits T, Jakab M, McKee M, Figueras J (2013). *Summary: health, health systems and economic crisis in Europe. Impact and policy implications.* WHO Europe: European Observatory on Health systems and Policies.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, *et al.* (2008). Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 135:82–90.
- von Wagner C, Baio G, Raine R, Snowball J, Morris S, Atkin W, *et al.* (2011). Inequalities in participation in an organized national colorectal cancer screening programme: results from the first 2.6 million invitations in England. *Int J Epidemiol* 40:712–718.
- Yen AM, Chen SL, Chiu SY, Fann JC, Wang PE, Lin SC, *et al.* (2014). A new insight into fecal hemoglobin concentration-dependent predictor for colorectal neoplasia. *Int J Cancer* 135:1203–1212.

4.4. Article 4. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test.

Binefa G, García M, Milà N, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Guardiola J, Moreno V. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test. Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105: 400-8.

Aquest article respon a l'objectiu 3 d'aquesta tesi. Ens varem plantejar descriure els principals indicadors de qualitat de les colonoscòpies realitzades en tres rondes del programa de cribratge de CCR a l'Hospitalet de Llobregat.

RESUM

Durant el període d'estudi (juny de 2006 a juliol de 2013), totes les colonoscòpies es van realitzar en les Unitats d'endoscòpia dels dos hospitals del municipi, seguint el mateix protocol.

Del total de persones que complien els criteris per realitzar-se una colonoscòpia, varen acceptar el 94,0%. Es varen realitzar 1.806 colonoscòpies a 1.691 individus. Un 7,5% dels individus varen requerir una segona exploració, la majoria per polipectomies incompletes o per presentar-se sense discontinuar el tractament anticoagulant o antiplaquetar.

La mitjana de temps d'espera entre el resultat positiu del TSOE i la colonoscòpia va ser de 55 dies (rang 38-69 dies). Només en el 14,2% dels pacients es va realitzar la colonoscòpia dins dels 31 primers dies (estàndard establert a nivell europeu).

El 99,6% de les colonoscòpies es van realitzar amb sedació. La taxa d'intubació cecal va ser del 95,6% i la neteja intestinal va ser adequada en el 93,6% dels casos.

La taxa de recuperació de pòlips va ser del 86,7%, sent major per als pòlips ≥ 10 mm (96,5%) que per als pòlips < 10 mm (82,6%), assolint en ambdós casos l'estàndard europeu ($> 95\%$ i $> 80\%$ respectivament).

La taxa global de complicacions va ser del 10,7%, amb un clar predomini de les hemorràgies digestives baixes vers les perforacions.

Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test

Gemma Binefa^{1,2}, Montse García¹, Núria Milà¹, Lorena Rodríguez³, Francisco Rodríguez-Moranta³, Jordi Guardiola³ and Víctor Moreno^{1,2}

¹Cancer Prevention and Control Programme. Instituto Catalán de Oncología, IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Spain. ²Department of Clinical Sciences. Universidad de Barcelona. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Spain. ³Endoscopy Unit. Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Spain

ABSTRACT

Background and aim: the success of colorectal cancer (CRC) screening programmes largely depends on the quality of the events, processes and outcomes and therefore, quality assurance of endoscopy is an essential component. The quality indicators for colonoscopy in a screening programme setting are different from those performed in symptomatic people. The objective of this study was to report the main quality indicators of colonoscopies performed after a positive faecal occult blood test (FOBT) in a CRC screening programme in Catalonia.

Methods: the period of study includes three rounds of the CRC screening programme from June 2006 to July 2013. Two types of FOBT were used: a qualitative biochemical guaiac-based test (gFOBT) and a quantitative immunochemical test (FIT). Quality indicators analysed in this study were compared to recommended colonoscopy standards from the published guidelines.

Results: during the study period, 1,806 colonoscopies were performed in 1,691 individuals with a positive FOBT. All indicators were within the standard except waiting time to colonoscopy. Caecal intubation rate was 95.6 % and adequate bowel cleansing 93.6 %. Adenoma detection rate was better using FIT than gFOBT, 30.7 and 3.8 per 1,000 screenees, respectively. Cancer detection rate was also greater using FIT. Nearly 62 % of cancers were diagnosed at an early stage. The overall complication rate was 10.7 %.

Conclusion: although the majority of results reached the recommended standards, some areas have been identified for quality enhancement. Continuous monitoring of quality indicators is essential for improving the current effectiveness of CRC screening programmes.

Key words: Colonoscopy. Quality indicators. Colorectal cancer. Mass screening programme.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in Europe and is one of the leading causes of cancer death. An estimated 432,414 new CRC cases and 212,219 CRC deaths occur annually, which represents an age-standardized rate of 29.6 and 12.4 per 100,000, respectively (1). In Spain, CRC is the most incident cancer when considering both sexes together. There is a marked geographic variation in CRC rates, with Catalonia being the region with the highest incidence of this tumour with an adjusted rate above the European average, particularly in men (2,3).

Screening for early detection of CRC and its premalignant precursors with the faecal occult blood test (FOBT) has demonstrated efficacy in reducing mortality and is the recommended strategy in the European Union (4,5). During the last decade, organised CRC screening programmes have been increasingly adopted throughout Europe (6,7). In Spain, CRC screening programmes are implemented and managed on a regional basis. In 2000, the first population-based pilot screening programme for CRC using biennial FOBT was implemented in Catalonia (8). At present, twelve out of 17 Spanish regions have initiated screening programmes, 8 of them with results of at least one screening round (9). There is consensus regarding the need to extend this preventive task to the whole country in the coming years (10).

The success of screening programmes largely depends on the participation achieved and the quality of the pro-

Financial Support: This study was partially funded by the Carlos III Health Institute (P111/01593, CIBERESP and RD/12/0036/0053)

Received: 24-05-2013

Accepted: 10-09-2013

Correspondence: Gemma Binefa. Colorectal Cancer Screening Programme. Instituto Catalán de Oncología. Avda. Gran Vía, 199-203. 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Spain
 e-mail: gbinefa@iconcologia.net

Binefa G, García M, Milà N, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, Guardiola J, Moreno V. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:400-408.

cedures used. Thus, the adoption of quality improvement measures and continuous quality assessment is imperative to improve the current effectiveness of CRC screening programmes (11,12). A very important point in this sense is the colonoscopy, which is a procedure that is not only diagnostic but also therapeutic. Colonoscopy in the screening context must be performed according to high-quality standards, especially regarding detection rates and safety (13-15). Individuals with a normal colonoscopy will be temporarily excluded from the screening programme, usually for a 10-year period, which means a lack of prevention for CRC when the diagnostic colonoscopy has been sub-optimal and lesions have been overlooked. Measurement of quality indicators for colonoscopy reporting can help us identify areas for quality improvement.

The objective of this study was to report the main quality indicators of colonoscopies performed in three rounds of the CRC screening programme in Catalonia, Spain.

METHODS

The CRC screening programme was addressed at asymptomatic men and women aged 50-69 years who lived in *L'Hospitalet de Llobregat*, an industrial city in the metropolitan area of Barcelona. Subjects who did not meet the inclusion criteria for CRC screening were definitely or temporarily excluded according to the following criteria: Personal history of CRC or adenomas, hereditary and familial CRC, inflammatory bowel disease, colonoscopy in the previous 5 years, FOBT in less than 2 years, terminal disease and severe disabling condition. Subjects moving out of the screening area or whose invitation letter was returned because of an invalid mailing address were also excluded (16).

The period of study includes three rounds of the CRC screening programme, from June 2006 to July 2013. Two screening test strategies were used along that period. A qualitative biochemical guaiac-based test (gFOBT) was used in the third and fourth round (Hema-screen™, immunostics.inc), and a quantitative faecal immunochemical test (FIT), which was introduced as an alternative test in the fourth round and remained as the only strategy for the fifth round (OC Sensorµ, Paalex) (17). Participants with gFOBT collected six faecal samples (two samples from three separate bowel movements) whereas only one sample was needed with FIT. The presence of faecal occult blood in five or six samples (or in any sample after retesting) and a cut off of 100 ng/mL were used to designate a positive FOBT result, for gFOBT and FIT respectively. All participants with a positive test result were advised to have colonoscopy.

The study population consisted of participants in the CRC screening programme during the study period with a positive FOBT who were offered a colonoscopy for diagnostic confirmation (Fig. 1).

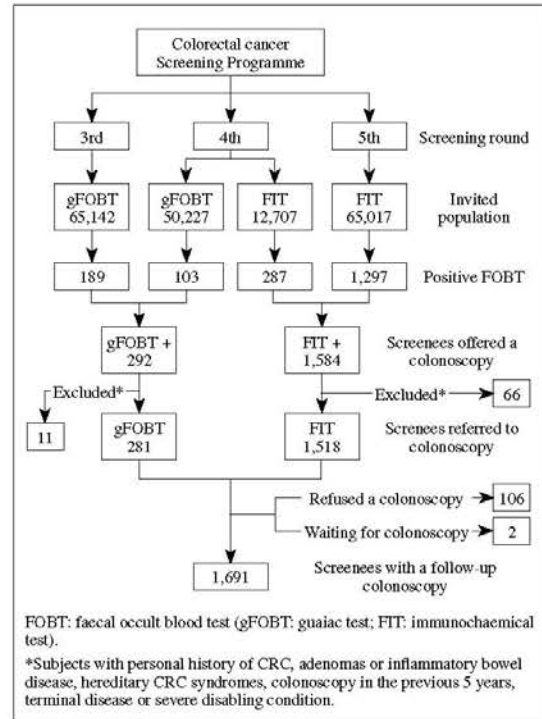


Fig. 1. Flow chart of the study population.

Procedure for further screening examination

All screenees with a positive FOBT were contacted by phone to provide information regarding the screening result and to advise them that they will be referred for colonoscopy examination. A preoperative evaluation was routinely required (haemostasis test and electrocardiogram for all individuals and a chest x-ray only for individuals older than 64 years or with a chronic disease). In addition to the preoperative exams, bowel-cleansing preparation was provided by primary health centres, either polyethylene glycol or sodium phosphate. Colonoscopies were scheduled in the afternoon on a specific agenda, taking the bowel-cleansing preparation the same morning, with 6 h complete fasting until the examination. For those who chose the private practice, a postage paid envelope was provided by the screening programme in order to receive a copy of the colonoscopy report. All the available information was included in the CRC screening programme, and therefore, in the analysis.

Four days prior to colonoscopy, patients were called to remind them about the appointment and to provide instructions for the bowel preparation.

Colonoscopies were performed with sedation on an outpatient basis at the Endoscopy Unit of the two coun-

ty Hospitals of L'Hospitalet by an expert team including a gastroenterologist, an anaesthesiologist, a nurse and a nurse's aide.

During the study period, a total of 16 gastroenterologists were part of the programme, some of them repeated round by round and other only took part in a short period of time or a specific round. The gastroenterologist screening team was composed by specialists, which are the ones who fulfil the experience criteria. All endoscopists achieved the minimum number of colonoscopies required before joining the screening programme.

Propofol was the drug used for sedation and was administered by the anaesthesiologists. Any detected polyp was described and removed when endoscopically possible. Number, size (mm), morphology (pedunculated, sessile or flat) and location (rectum, sigmoid, descending, transverse, ascending or caecum) were documented. Location was recoded as proximal (caecum, ascending and transverse) or distal (descending, sigmoid and rectum).

For incomplete colonoscopies, patients were offered a new attempt of colonoscopy or another diagnostic exploration, usually a barium enema. Subjects with cancer or polyps too large or complicated to be removed endoscopically were referred to surgery. Major immediate complications were also documented.

Polyp specimens and biopsies were analysed by pathologists and classified according to World Health Organization criteria, considering a high risk adenoma (HRA) or advanced adenoma any polyp larger than or equal to 10 mm, more than 2 adenomas, tubulo-villous or villous histology, high-grade dysplasia or carcinoma *in situ*; low risk adenoma (LRA), 1 or 2 adenoma smaller than 10 mm, with tubular histology and low grade dysplasia. The criterion for cancer diagnosis was an invasion of malignant cells beyond the *muscularis mucosa*. Tumour staging was performed according to the tumour node metastasis (TNM) system, which was gathered from the anatomic pathology result of the cancerous lesion and the extension study. Early-stage cancers were those classified as I or II according to the TNM system. Cases with more than one lesion were classified according to the most advanced lesion.

Follow-up colonoscopy was recommended to patients with adenomatous polyps detected in the screening programme. According to the Spanish CRC prevention practice guideline (18) a surveillance colonoscopy was recommended at 3 or 5 years when the baseline diagnostic was HRA and LRA, respectively. Cancers were referred to the tumour committee to begin treatment as soon as possible. If no adenomatous polyp was found, subjects would be invited again for screening with FOBT or a surveillance colonoscopy would be recommended after 10 years, according to age.

According to the result of the colonoscopy and polyp characteristics (number, size, histology and grade of dysplasia), each patient was classified in: normal colonoscopy, hyperplastic polyp, LRA, HRA, or cancer.

Data collection and analysis

The information system to manage the CRC screening programme included data on patient identification, participation, appointment dates, screening test and colonoscopy results.

Quality indicators analysed in this study were classified according to the endoscopic examination in three groups: pre-procedure, procedure and post-procedure (19).

The *pre-procedure* period starts with the first contact with the patient until administration of sedation. We considered the following pre-procedural indicators: a) colonoscopy compliance defined as the proportion of people with a positive FOBT who underwent colonoscopy; b) time interval (days) to colonoscopy after a positive FOBT. This was assessed using the proportion of screenees who were scheduled for a colonoscopy within 31 days; and c) sedation use, calculated as the proportion of colonoscopies performed under sedation.

The *procedure* refers to the colonoscopy examination (from insertion to withdrawal). We calculated procedural-related indicators (events and processes) as well as procedural outcomes: a) bowel cleansing, using the Aronchick scale (20) (Excellent/Good/Fair/Poor/Insufficient). All cases were categorized at the end of the procedure as "adequate examination" (Excellent/Good/Fair), or "not adequate examination" (Poor/Insufficient); b) caecal intubation rates, calculated as the proportion of colonoscopies that reached the caecum. Visualization of the ileocaecal valve and/or intubation of the terminal ileum provided reassurance of the procedure's completeness; c) polyp-retrieval rate, calculated as the proportion of retrieved polyps from those removed; d) time interval (days) to the anatomic pathology result after the colonoscopy; e) adenoma and CRC positive predictive value (PPV), defined as the proportion of colonoscopies in which an adenoma or a CRC was found (documented on the anatomic pathology report); f) adenoma and CRC detection rate defined as the number of adenomas or CRC detected among those screened (FOBT done); and g) proportion of CRC diagnosed at an early stage.

Detection rates and PPV were analyzed by test (gFOBT vs. FIT) and by type of screening (prevalent or first screen vs. incident or subsequent screen).

Post-procedure: The adverse effects recorded were: perforation and post-polypectomy bleeding (involving transfusion or hospitalisation of at least 24 hours) and death (within 30 days).

Quality indicators calculated for this study were compared with standards proposed by the "European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis" (21), the Spanish "Clinical Practice Guideline: Quality of Colonoscopy in CRC Screening" (22).

Due to differences in some terms and indicators among health professionals (endoscopists and epidemiologists), main definitions and measures of each indicator used in our screening programme are shown in the Appendix.

RESULTS

From June 2006 to July 2013, 1,806 colonoscopies were performed in 1,691 individuals with a positive FOBT in the CRC screening programme of l'Hospitalet de Llobregat. The results of colonoscopies were: 31.4 % negatives (without any kind of lesion), 4.2 % hyperplastic polyps, 13.3 % LRA, 43.8 % HRA and 7.3 % cancer.

The main quality indicators related to colonoscopy and the standards established in the different guidelines mentioned are showed in table I.

Pre-procedure indicators

Colonoscopy compliance

From the 1,876 individuals with a positive FOBT, colonoscopy was not recommended in 77 cases due to medical criteria. The main reason was having a recent exploration. Thus, 1,799 people were referred to colonoscopy and the compliance was 94.0 % (Fig. 1). Most people had only one colonoscopy performed but 7.5 % needed a second one or other examinations. The most common reason was an incomplete polypectomy (i.e. the polyp size) or a polypectomy indication in patients receiving anticoagulant or anti-platelet agents without discontinuing the treatment 3-7 days prior to the colonoscopy.

Waiting time to colonoscopy

The median waiting time between the positive FOBT result and the colonoscopy was 55 days (range 38-69 days). Only the 14.2 % of patients had the colonoscopy performed within the European guideline standard of 31 days.

Sedation use

All except seven colonoscopies (3 for self-request, 2 for liquid intake within the 6 hours prior to colonoscopy, 1 for going on his/her own and 1 unknown) were done with sedation, which represented 99.6 %.

Intra-procedure indicators

Bowel cleansing and caecal intubation

Adequate colonic cleansing was observed in the 93.6 % of cases. The bowel preparation most frequently used was the polyethylene glycol.

The caecal intubation rate was within the range set by the European guidelines as desirable (95.6%). The most common reason for not reaching the caecum was stenosis (20 cases).

Polyp-retrieval

In 1,806 colonoscopies, 2,774 polyps were detected and 2,404 removed. The polyp-retrieval rate was 86.7 %, being higher for polyps larger than or equal to 10 mm (96.5 %) than for polyps smaller than 10 mm (82.6 %). These results met the standard of the gastroenterologist's clinical guidelines.

Adenomas and cancers detected: PPV and detection rates

In 90.0 % of colonoscopies, the anatomic pathology report of the polyps removed was obtained within 19 days.

A final diagnosis of adenoma was established in 960 patients (737 HRA and 223 LRA), which represented a PPV of 44.6 % for gFOBT and a 59.5 % for FIT.

Detection rates and PPV exceeded the standard values of both reference guidelines.

The adenoma detection rate was much higher in the FIT group than in the gFOBT, 30.7 and 3.8 per 1,000 screenees, respectively, and was also higher in initial than successive screening irrespectively of the test used.

Considering that carcinoma *in situ* was not classified as cancer, 122 adenocarcinomas were confirmed, 40 with gFOBT and 82 with FIT. The overall cancer detection rate was more than two-fold with the FIT (3.0 ‰) compared to the gFOBT (1.2 ‰). Cancer detection rate in initial screenees was greater than in subsequent.

Near 62 % of cancers were diagnosed at an early stage with clear differences regarding the screening group (47.8 % in initial screening vs. 69.7 % in successive screening).

Post-procedure indicators

Colonoscopy complication

Eighteen severe complications were detected by the screening programme along the period of study: 3 perforations and 15 lower gastrointestinal bleeding. This represented an overall complication rate of 10.7 ‰ which is stated as acceptable according to the range established in the European Guideline but not according to the Spanish Clinical Guideline.

DISCUSSION

This paper analyses the main quality indicators related to colonoscopy of three screening rounds of the first population-based CRC screening programme implemented in Spain. All indicators were within the standard except waiting time to colonoscopy.

Table I. Quality indicators related to colonoscopy

	Catalan Screening Programme*	European Guidelines (21)	Gastroenterologist's Clinical Guidelines*** (22)
Colonoscopy compliance	94.0%	> 85 % acceptable; > 90 % desirable	-----
Waiting time to colonoscopy	14.2 % within \leq 31 days	> 90 % within \leq 31 days acceptable > 95 % within \leq 31 days desirable	< 6 weeks
Sedation use	99.6 %	-----	> 90 %
Adequate bowel cleansing	93.6 %	-----	> 90 % with good or excellent preparation
Caecal intubation	95.6 %	> 90 % acceptable; > 95 % desirable	> 95 %
Polyp-retrieval rate	Overall: 86.7 % 96.5 % polyps \geq 10 mm 82.6 % polyps < 10 mm	-----	----- > 95 % polyps \geq 10 mm > 80 % polyps < 10 mm
Waiting time to pathology result	98.1 % within \leq 31 days	> 95 % within \leq 31 days	-----
Early stage cancers (I and II)	61.5 %	Favourable	-----
Complication rate	Overall: 10.7 ‰ Perforation: 1.8 ‰ Postpolypectomy bleeding: 8.9 ‰	Overall: 5.0-16.0 ‰ ----- -----	----- Perforation: < 1.0 ‰ Postpolypectomy bleeding < 5.0 ‰

	gFOBT			FIT			gFOBT		FIT		
	n	PPV	Detection rates	n	PPV	Detection rates	PPV	Detection rates	PPV	Detection rates	
Adenomas detected (HRA, LRA)											
Initial screening	55	51.4 %	5.3 ‰	304	59.7 %	35.8 ‰	-----	5.2-10.5 ‰	19.6-40.3 %	13.3-22.3 ‰	-----
Successive screening	68	40.2 %	3.1 ‰	533	59.4 %	28.9 ‰	-----	3.3-4.7 ‰	-----	-----	-----
Total	123	44.6 %	3.8 ‰	837	59.5 %	30.7 ‰	30.3 %	-----	-----	-----	PPV > 40 %**
Cancer detected											
Initial screening	16	15.0 %	1.5 ‰	30	5.9 %	3.5 ‰	6.2-8.5 %	1.2-2.3 ‰	4.5-8.6 %	1.8-9.5 ‰	-----
Successive screening	24	14.2 %	1.1 ‰	52	5.8 %	2.8 ‰	5.3-10.6 %	0.9-0.94 ‰	4.0 %	1.3 ‰	-----
Total	40	14.5 %	1.2 ‰	82	5.8 %	3.0 ‰	-----	-----	-----	-----	-----

*Screenees with follow-up colonoscopy (n = 1,691); colonoscopies performed (n = 1,806); polyps detected (n = 2,774) and cancers (n = 122). **Detection rate according to endoscopist's definition. ***Sedation use, caecal intubation, polyp-retrieval rate and complication rate were not calculated by endoscopists despite Gastroenterologist's Clinical Guidelines recommendation. HRA: high risk adenoma; LRA: low risk adenoma; PPV: positive predictive value; gFOBT: guaiac faecal occult blood test; FIT: Immunochemical faecal occult blood test.

Many attempts have been made to define useful quality indicators through the implementation and consolidation of screening programmes. In recent years, its use has been gradually extended and finally accepted by different pro-

fessional societies. However, there is still much work to do in order to ensure everyone is using the same definitions and standard values. As shown in this study, from the information sources used, reference values differ on some cri-

teria and the definitions were not exactly the same, which makes it difficult to compare between different screening programmes. We chose the published guidelines (21,22) for our comparison and analysis because they were developed through a consensus and peer-review process.

The effectiveness of a colonoscopy depends on the adequate visualization of the entire colon which relies on bowel cleansing and the expertise of the endoscopist in performing careful examinations in order not to miss any lesion, reach the caecum and remove all the polyps detected (11,23). Various studies suggest that some endoscopists could leave up to half of the adenomas undiagnosed (24). A difference of up to 20 % has been described in the proportion of colonoscopies with at least one adenoma and up to 9 times in the proportion of patients with advanced adenomas (25-27). In this context, where the detection of lesions is crucial, each endoscopist must be an experienced examiner, having performing a minimum of procedures annually and before entering the screening program (22).

Colonoscopy compliance is a key indicator to consider in the effectiveness of the programme. We obtained good results which might be partially due to the sedation use (risk of discomfort may impact adversely on the acceptance) and also due to the follow-up done by the screening technical office to all people with a positive FOBT.

The time interval from a positive FOBT to colonoscopy was one of the worse process indicators in our screening programme. Although prolonged waiting time for colonoscopy has not been associated with an increase in the proportion of late-stage cancers diagnosed, it is associated with higher levels of anxiety. For this reason, the guidelines recommend a maximum benchmark of one month set as desirable. The Catalanian Advisory Group for the CRC Screening Programme has established this indicator in 60 days. According to this, we increased to 58.0 % the population with a colonoscopy performed within 60 days.

In our study, adequate bowel cleansing was one of the highest rates reported in a screening programme (28,29). We think that this excellent result is because of the exhaustive work done by the administrative staff who widely explained the whole process for a good bowel-cleansing and made a reminder some days previous to the colonoscopy appointment.

Missing lesions may be attributed to inadequate bowel preparation, an incomplete procedure, or failure to identify a lesion due to inadequate time spent examining the colonic mucosa (30). Inadequate bowel preparation not only limits the visibility of the mucosa and prolongs caecal intubation and withdrawal time, it also leads to a shorter interval for the next exam (19). Nevertheless, the quality of bowel cleansing is a subjective measure and efforts to increase reproducibility and validity are needed (31).

Colonoscopy completion rate is associated with sedation as the patient's welfare eases an entire exploration. The need for caecal intubation is based on the findings that an important number of CRC (near 30 %) are located in the

proximal colon. According to the colonoscopy report, more than 95.6 % of the screening programme colonoscopies reached the caecum. However, this information was not supported by photo documentation as the guidelines on quality assurance of colonoscopies suggested.

Every lesion detected during colonoscopy must be removed and analysed, independently of its size. However, small polyps are harder to remove, which emphasise the importance of having expert colonoscopists with sufficient technical skill in the screening programmes.

The PPV for adenoma was above the standard and has been increasing from the first round (30.2 %) to the last one (60.9 %). This is a very good result because a low PPV indicates less false positive results. A high proportion of false-positive results leads to unnecessary colonoscopies with associated costs and risks. Factors associated with a false-positive result in the Catalan CRC Screening Program were: Being women (more than a twofold likelihood than men), the first prevalence round and the successive screening (32).

Regarding detection rates, it is important to note that endoscopists refer to detection rate, what epidemiologists refer to as positive predictive value. In this article, we use the epidemiologist definitions. Positive predictive value takes into account the lesions detected among those with a positive FOBT result who underwent a colonoscopy, while detection rate takes into account lesions detected among people who have had a screening test (see definitions in Appendix).

Consistent with previous results (33-35), FIT obtained much better detection rates than the gFOBT. Our results should be interpreted carefully when compared with other screening programmes. The Italian CRC screening programme (36), with 4 rounds completed, has always used the FIT as screening test. On the contrary, the English programme (37), has used the guaiac in its three concluded rounds. In our programme two tests were simultaneously used and we have to take into account that some people who participated with FIT, had used the guaiac in the previous round.

Most cancers were diagnosed at an early stage. However, we consider that achieving a high detection rate for pre-neoplastic advanced lesions is even more relevant because these lesions could progress to cancer in the near future. It is also important to note that, unlike other screening programme protocols, the Catalan CRC screening programme does not include carcinoma *in situ* in the cancer group, which would increase cases of cancer at early stage.

According to the European Guideline (21), major complications (perforation and bleeding) occur in 3‰ of colonoscopies in a high-quality CRC screening programme using colonoscopy as a primary screening test. On the other hand, the standard regarding major complications in programmes based in FOBT screening is 5.0-16.0 ‰. This higher complication rate is because colonoscopies are performed in individuals with a positive screening test (FOBT), which makes it more probable that they will have

a neoplastic lesion, hence the need for polypectomy and therefore an upper risk of perforation.

The complication rate could be underestimated because perforations may only be apparent after the patient has been discharged and patients are sometimes treated in a different hospital. We believe it is necessary to establish a system to detect complications after the patient has left the endoscopy department. One study found that a simple phone call 30 days after the colonoscopy identified more delayed complications than was previously known about (38). Our screening programme is working on a telephone survey to get information about complications that may arise before, during or after the colonoscopy.

Although colonoscopy withdrawal time is considered an important quality indicator, at the moment our screening programme does not collect this information. We are

working to incorporate this indicator in the CRC screening software, as well as other that were not contemplated when the screening was implemented in 2000.

Effective quality assurance is critical to ensure that the benefits of screening outweigh the harms and it is a very important aspect in the screening program which invites healthy people who have no symptoms of CRC and have different expectations than symptomatic patients (39).

In conclusion, although the Catalan Colorectal Cancer Screening programme achieved the standard values in the majority of colonoscopy key indicators, there are still some areas to improve. To achieve good results we must work together with all the professionals involved. There is a long way and the first step should be the accreditation of the endoscopy units of the colorectal cancer screening programme.

Appendix. Colorectal cancer screening measures and indicators*

Screening measures	Indicators
Eligible = A1 Total number of people eligible for screening according to the program policy	Participation (%) = $(B / A2) * 100$
Missed invitations = A0 Total number of eligible people who did not receive the screening invitation (wrong address)	
Invited = A2 = A1 - A0 Total number of people who received an invitation for screening according to the program policy	Positivity (%) = $(D / C) * 100$
Tested = B Total number of people who have used and returned an FOBT kit irrespective of result. This includes people with inadequate/incomplete results. Note that each person is counted once regardless of the number of tests performed	
Adequately tested = C Total number of people who have returned an FOBT and achieved a conclusive result (positive or negative)	Colonoscopy compliance (%) = $(F / E) * 100$
Positive FOBT = D Total number of people who have a positive result with FOBT	
Referred to colonoscopy = E Total number of people presenting with a positive FOBT and referred for colonoscopy	Waiting time to colonoscopy (days) = H - G
Diagnostic/therapeutic colonoscopy = F Total number of people who have undergone a colonoscopy, including those whose colonoscopy was inadequate/ incomplete. Note that each person is counted once regardless of the number of colonoscopies performed	
Date of positive FOBT result = G Date of colonoscopy after positive screening = H We used the date recorded by the laboratory after analysing the FOBT and the date when the colonoscopy was performed	Sedation use (%) = $(I / F) * 100$
Sedation = I Total number of people who have undergone a colonoscopy under sedation (Propofol)	
Colonic cleansing = J Total number of people who have undergone a colonoscopy, with adequate colonic cleansing (mucosa well seen throughout or with liquid content easily suctioned)	Adequate colonic cleansing (%) = $(J / F) * 100$
Caecal intubation = K Total number of complete colonoscopies (complete intubation of the colon and to carefully inspect the mucosa during withdrawal)	

(continuation in next page)

Appendix. Colorectal cancer screening measures and indicators* (continuation)

Screening measures	Indicators
<i>Polyps removed</i> = L1 Total number of polyps detected from one colonoscopy	<i>Polyp-retrieval (%)</i> = (L2 / L1) * 100
<i>Polyps retrieved</i> = L2 Total number of polyps retrieved from those detected from one colonoscopy	
<i>Date of pathology results</i> = M We used the date of the pathology result after a colonoscopy with polypectomy	<i>Waiting time to colonoscopy pathology results (days)</i> = M - H
<i>Colonoscopy complications</i> = N Total number of severe complications such as perforation and post-polypectomy bleeding (involving transfusion or hospitalisation of at least 24 hours) and death (within 30 days)	<i>Colonoscopy complications (%)</i> = (N / F) * 1000
<i>Cancers</i> = O Total number of people diagnosed with colorectal cancer by or as a direct result of the screening program	<i>Cancer detection rate (%)</i> = (O / C) * 1000
<i>HRA</i> = P1 Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery has been reported by a pathologist to be either adenomatous polyps larger than or equal to 10 mm, more than 2 adenomas, tubulo-villous or villous histology, high-grade dysplasia or carcinoma <i>in situ</i>	<i>PPV Cancer (%)</i> = (O / F) * 100
<i>LRA</i> = P2 Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery has been reported by a pathologist to be 1 or 2 adenoma smaller than 10 mm with tubular histology and low-grade dysplasia	<i>HRA detection rate (%)</i> = (P1 / C) * 1000
<i>Early-stage cancers</i> (I and II) = Q Total number of screen-detected cancers that were staged as I-II using the international TNM classification (carcinoma <i>in situ</i> is classified as HRA, not cancer)	<i>PPV HRA (%)</i> = (P1 / F) * 100
	<i>LRA detection rate (%)</i> = (P2 / C) * 1000
	<i>PPV LRA (%)</i> = (P2 / F) * 100
	<i>Early-stage cancers (%)</i> = (Q / O) * 100

*Based on European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis – First Edition. FOBT: Faecal occult blood test; HRA: High risk adenoma; LRA: Low risk adenoma; PPV: Positive predictive value.

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr> [accessed on 09/07/2013].
2. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* 2010;21(Supl.3):iii76-iii82.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
4. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): An update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
5. Europe against colorectal cancer. Declaration of Brussels, 9 may 2007. Available at: <http://www.future-health-2007.com> [Accessed August 2013].
6. Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening. International Agency for Research of Cancer. European Communities; 2008.
7. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: A comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008;122:1357-67.
8. Peris M, Espinas JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borràs JM. Lessons learnt from a population-based pilot program for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2007;14:81-6.
9. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Available at: <http://www.cribadoocancer.com/index.php/cancer-colorrectal/red-de-programas-de-cribado-espanoles/situacion> [Accessed August 2013].
10. Borràs JM, Colomer C, Soria P, López R. Priorities for cancer control in Spain. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 3):iii111-iii114.
11. Allison J. The best screening test for colorectal cancer is the one that gets done well. *Gastrointest Endosc* 2010;71:342-5.
12. Bretagne JF, Hamonic S, Piette C, Manfredi S, Leray E, Durand G, et al. Variations between endoscopists in rates of detection of colorectal neoplasia and their impact on a regional screening program based on colonoscopy after fecal occult blood testing. *Gastrointest Endosc* 2010;71:335-41.
13. Macken E, Moreels T, Vannoote J, Siersema PD, Van Cutsem E. Quality assurance in colonoscopy for colorectal cancer diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:10-5.
14. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
15. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojcicichowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *New Engl J Med* 2010;362:1795-803.
16. Navarro M, Binefa G, Blanco I, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Peris M. Colorectal cancer screening: Strategies to select populations with moderate risk for disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:855-60.
17. García M, Binefa G, Milà N, Rodríguez F, Gonzalo N, Muñoz C, et al. Evaluación de dos estrategias de cribado de cáncer colorrectal: test inmunológico versus test bioquímico. Cataluña, 2008-2010. *Rev Esp Salud Pública* 2011;85:593-602.
18. Clinical practice guide for colorectal cancer. 2009 update. AEG, Sem-FyC y Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona: Elsevier; 2009 [in Spanish].
19. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:873-85.
20. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-de-Vega, V, Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:426-31.

21. Valori R, Rey FJ, Atkin W, Michael Brethauer, Carlo Senore, Geir Hoff, et al. Guidelines for quality assurance of endoscopy in colorectal cancer screening (and diagnosis). In: Patnick J, Segnan N, Von Karsa L, editors. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. 1st ed. Luxembourg: European Commission, Publications Office of the European Union; 2010. doi:10.2772/1458.
22. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. *Guía de Práctica Clínica de Calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal*. Madrid: EDIMSA. Editores Médicos S.A., 2011.
23. Imperialli G, Minolli G, Meucci M, Spinzi G, Strocchi E, Terruzzi V, et al. Effectiveness of a continuous quality improvement program on colonoscopy practice. *Endoscopy* 2007;39:314-8.
24. Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2866-77.
25. Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in prediction adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:856-61.
26. Rex DK, Hewett DG, Snover DC. Detection targets for colonoscopy: From variable detection to validation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2665-9.
27. Corley DA, Jensen CH, Marks AM. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. *Gastrointest Endosc* 2011;74:656-65.
28. Lee TJW, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, et al. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012;61:1050-7.
29. Morán S, Torrella E, Esteban P, Baños R, García A, Ono A, et al. Colonoscopy quality assessment. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:107-12.
30. Robertson DJ, Geenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005;129:34-41.
31. Lieberman D, Nadel M, Smith R, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: Report of the Quality Assurance Task Force Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointestinal Endosc* 2007;65:757-66.
32. García M, Milà N, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000-2010. *J Med Screen* 2012;19:77-82.
33. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2017-25.
34. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. 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;128:2415-24.
35. 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.
36. Crotta S, Segnan N, Paganin S, Dagnes B, Rosset R, Senore C. High rate of advanced adenoma detection in 4 rounds of colorectal cancer screening with the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:633-8.
37. Moss SM, Campbell C, Melia J, Coleman D, Smith S, Parker R, et al. Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. *Gut* 2012;61:101-7.
38. Zubank R, Fleischer DE, Mastropietro C, López J, Carroll J, Benjamin S, et al. Prospective analysis of complications 30 days after outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1999;50:322-8.
39. Valori R, Nicolaas JS, de Jonge V. Quality assurance of endoscopy in colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:451-64.

4.5. Article 5. Surveillance colonoscopies in a Spanish colorectal cancer screening programme: appropriateness or not appropriateness that is the question.

Binefa G, Benito L, Londres B, Rodríguez L, Milà N, Tebé C, Maiz N, Garcia M, Moreno V, Fernández E. Surveillance colonoscopies in a Spanish colorectal cancer screening programme: appropriateness or not appropriateness that is the question. J Med Screen.

Aquest treball forma part del projecte "ADECUCOLON" (PI11701593) finançat pel Fons d'Investigació Sanitària de l'Institut de Salut Carlos III concedit a la doctoranda.

L'objectiu va ser avaluar l'adequació de les colonoscòpies de seguiment segons les recomanacions establertes principalment en la Guia de Qualitat Europea. Dels objectius plantejats en la tesi, aquest article respon al número 4.

RESUM

Es van revisar tots els informes de colonoscòpies (i respectives anatomies patològiques) realitzades entre febrer de 2000 i març de 2008 dins del marc del programa de cribratge i les corresponents colonoscòpies de seguiment fins al 31 de desembre de 2012. També es va dur a terme una enquesta telefònica amb preguntes sobre el procés de cribratge, el resultat de la colonoscòpia i les recomanacions del seguiment (resultats no mostrats en aquest manuscrit). Es va definir com a adequada, la colonoscòpia realitzada en la data recomanada \pm 6 mesos. I aquelles realitzades fora d'aquest interval, van ser classificades com inadequades.

Es van revisar un total de 973 informes de colonoscòpia i anatomia patològica (559 basals després d'un TSOE positiu i 414 de seguiment). Només el 24,7% de les colonoscòpies que requerien seguiment es van dur a terme de manera adequada. Com més avançada era la lesió, major va ser el grau d'adequació (pòlip hiperplàstic OR = 0,62; IC95% 0,14 – 2,77; adenoma de baix risc OR = 3,50; IC95% 1,74 – 7,04; adenoma d'alt risc OR = 8,46; IC95% 5,13 – 13,95).

SURVEILLANCE COLONOSCOPIES IN A SPANISH COLORECTAL CANCER SCREENING PROGRAMME: APPROPRIATENESS OR NOT APPROPRIATENESS THAT IS THE QUESTION

Gemma Binefa, Llúcia Benito, Brad Londres, Lorena Rodríguez, Núria Milà, Cristian Tebé, Núria Maiz, Montse Garcia, Víctor Moreno, Esteve Fernández.

Cancer Prevention and Control Programme, Catalan Institute of Oncology -IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona (Spain).

Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona (Spain).

Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP)

Department of Gastroenterology, University Hospital of Bellvitge - IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona (Spain).

Statistics Service Consultancy, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona (Spain).

Integral Health Consortium, Hospitalet de Llobregat, Barcelona (Spain);

Confidential - For Review Only

1 **ABSTRACT**

2 **Background:** Quality in colorectal cancer screening programmes is centred in those indicators
3 obtained until the diagnostic colonoscopy. However, there is not so much information about
4 what happens in surveillance colonoscopies. Given the potential negative impact of
5 unnecessary surveillance colonoscopies on health care spending, waiting lists, physician
6 workload and utilization of hospital resources, and potential risks of complications, it is
7 essential to determine if surveillance colonoscopies are being scheduled and performed in a
8 timely manner in accordance with clinical guidelines. Ours objective was to assess the
9 rightness of surveillance colonoscopies as part of a CRC screening program.

10 **Methods:** The reports from diagnostic colonoscopies performed from 2000 to 2008 and
11 surveillance colonoscopies until December 2012 were reviewed.

12 Timeliness of the colonoscopy was considered appropriate if performed within (\pm) 180 days
13 from the recommended date according to clinical guidelines. Colonoscopies performed outside
14 (\pm 180 days) of the indicated date were considered inappropriate, being categorized as over-
15 used those performed > 180 days before the clinically-recommended date, and under-used
16 those performed > 180 days after the recommended date.

17 **Results:** A total of 557 colonoscopies in 365 subjects were considered valid. Overall, 72.7% of
18 colonoscopies were considered inappropriate. In more advanced lesions, the surveillance
19 colonoscopy was more likely to be considered appropriate: hyperplastic polyps (OR = 0.62;
20 95%CI 0.14-2.77); low-risk adenoma (OR 3.50; 95% CI, 1.74-7.04); high risk adenoma (OR =
21 8.46; 95%CI 5.13-13.95). The adequacy improved with a greater number of surveillance
22 colonoscopies. Only 22.7% of the first surveillance colonoscopies were appropriate, versus
23 42% for the fourth (a statistically significant difference; trend test for proportions $p=0.0049$).

24 **Conclusions:** Demand for colonoscopy has increased substantially in recent years, primarily as
25 a consequence of widespread implementation of CRC screening programmes but also because
26 of the excessive use of surveillance colonoscopy. Perform more or less of the recommended
27 colonoscopy could derive to serious consequences. In order to not collapse the health public
28 system, it is necessary to raise awareness among primary care physicians and other referring
29 physicians about proper surveillance. Interventions to improve adherence to surveillance
30 guidelines are needed.

31

32 **Key Words:** screening program; colorectal cancer; colonoscopy; surveillance; appropriateness.

1 INTRODUCTION

2 In recent years, colorectal cancer (CRC) screening programs have been implemented in
3 numerous countries and regions of the world. As the number of participants in these screening
4 programs has grown, so too has the need for diagnostic and surveillance colonoscopies in
5 subjects with a positive faecal occult blood test (FOBT)[1]. As the population ages, it is
6 expected that CRC screening programs will become increasingly utilized to improve cancer
7 outcomes. In our region (Spain), CRC screening will be increased to cover most of the
8 population within the next 5 years. The benefits of cancer screening are well-known, including
9 early detection of cancer and better survival rates, and CRC screening has been shown to
10 significantly reduce CRC-related mortality and incidence[2][3].

11 While there are clear benefits of diagnostic and surveillance colonoscopy in patients with a
12 positive FOBT, these procedures are not without risks, including adverse reactions to the
13 sedative used during the exam, bleeding at the site of polyp removal or tissue biopsy, and the
14 possibility of perforating the colon or rectal wall. Therefore, it is essential that surveillance
15 colonoscopies be performed at intervals established by clinical guidelines[1,4-6]. However,
16 most studies published to date to evaluate the appropriateness and timing of colonoscopies
17 have primarily focused on symptomatic populations[7-11] rather than patients identified
18 through screening programs. To our knowledge, the only existing study to investigate the
19 suitability of surveillance colonoscopy in patients derived from a screening program is the
20 recently-published study conducted by Zorzi *et al.*[12].

21 Given the potential negative impact of unnecessary surveillance colonoscopies on health care
22 spending, waiting lists, physician workload and utilization of hospital resources, and potential
23 risks of complications, it is essential to determine if surveillance colonoscopies are being
24 scheduled and performed in a timely manner in accordance with clinical guidelines. For this
25 reason, we conducted the study presented here, in which we assessed the timeliness of
26 surveillance colonoscopies prescribed after a positive FOBT as part of a CRC screening
27 program.

28

29 MATERIAL & METHODS

30 This was a retrospective study design involving participants in the first 3 rounds of a colorectal
31 screening program in the city of L'Hospitalet (Barcelona), Spain.

32 Inclusion criteria were a) participation in the screening program from the year 2000 to 2008, b)
33 a positive FOBT and c) at least one colonoscopy. Patients with a diagnosis of colorectal cancer
34 were excluded.

35 We reviewed all the reports of the colonoscopies performed after a positive FOBT during the
36 time period, as well as the reports of surveillance colonoscopies until December 31, 2012.

37 The database included a total of 979 colonoscopies performed in 559 subjects. All
38 colonoscopies performed after the study cut-off date (December 31, 2012) were excluded (42
39 colonoscopies). An additional 338 colonoscopies were excluded because the follow up began
40 after the study cut-off date and 42 patients died prior to the first surveillance colonoscopy
41 (Figure 1). As a result, for this study, a total of 557 colonoscopies in 365 subjects were
42 considered valid.

43 Each colonoscopy was classified according to the European Guideline results in Normal (no
44 neoplasm), Hyperplastic Polyp (HP), Low Risk Adenoma (LRA), High Risk Adenoma (HRA) or CCR.

45 Timeliness of the colonoscopy was considered appropriate if performed within (\pm) 180 days
46 from the recommended date according to clinical guidelines. Colonoscopies performed outside
47 (\pm 180 days) of the indicated date were considered inappropriate. Inappropriate colonoscopies

1 were further categorized into two types as follows: a) colonoscopies performed > 180 days
2 before the clinically-recommended date were denominated as over-used and b) colonoscopies
3 performed > 180 days after the recommended date were considered under-used).

4 *Statistical analysis*

5 For the entire sample of colonoscopies, we estimated the percentage (with 95% confidence
6 intervals [CI]) of appropriate, under-use, and over-use procedures according to its result (non-
7 The same analysis was performed to determine the percentage of appropriate colonoscopies
8 in each "round" of colonoscopies (colonoscopy 1, colonoscopy 2, etc). We then compared
9 these percentages to check for significant differences in the percentage of appropriate tests by
10 sequence administered (e.g., colonoscopy 1 vs. colonoscopy 2, etc). To explore the association
11 between age and the first surveillance colonoscopy, we estimated a multilevel logistic model
12 with a random constant in which the individual colonoscopies were grouped. Statistical
13 significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the R project for
14 statistical computing, v. 3.1.3 (<http://www.r-project.org/>).

15

16 **RESULTS**

17 After applying exclusion criteria, 557 colonoscopies performed in 365 subjects were evaluated.
18 The mean patient age was 60.0 years (standard deviation [SD], 5.6), ranging from 49 to 71
19 years. The median number of surveillance colonoscopies performed per subject was 1 (range,
20 1 to 6). In 50.7% of the colonoscopies, the findings were either normal or polyps were present.
21 In the remaining examinations, the findings were as follows: high risk adenoma or pTis
22 (36.2%); low-risk adenoma (11.0%); and finally colorectal cancer (2.1%).

23 Overall, 27.3% of colonoscopies were considered appropriate (i.e., performed within +/- 180
24 days of indicated date), with the remaining 72.7% classified as inappropriate. Overall,
25 surveillance colonoscopy was over-used (supra-appropriate) in 29.8% (95% CI, 26.1%-33.8%) of
26 cases, under-used (infra-appropriate) in 11.0% (95% CI, 8.5%-13.9%) (Figure 2), and either not
27 performed/no record in 32% (95% CI, 28.13%-36.03%). Of the colonoscopies classified as
28 inappropriate, most (44%) were because no report had been registered on the patient's
29 medical record; as a result, it could not be determined whether the colonoscopy had been
30 performed or not. In the remaining 56% of inappropriate colonoscopies, the procedure was
31 performed >6 months before or after the clinically-indicated date.

32 In more advanced lesions, the surveillance colonoscopy was more likely to be considered
33 appropriate: hyperplastic polyps (OR = 0.62; 95%CI 0.14-2.77); low-risk adenoma (OR 3.50;
34 95% CI, 1.74-7.04); high risk adenoma (OR = 8.46; 95%CI 5.13-13.95).

35 Table 1 shows the percentage of colonoscopies considered appropriate by order performed
36 (1st colonoscopy, 2nd etc..). Only 22.7% of the first surveillance colonoscopies were
37 appropriate, versus 42% for the fourth (a statistically significant difference; trend test for
38 proportions $p=0.0049$).

39 Table 2 shows the OR from a multilevel model in which the individual colonoscopies were
40 nested. Age was significantly associated with inappropriate colonoscopies, with the likelihood
41 of an colonoscopy being classified as inappropriate was 33% higher in older patients (i.e., those
42 aged ≥ 5 years more than the mean for the cohort). Similarly, the first surveillance colonoscopy
43 was significantly more likely to be inappropriate: in patients whose baseline colonoscopy was
44 normal or revealed polyps, the likelihood of the surveillance colonoscopy being inappropriate
45 was 5 times greater than in patients with a baseline finding of low risk adenoma, and 14 times
46 more likely to be inappropriate compared to high risk or pTis findings. The multilevel model
47 estimated that the proportion of variation in non-appropriateness between patients was 24%
48 (ICC = 0.24) under the null hypothesis model, and 18% (ICC = 0.18) on the adjusted model.

1 DISCUSSION

2 The growing use of CRC screening programs has improved health care outcomes by identifying
3 cancer at early stages when treatment is more likely to be successful. However, over- or
4 under-use of surveillance colonoscopy can have adverse effects on patient health. Overuse not
5 only increases the risks posed by colonoscopy and sedation, but also increases costs and
6 waiting times (which can, in turn, have additional negative effects). In this study, we sought to
7 determine whether or not surveillance colonoscopies performed in the context of a
8 population-based CRC screening program were performed in a timely manner in accordance
9 with published clinical guidelines. To our knowledge, ours is the first study to investigate this
10 question in a screening-based population of asymptomatic subjects in Spain. Importantly, we
11 found that, in most cases, surveillance colonoscopy was not timely, with only 27% of
12 procedures considered appropriate. In addition, due to poor record keeping, it was not
13 possible to determine whether the colonoscopy had been performed or not in a substantial
14 proportion of patients. These findings may have significant implications for public health
15 policies and practices.

16 In a CRC screening program such as ours, a diagnostic colonoscopy is scheduled only if the
17 FOBT is positive. Then, if the initial diagnostic colonoscopy reveals any precancerous lesions,
18 then surveillance colonoscopies are scheduled to assure early detection of cancerous lesions.
19 Surveillance colonoscopies should be performed as close as possible to the intervals indicated
20 by clinical guidelines[1,4-6]. Briefly, excessively frequent colonoscopies in low risk lesions
21 implies an unjustified increase in health care spending, waiting lists, and risk of complications.
22 This risk is especially relevant for non-symptomatic populations, who, by definition, are at a
23 lower risk of developing colon cancer compared to symptomatic populations. By contrast, the
24 lack of appropriate surveillance colonoscopies in high risk lesions could lead to a worse
25 diagnosis and prognosis in future lesions. For all these reasons, even though the benefits of
26 surveillance colonoscopy have been well-demonstrated[3], it is essential that they be
27 performed in accordance with clinical guidelines.

28 Several of the findings in our study may be of value to policy-makers the administrators of CRC
29 screening programs in other regions. Perhaps the most relevant finding of this study is that
30 nearly 3 out of 4 surveillance colonoscopies were classified as inappropriate, mostly due to
31 over-used (too frequent, or too early). By contrast, although underutilisation was also a
32 problem (infra-appropriate procedures accounted for 11.0% of all inappropriate
33 colonoscopies), overutilization was much more so.

34 The high rate of inappropriate surveillance colonoscopy reported here is consistent with the
35 published literature in symptomatic populations[7,9,13], suggesting that this is generalized
36 issue in both symptomatic and asymptomatic populations. By contrast, the recent study
37 conducted by Zorzi *et al.* in a screening population reported lower overall rates (37%) of
38 inappropriate colonoscopy, although the rate was much higher (67%) in low-risk patients[12].
39 This results is consistent with our findings: patients whose baseline colonoscopy was normal or
40 with polyps were significantly more likely (by a factor of 5) to have an inappropriate
41 surveillance colonoscopy compared to patients with low risk adenoma, and even more so (14
42 times more likely) when compared to those with high risk or pTis disease. In general, we found
43 that the more advanced the lesion, the more likely the surveillance colonoscopy was to be
44 appropriate. Schoen *et al.*[14] also reported substantial overutilization of surveillance
45 colonoscopy among low-risk subjects. However, in contrast to our results, those authors
46 reported underutilisation among subjects with advanced adenomas.

1 The issue of early or overly frequent utilisation of surveillance colonoscopy is widespread
2 finding that colonoscopy is prescribed earlier than recommended, particularly in low-risk
3 patients[7,8]. Interestingly, the study conducted by Shreuders *et al.*[8] found that deviation
4 from guidelines (in most cases, early or too frequent colonoscopies) did not improve the
5 adenoma detection rate.

6 Notably, the highest percentage of inappropriate colonoscopies occurred in the first
7 surveillance colonoscopy, with more than 3 out of every 4 procedures classified as
8 inappropriate. Moreover, more than 40% of patients did not undergo this first surveillance
9 colonoscopy (and an additional 11% were evaluated > 6 months after the protocolized date).
10 These findings are highly concerning because this represents a missed opportunity to diagnose
11 patients with early-stage disease.

12 The significant association between older age and the likelihood of an inappropriate
13 colonoscopy is another finding of interest. Older patients were much more likely (by one-third)
14 to have an inappropriate surveillance colonoscopy. This result suggests that greater care must
15 be taken with older patients.

16 *Factors associated with correct surveillance time*

17 The study by Radaelli *et al.*[7] identified the parameters most associated with correct
18 surveillance timing, finding that high-volume centres, centres providing written
19 recommendation on surveillance interval, and surveillance examinations performed within the
20 national screening programme to be the main factors. Other authors have described a variety
21 of factors, including...

22 As the present paper makes clear, numerous studies have found that adherence to
23 surveillance colonoscopy guidelines is poor, even among specialists[15]. Surveys[16][17] have
24 consistently shown a lack of adherence to surveillance guidelines, especially in overutilisation,
25 with repeated examinations prescribed at shorter intervals than indicated. Overutilization of
26 colonoscopies in low risk lesions implies an unjustified increase in health care spending,
27 waiting lists, and risk of complications. In contrast, underutilisation in high risk lesions could
28 lead to a worse diagnosis and prognosis in future lesions.

29 The causes for failed adherence to guidelines are multiple, including lack of awareness, and the
30 relative complexity of the guidelines. While many authors have called for educational
31 interventions to educate physicians about the appropriate time interval for surveillance
32 colonoscopies, to our knowledge, no organized, concerted effort has yet been developed, until
33 now. Based on the findings of our study, we have developed an easy-to-use reference cards
34 (supplementary file) for GPs, digestive specialists and other professionals involved in the CRC
35 Screening Program. In addition, we have designed a booklet for people who have participated
36 in the program and have had a colonoscopy performed. This booklet point out the importance
37 of surveillance colonoscopies and that these vary according to many variables such as the
38 lesions detected, the age and the CRC family history.

39 *Study Limitations & Strengths*

40 Overutilization of colonoscopies may be overestimated due to the fact that colonoscopies
41 programmed after 04/07/2011 and performed before 31/12/2011 have not been excluded.
42 The findings of this study may not be extrapolated to other contexts. However, because our
43 results are generally in line with previous reports, we believe the findings are valid for other
44 regions.

1 CONCLUSIONS

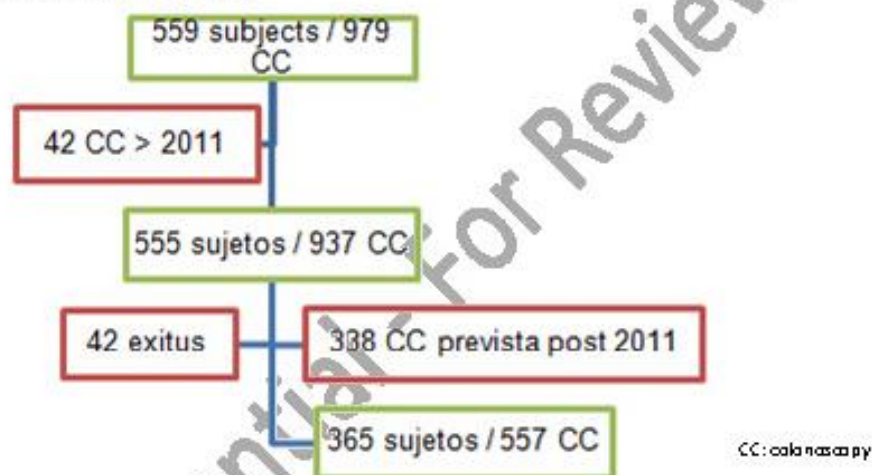
2 Demand for colonoscopy has increased substantially in recent years, in part due to population
3 aging, but primarily as a consequence of widespread implementation of CRC screening
4 programs. However, demand has also increased due to excessive use of surveillance
5 colonoscopy. This has serious implications, including long wait times, increased workloads and
6 costs on public health care systems, and increased risks associated with unnecessary or too
7 frequent colonoscopies.

8 The need to raise awareness among primary care physicians and other referring physicians
9 about proper surveillance intervals is acutely evident. As other authors have observed,
10 interventions to improve adherence to surveillance guidelines are needed. The model
11 developed at our institution, in which we developed a convenient reference booklet, is clearly
12 a step in the right direction. However, other interventions, including better use of health care
13 information technology, may be valuable.

14

15 TABLES AND FIGURES

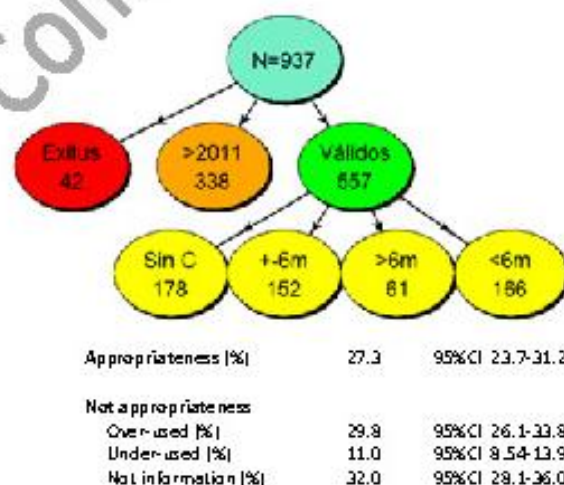
16 **Figure 1. Study flow diagram**



17

18

19 **Figure 2. Colonoscopy appropriateness**



20

21

22

1 **Table 1. Appropriateness of colonoscopies by order performed.**

	OK		Without CC		> 6 months		< 6 months		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
CC1	83	22.7	150	41.1	40	11.0	92	25.2	365
CC2	40	36.4	19	17.3	11	10.0	40	36.4	110
CC3	14	30.4	4	8.7	7	15.2	21	45.7	46
CC4	10	41.7	2	8.3	3	12.5	9	37.5	24
CC5	4	40.0	2	20.0	0	0.0	4	40.0	10
CC6	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	2

2

3

4 **Table 2. Logistic regression model for the risk of an inappropriate CC (557 CC in 365 subjects).**

Factor	OR ¹	p-value ¹	OR ²	95% CI ²	p-value ²
Age*	1.05	0.0070	1.06	[1.01-1.11]	0.0114
Normal vs low risk	0.23	0.0022	0.20	[0.06-0.58]	0.0031
Normal vs high risk	0.10	<0.0001	0.07	[0.03-0.15]	<0.0001
Order 1 vs 2	0.86	0.5511	0.91	[0.54-1.59]	0.7453
Order 1 vs ≥3	0.96	0.8694	1.19	[0.63-2.38]	0.6136
Corr. Coef. Intraclass	--	--	0.18		
Median Odds Ratio	--	--	2.23		

5

6

*Age centered in 60 years. 1 Logistic model without random effects. 2 Multi-level logistic model with random constant.

1 **ACKNOWLEDGEMENTS**

2 Funded by Instituto de Salud Carlos III, co-funded by FEDER - a way to build Europe -
3 (PI11/01593).

Confidential - For Review Only

1 REFERENCES

- 2 [1] Baron TH, Smyrk TC, Rex DK. Recommended Intervals Between Screening and Surveillance
3 Colonoscopies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:854–8. doi:10.1016/j.mayocp.2013.04.023.
- 4 [2] Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of
5 colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J*
6 *Gastroenterol* 2008;103:1541–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x.
- 7 [3] Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy
8 screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related
9 death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:110–7.
10 doi:10.1016/j.gie.2012.02.040.
- 11 [4] Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines
12 for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the
13 US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844–57.
14 doi:10.1053/j.gastro.2012.06.001.
- 15 [5] European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer
16 Screening and Diagnosis. First. Segnan N, Patnick J von KL, editor. Luxembourg:
17 Publications Office of the European Union; 2010.
- 18 [6] Grupo De Trabajo AEG-SEED. Guía de Práctica Clínica de Calidad en la Colonoscopia de
19 Cribado del Cáncer Colorectal. 2011. 1-164 p.
- 20 [7] Radaelli F, Paggi S, Bortoli A, De Pretis G, Italian Association of Hospital
21 Gastroenterologists (AIGO). Overutilization of post-polypectomy surveillance colonoscopy
22 in clinical practice: a prospective, multicentre study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc*
23 *Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2012;44:748–53. doi:10.1016/j.dld.2012.04.015.
- 24 [8] Schreuders E, Sint Nicolaas J, de Jonge V, van Kooten H, Soo I, Sadowski D, et al. The
25 appropriateness of surveillance colonoscopy intervals after polypectomy. *Can J*
26 *Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2013;27:33–8.
- 27 [9] Andújar X, Sainz E, Galí A, Loras C, Aceituno M, Espinós JC, et al. [Inappropriateness rate
28 for colonoscopy indications in an open access unit]. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:313–9.
29 doi:10.1016/j.gastrohep.2014.11.003.
- 30 [10] Suriani R, Rizzetto M, Mazzucco D, Grosso S, Gastaldi P, Marino M, et al. Appropriateness
31 of colonoscopy in a digestive endoscopy unit: a prospective study using ASGE guidelines. *J*
32 *Eval Clin Pract* 2009;15:41–5. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.00950.x.
- 33 [11] Balaguer F, Llach J, Castells A, Bordas JM, Ppellisé M, Rodríguez-Moranta F, et al. The
34 European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy guidelines
35 colonoscopy in an open-access endoscopy unit: a prospective study. *Aliment Pharmacol*
36 *Ther* 2005;21:609–13. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02359.x.
- 37 [12] Zorzi M, Senore C, Turrin A, Mantellini P, Visioli CB, Naldoni C, et al. Appropriateness of
38 endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening
39 programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;gutjnl – 2015–310139.
40 doi:10.1136/gutjnl-2015-310139.
- 41 [13] Hol L, Sutradhar R, Gu S, Baxter NN, Rabeneck L, Tinmouth JM, et al. Repeat colonoscopy
42 after a colonoscopy with a negative result in Ontario: a population-based cohort study.
43 *CMAJ Open* 2015;3:E244–50. doi:10.9778/cmajo.20140063.

- 1 [14] Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Reding DJ, Hayes RB, et al. Utilization of
2 surveillance colonoscopy in community practice. *Gastroenterology* 2010;138:73–81.
3 doi:10.1053/j.gastro.2009.09.062.
- 4 [15] Shah TU, Voils CI, McNeil R, Wu R, Fisher DA. Understanding gastroenterologist adherence
5 to polyp surveillance guidelines. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1283–7.
6 doi:10.1038/ajg.2012.59.
- 7 [16] Mysliwiec PA, Brown ML, Klabunde CN, Ransohoff DF. Are physicians doing too much
8 colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy. *Ann Intern*
9 *Med* 2004;141:264–71.
- 10 [17] Boolchand V, Olds G, Singh J, Singh P, Chak A, Cooper GS. Colorectal screening after
11 polypectomy: a national survey study of primary care physicians. *Ann Intern Med*
12 2006;145:654–9.

Confidential - For Review Only

4.6. Article 6. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five rounds (2000–2012).

Binefa G, Garcia M, Milà N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, Benito L, Clopés A, Guardiola J, Moreno V. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five rounds (2000–2012). *Sci Rep.* 2016; 6:19532.

Aquest article respon a l'objectiu 5 d'aquesta tesi el qual fa referència a l'avaluació dels principals indicadors de qualitat del Programa. Malgrat en els treballs anteriors també hem pogut veure resultats d'alguns indicadors, aquests eren d'una part molt concreta de tot el procés de cribratge i d'un període determinat. L'article actual, recull tots els indicadors establerts en la guia europea i de totes les rondes finalitzades entre l'inici de la implantació de la prova pilot fins a finalitzar la 5a ronda.

RESUM

Es varen analitzar els indicadors de qualitat de les cinc primeres rondes del Programa de cribratge de càncer colorectal de l'Hospitalet de Llobregat (febrer de 2000 a novembre de 2012). Ens els casos en que tenia sentit, els resultats es varen mostrar segons tipus de cribratge (inicial/prevalent o successiu/incident), tipus de TSOF (gTSOF o FIT), sexe, grup d'edat i ABS.

Al llarg de les cinc rondes, es va convidar 114.559 persones, de les quals , 37.953 van participar almenys una vegada. Es van analitzar 86.320 TSOF.

La taxa de participació global va passar de 17,2% a la primera ronda a 35,9% en l'última ($p < 0,0001$), sent major entre les dones que en els homes en totes les rondes. L'adherència va superar el 85% en la darrera ronda.

La positivitat va ser superior amb el FIT que amb el gTOSF. Els homes i el grup de major edat (60-69) varen presentar valors més elevats de positivitat.

El temps d'espera entre el resultat positiu del TSOF i la realització de la colonoscòpia va ser superior a l'estàndard establert tant en la Guia Europea com en la Guia de la Comissió Assessora del Cribratge de CCR a Catalunya (30 i 60 dies, respectivament).

Les taxes de detecció d'adenomes d'alt risc i càncers van ser majors en el cribratge inicial i en els homes, independentment del test. Les taxes de detecció van augmentar de manera estadísticament significativa amb la incorporació del FIT.

La majoria de càncers es van diagnosticar en estadis inicials (61,4%), amb una diferència estadísticament significativa ($p = 0,024$) entre els detectats en cribratge inicial (52,6%) dels successius (70,0%).

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000–2012)

Received: 24 June 2015
Accepted: 10 December 2015
Published: 20 January 2016

Gemma Binefa^{1,2,3}, Montse Garcia¹, Núria Milà^{1,2}, Esteve Fernández^{1,3}, Francisco Rodríguez-Moranta^{2,4}, Núria Gonzalo⁵, Llúcia Benito^{1,6}, Ana Clopés⁵, Jordi Guardiola¹ & Víctor Moreno^{1,2,3}

Effective quality assurance is essential in any screening programme. This article provides a unique insight into key quality indicators of five rounds of the first population-based colorectal cancer screening programme implemented in Spain (2000–2012), providing the results according to the type of screening (prevalent or first screen and incident or subsequent screen) and test (guaiac or immunochemical). The total crude participation rate increased from 17.2% (11,011) in the first round to 35.9% (22,988) in the last one. Rescreening rate was very high (88.6% in the fifth round). Positivity rate was superior with the faecal immunochemical test (6.2%) than with the guaiac-based test (0.7%) ($p < 0.0001$) and detection rates were also better with the immunochemical test. The most significant rise in detection rate was observed for high risk adenoma in men (45.5 per 1,000 screened). Most cancers were diagnosed at an early stage (61.4%) and there was a statistically significant difference between those detected in first or subsequent screening (52.6% and 70.0% respectively; $p = 0.024$). The availability of these results substantially improves data comparisons and the exchange of experience between screening programmes.

Screening for early detection of colorectal cancer (CRC) and its premalignant precursors has consistently demonstrated efficacy in reducing disease-specific mortality¹. The European Union proposed faecal occult blood testing (FOBT) as the standard for CRC screening^{2,3} at about the same time as evidence supporting CRC was reported in a Cochrane review⁴.

During the last years, organized CRC screening programmes have been increasingly adopted throughout Europe⁵ and the immunochemical test (FIT) has emerged as a good option for screening⁶.

Since screening programmes invite healthy people with no symptoms, it is crucial to achieve an effective quality assurance to guarantee that the benefits of screening (better survival and quality of life) outweigh the harms (false negative result, false positive, complications related to colonoscopy as perforation or lower gastrointestinal bleeding)^{7,8}. To that effect, screening programmes have the responsibility to ensure that quality is optimized in all ways: high quality, safe procedure and a satisfactory experience.

The European Union has proposed Key Performance Indicators for quality assurance and to monitor and compare the results of the screening programmes⁹.

In Spain, some regions implement and manage CRC screening programmes^{10,11}. In 2000, Catalonia was the first region to launch a population-based CRC screening programme using FOBT in Hospitalet de Llobregat, a city of about 256,000 inhabitants in the metropolitan area of Barcelona¹².

¹Cancer Prevention and Control Programme, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ²Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain. ³Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁴Department of Gastroenterology, University Hospital of Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁵Department of Pharmacy, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁶Department of Fundamental Care and Medical-Surgical Nursing, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. Correspondence and requests for materials should be addressed to G. B. (email: gbinefa@iconcologia.net)

The objective of this study was to evaluate the five rounds (2000–2012) of the CRC screening programme and to identify those quality indicators that require improvement.

Methods

Five rounds have been performed in the Catalan CRC biennial screening programme, from February 2000 to November 2012. Despite an intended 2-year interval between rounds, delays occurred in the first two rounds due to programming and management constraints. The screening programme began as a pilot with continuous monitoring of results and strategic modifications to accomplish the time intervals and other quality indicators. One of the most important modifications was the use of a more advanced informatics system and the incorporation of personal dedicated exclusively to the screening programme. Data to assess the screening process was obtained from the screening programme registry, which is a specific informatic data system only available for professionals of the programme. This registry integrates data from different healthcare informatics systems but the information is not accessible to everyone.

Population. The target population included about 65,000 men and women aged 50–69 who were residents in the screening area, Hospitalet de Llobregat, a municipality to the immediate southwest of Barcelona. L'Hospitalet is the second largest city in Catalonia and one of the most densely populated cities in the European Union. About 2.2% of the population are illiterate, 11.9% have no education and the 16.3% have elementary education¹³.

Demographic data on this population was gathered from the Central Registry of Insured (Primary Healthcare Information System)¹⁴. L'Hospitalet is divided into 12 Health Care Centres and each individual is uniquely allocated to a general practitioner in one of these centres.

Exclusion criteria. Subjects who did not meet the inclusion criteria for CRC screening were excluded according to the following criteria: personal history of CRC or adenomas, familial CRC cancer, inflammatory bowel disease, colonoscopy in the previous 5 years or FOBT in the previous 2 years, terminal disease or severe disabling condition. Subjects with an invalid mailing address and removals from the screening area registry were also excluded because they could not be invited to screening.

Invitation process. Eligible subjects were invited by a personal letter offering a test completely free. A brochure with information regarding CRC and the screening process was sent with the invitation letter. The invitation was sent sequentially along the 12 Health Care Centres. A reminder letter was sent out if no response was obtained after six weeks of the initial invitation.

FOBT (screening test). Guaiac-based faecal occult blood test (gFOBT) was the only test used in the first three rounds (Hema-screen™, immunostics, inc). In the fourth round, the FIT (OC Sensor, Pallex) was partially introduced and offered to 12,707 individuals to assess its feasibility and acceptability. The gFOBT was offered to the rest of the target population (50,227). According to the good results with FIT, the Catalan Cancer Strategy decided that this screening test would be used throughout Catalonia. So in the fifth round the FIT was the unique test used.

Participants with gFOBT collected two samples of faeces from each of three consecutive stool specimens with no dietary restriction. The possible results of the gFOBT were 1) negative: zero out of six positive spots; 2) positive: five or six positive spots in a first gFOBT or one to six positive spots after a weak positive gFOBT; 3) weak positive: blood detected in one to four spots. Those participants were asked to perform a second gFOBT in this case with dietary restriction and, if any spot was positive, a colonoscopy was offered without further testing. In contrast, when all six spots were negative on the second test, a third gFOBT was requested, also with dietary restriction, to confirm a negative result; 4) inconclusive: expired samples (negative result with more than 14 days between faeces collection and its analysis), lack of information in the kit (personal identification number, date of faeces collection), or any technical failure or improper performance of the test. In any of these cases, a new gFOBT was also requested.

Dietary restriction consisted in a diet without foods containing peroxidase activity, such as uncooked vegetables or red meat, three days before the collection of samples.

Participants with FIT collected only one sample of faeces from one bowel movement. The cut-off was 100 ng/mL (20 µg Hb/g faeces). The results were categorized as positive (≥ 100 ng/mL), negative (< 100 ng/mL) and inconclusive (the same reasons as gFOBT).

Individuals with inconclusive or negative final results were informed by mail. If there was no medical contraindication, subjects with a positive result were referred for colonoscopy and were offered an appointment date by phone.

Colonoscopy (confirmatory examination). A preoperative evaluation was routinely required (haemostasis test and electrocardiogram for all individuals and a chest x-ray only for individuals older than 64 years or with a chronic disease). Colonoscopies were performed with sedation on an outpatient basis at the Endoscopy Units of the county Hospitals by expert endoscopists using a specific afternoon agenda. Four days prior to colonoscopy, patients were phoned to remind them about the appointment to give instructions for the bowel preparation which was provided by primary health centres, either polyethylene glycol or sodium phosphate. Non-split dosing was used.

For those who chose to perform colonoscopy in a private clinic out of our programme, a postage paid envelope was provided in order to receive a copy of the colonoscopy report.

Follow-up of colonoscopy results. If no adenomatous polyps were found, subjects were recorded to be invited for screening again after 10 years (provided that they still meet the inclusion criteria).

Type	Measure	Acceptable Standard value		5th Round (FIT)				
				Results		Rating [‡]		
				Improve	Acceptable	Outstanding		
ORGANIZ.	Coverage by invitation		≥95%		98.6%			
	Participation		>45%		35.9%			
	Rescreening*		≥70%		81.9%			
	Time to FOBT result (≤15 days)		>90%		97.7%			
	Time to colonoscopy (≤60 days)**		>90%		61.7%			
PROCESS	Inadequate FOBT	gFOBT		na	1.2%			
		First Screen	Subsequent Screen	First Screen	Subsequent Screen	7.0%	5.1%	
	FOBT Positivity [†]	1.5%-8.5%	0.8%-1.8%	4.4-11.1%	<3.9%			
	Colonoscopy							
	Compliance		≥85%		92.3%			
	Caecal intubation		>90%		97.8%			
	Severe complications***		5-16%		8.7%			
	Positive predictive value	gFOBT		na				
		First Screen	Subsequent Screen	First Screen	Subsequent Screen	59.6%	61.8%	
	Adenoma [‡]	14.6-54.5%		40.3%		6.0%	5.1%	
Cancer [‡]	6.2%-8.5%	5.3%-10.6%	4.5-8.6%	4.0%				
IMPACT	Detection Rates	gFOBT		na				
		First Screen	Subsequent Screen	First Screen	Subsequent Screen	35.9%	28.3%	
	Adenoma [‡]	5.2-10.5%	3.3-4.7%	13.3-22.3%		3.6%	2.3%	
	Cancer [‡]	1.2-2.3%	0.9-1.0%	1.8-9.5%	1.3%			
Early stage cancers (I and II)**					64.5%			

Table 1. Acceptable standard value of the key performance indicators for colorectal cancer screening and results of the fifth round. Organiz: Organizational. gFOBT: guaiac faecal occult blood test; FIT: faecal immunochemical test. [‡]Improvement: results below the standard value; Acceptable: results up to 10% the standard value; Outstanding: ≥10% standard value. *This indicator is not included in the first edition of the European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, 2011. **Acceptable standard value considered by the Catalan Advisory Group for Cancer Screening for the time interval to colonoscopy is >90% of colonoscopies performed within 60 days (instead of 31) and for the early stage cancers is ≥70% (instead of favourable). ***Data obtained from randomized controlled trials. [†]Data obtained from population-based programmes. na: not data available.

Any detected polyp was described and removed when endoscopically possible and sent for pathology review. Number, size (mm), morphology (pedunculated, sessile or flat) and location (rectum, sigmoid, descending, transverse, ascending or caecum) were documented. The follow-up of these lesions was transferred to the general practitioner or to the gastroenterology service.

For incomplete colonoscopies, patients were offered a new attempt of colonoscopy or another diagnostic exploration. Subjects with cancer or polyps too large or complicated to be removed endoscopically were referred to surgery. Major immediate complications were also documented (perforation, post-polypectomy bleeding involving transfusion or hospitalisation of at least 24 hours, and death within 30 days).

Neoplasm classification. The histological classification of polyps and cancer was based on World Health Organization criteria¹⁵. Low-risk adenomas (LRA) were 1 or 2 lesions smaller than 10 mm, showing a tubular histology and low-grade dysplasia. High-risk adenomas (HRA) were defined as either adenomatous polyps ≥10 mm, or more than 2 adenomas, any adenoma with a tubulovillous or villous histology, or high-grade dysplasia. Carcinoma *in-situ* was classified as HRA. Advanced neoplasm included invasive carcinoma or HRA. All detected cases of invasive carcinoma were referred to the multidisciplinary CRC committee for appropriate oncology treatment. Tumours were staged according to the TNM system¹⁶.

During the study period, the European Guideline for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis⁹ was published incorporating the intermediate risk adenoma (IRA) as a new category. Before its publication IRA was included into HRA. For the purpose of this study, we have maintained the initial risk classification. Nevertheless, recommendations for surveillance colonoscopies were made according to the most updated guidelines.

Key Performance Indicators. In order to monitor the programme, we developed a series of key performance indicators (KPIs), including organizational (structural), process, and impact (short term outcomes) indicators (Table 1).

KPIs were analyzed by sex, age group and type of screening (prevalent or first screen and incident or subsequent screen) and type of screening test (gFOBT or FIT).

KPIs were compared with standard values published in the European Guideline⁹. The Catalan Advisory Group for Cancer Screening¹⁷ also edited a guideline following the principles of the European Guidelines. This latter added a new indicator (rescreening) and changed the standard value of 2 KPIs (time to colonoscopy and early-stage cancers). Definitions and measures of KPIs are shown in the Table 2.

Type	Indicator	Screening measure
ORGANIZATIONAL	Coverage rate by invitation (%) = A2/A1	A1 = Eligible. Total number of people eligible for screening according to the programme policy.
		A2 = Invited. Total number of people who received an invitation for screening according to the programme policy.
	Participation (%) = B/A2	B = Tested. Total number of people who have used and returned a FOBT kit irrespective of result. This includes people with inadequate/incomplete results. Note that each person is counted once regardless of the number of tests performed.
	Rescreening (%) = B/A3	A3 = Invited & previous screened. Total number of people invited for screening who participated in a previous round.
	Time to FOBT outcome (days) = C2-C1	C1 = Date of completion of FOBT. C2 = Date of receipt of results by the subject. To calculate this time interval we have used indirect measures. We used the date of the first stool sample and the date of sending the letter about the screening results.
PROCESS	Inadequate FOBT (%) = E2/E	D1 = Date of positive FOBT result. D2 = Date of colonoscopy after positive screening. We used the date recorded by the laboratory after analysing the FOBT and the date when the colonoscopy was performed.
		E1 = Adequately tested. Total number of people who have returned a FOBT and achieved a conclusive result (positive or negative). E2 = Inadequately tested. Total number of people who have returned an inadequate FOBT (spoilt kit/ technical failure or weak positive) and did not achieve a conclusive result.
	FOBT Positivity (%) = F/E1	F = Positive FOBT. Total number of people who have a positive/abnormal result with FOBT.
	Referral to colonoscopy (%) = G/F	G = Referred to colonoscopy. Total number of people presenting with a positive FOBT and referred for colonoscopy.
	Colonoscopy Compliance (%) = H/G	H = Diagnostic/therapeutic colonoscopy. Total number of people who have undergone a colonoscopy, including those whose colonoscopy was inadequate/ incomplete. Note that each person is counted once regardless of the number of colonoscopies which were performed.
	Caecal intubation (%) = K/H	K = Caecal intubation (completion). Total number of complete colonoscopies (complete intubation of the colon and to carefully inspect the mucosa during withdrawal).
	Colonoscopic complications (%) = L/H	L = Severe complications requiring hospitalizations. Total number of severe complications such as hospitalisation within 30 days due to serious haemorrhage involving transfusion, or due to perforation, vagal syndrome or peritonitis-like syndrome as a consequence of follow-up colonoscopy after positive screening.
	PPV LRA (%) = M1/H	M1 = LRA. Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery have been reported by a pathologist to be smaller lesions (≤ 10 mm) showing a tubular histology and low-grade dysplasia from all the people with colonoscopy performed.
	PPV HRA (%) = M2/H	M2 = HRA. Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery have been reported by a pathologist to be either adenomatous polyps larger or equal than 10mm, or more than 2 adenomas, any adenoma with a tubulovillous or villous histology, or high-grade dysplasia, from all the people with colonoscopy performed.
	PPV Cancer (%) = N/H	N = Cancers. Total number of people diagnosed with colorectal cancer by or as a direct result of the screening programme, from all the people with colonoscopy performed.
Continued		

We created a rating of each KPI according to its result: “outstanding” when the indicator exceeded 10% the reference value; “acceptable” when the indicator exceeded up to 10% of the standard, and “needs for improvement”, when the indicator was below the standard.

Type	Indicator	Screening measure
IMPACT	LRA detection rate (%) = M1/E1	Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery have been reported by a pathologist to be smaller lesions (≤ 10 mm) showing a tubular histology and low-grade dysplasia from all the people with a FOBT adequately performed.
	HRA detection rate (%) = M2/E1	Total number of people whose pathological specimens removed at endoscopy or surgery have been reported by a pathologist to be either adenomatous polyps larger or equal than 10mm, or more than 2 adenomas, any adenoma with a tubulovillous or villous histology, or high-grade dysplasia, from all the people with a FOBT adequately performed.
	Cancer detection rate (%) = N/E1	Total number of people diagnosed with colorectal cancer by or as a direct result of the screening programme, from all the people with a FOBT adequately performed.
	Early-stage cancers (%) = O/N	O = Early-stage cancers (I and II). Total number of screen-detected cancers that were staged as I-II using the international TNM classification.

Table 2. Colorectal cancer screening measures and indicators*. *Based on the European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis – First Edition. FOBT: faecal occult blood test; LRA: low risk adenoma; HRA: high risk adenoma.

Statistical methods. Rates and proportions were compared with Chi-square tests and logistic regression models. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated to estimate the differences. A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Ethics. Our CRC screening programme, like all Spanish population-based screening programmes, follows the Public Health laws and the Organic Law on Data Protection. The screening programme accomplishes the specific protocol based on the existing guidelines; the protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Bellvitge. Moreover, informed consent was obtained from all the participants who underwent a colonoscopy.

Results

Throughout five rounds, 114,559 people were invited, 37,953 participated at least once and 86,320 FOBT were performed. The KPIs of the five screening rounds are shown in Table 3.

Organizational indicators. The coverage invitation rate was almost 100% in the five rounds. The programme invited the entire eligible population. In less than 1.5% the letter did not arrive due to errors in the address.

The total crude participation rate increased from 17.2% in the first round to 35.9% in the last one which, though represents a statistically significant increment ($p < 0.0001$), was still far from the standard minimum desirable value (45%). Participation rate was consistently higher in women than men ($p < 0.001$) and in those between 60 and 69 years old, except for the first round (Fig. 1). Rescreening rate exceeded 80.0% in all rounds.

The standard of time to FOBT result was not achieved in the third round and time to colonoscopy did not reach the standard value in any round. Particular emphasis should be placed on FIT with only 36.4% of colonoscopies managed in the correct time interval in the fourth round, but reaching 61.7% in the fifth.

Process indicators. Positivity rate was superior with FIT than gFOBT ($p < 0.0001$). Independently of the test used, subsequent screened had lower positivity rates than 1st screened with the exception of FIT users in the 4th round, where first and subsequent screen had the same positivity rate.

In all rounds the positivity rate was higher in the oldest group (60–69 years) and significantly higher in men than in women ($p < 0.05$).

Inconclusive FOBT rate decreased significantly in every round mainly in subsequent screenees (Table 3). The most common reason for coding an inconclusive FOBT was the incomplete information provided with the kit.

More than 95% of positive FOBT were referred for colonoscopy. The main reason for not recommending the exploration was having had a recent one. The majority of people accepted the colonoscopy as a diagnostic exploration. Therefore, colonoscopy compliance was one of the best process indicators, above the standard value ($> 85\%$) in all rounds.

The caecal intubation rate was within the range set by the European guideline as desirable. The most common reason for not reaching the caecum was stenosis.

The complication rate remained fairly constant at around 10 per 1,000 over time, except in the second round where no serious complications were reported, and in the fifth round, where the lowest rate was obtained (8.7 per 1,000). Seventy-nine percent of complications were post-polypectomy bleeding.

The Positive Predictive Value (PPV) for HRA was higher in the first screening compared to subsequent screening, except in the fifth round. PPV for cancer was also superior in the first screening except in the fourth round regardless of the test used (Table 3). The numbers, however, are small and no significant differences were observed.

Table 4 shows the results by type of test used independently of the round. We can observe that the PPV for advanced neoplasia (HRA or cancer) was higher in men than in women in all cases. When only gFOBT was used, the PPV for HRA and cancer were better in subsequent screening, except the PPV for HRA in women. Contrary,

	1 st ROUND		2 nd ROUND		3 rd ROUND		4 th ROUND				5 th ROUND											
	gFOBT		gFOBT		gFOBT		gFOBT				FIT											
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
ORGANIZATIONAL																						
Coverage by Invitation	63,880	(99.6)	66,534	(99.8)	65,142	(99.6)	50,227	(99.6)	12,707	(99.8)	64,117	(98.6)										
Participation	11,011	(17.2)	14,818	(22.3)	17,742	(27.2)	15,143	(30.2)	4,618	(36.3)	22,988	(35.9)										
Rescreening	*		7,424	(73.2)	10,415	(87.0)	10,382	(87.3)	3,210	(89.7)	14,623	(88.6)										
Time to FOBT result (% ≤ 15 days)	**		**		16,652	(84.7)	14,360	(89.1)	3,938	(97.2)	21,581	(97.7)										
Time to Colonoscopy (% ≤ 60 days)	252	(75.4)	77	(72.0)	127	(70.9)	83	(88.3)	96	(36.4)	696	(61.7)										
PROCESS																						
Colonoscopy																						
Referral to Colonoscopy	372	(100.0)	123	(100.0)	182	(96.3)	99	(96.1)	280	(97.6)	1,238	(95.5)										
Compliance	334	(89.8)	108	(87.8)	180	(98.9)	96	(97.0)	271	(96.8)	1,147	(92.3)										
Caecal intubation	308	(92.2)	100	(92.6)	164	(91.1)	93	(96.9)	255	(94.1)	1,122	(97.8)										
Severe Complications	3	9.0%	0	0.0%	2	11.1%	1	10.5%	3	11.1%	10	8.7%										
		1 st Scr.	1 st Scr.	Subs.	1 st Scr.	Subs.	1 st Scr.	Subs.	1 st Scr.	Subs.	1 st Scr.	Subs.	1 st Scr.	Subs.								
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
Inconclusive FOBT	383	(3.5)	360	(4.9)	276	(3.7)	265	(4.1)	301	(2.7)	92	(2.1)	107	(1.0)	32	(2.5)	18	(0.5)	219	(2.9)	62	(0.4)
Positivity	372	(3.5)	79	(1.1)	44	(0.6)	74	(1.2)	115	(1.1)	39	(0.9)	64	(0.6)	78	(6.3)	209	(6.3)	509	(7.0)	788	(5.1)
Positive Predictive Value																						
Low Risk Adenoma	22	(6.6)	5	(7.1)	2	(5.3)	4	(5.6)	9	(8.3)	2	(5.6)	4	(6.7)	7	(9.3)	17	(8.7)	65	(14.9)	119	(16.8)
High Risk Adenoma	79	(23.7)	33	(47.1)	9	(23.7)	31	(43.7)	28	(25.7)	18	(50.0)	27	(45.0)	38	(50.7)	84	(42.9)	195	(44.6)	320	(45.1)
Cancer	23	(6.9)	9	(12.9)	4	(10.5)	12	(16.9)	15	(13.8)	4	(11.1)	9	(15.0)	4	(5.3)	16	(8.2)	27	(6.2)	36	(5.1)
IMPACT																						
Detection Rate		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)		(‰)
Low Risk Adenoma	22	(2.1)	5	(0.7)	2	(0.3)	4	(0.6)	9	(0.8)	2	(0.5)	4	(0.4)	7	(5.6)	17	(5.1)	65	(8.7)	119	(7.7)
High Risk Adenoma	79	(7.4)	33	(4.7)	9	(1.3)	31	(5.0)	28	(2.6)	18	(4.3)	27	(2.5)	38	(30.5)	84	(25.5)	195	(26.1)	320	(20.6)
Cancer	23	(2.2)	9	(1.3)	4	(0.6)	12	(1.9)	15	(1.4)	4	(1.0)	9	(0.8)	4	(3.2)	16	(4.8)	27	(3.6)	36	(2.3)
		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)
Early Stage Cancers	13	(56.5)	6	(66.7)	3	(75.0)	5	(41.7)	9	(60.0)	1	(25.0)	7	(77.8)	2	(50.0)	11	(64.7)	15	(55.6)	26	(72.2)

Table 3. Results of the Colorectal Cancer Screening Key Performance Indicators per round. gFOBT: guaiac faecal occult blood test; FIT: immunochemical faecal occult blood test. *not applied; **not available. Scr: screen; Subs: subsequent.

when FIT was the unique test used, the PPV was higher in first screening both in men and women. The results in the combined group can be considered similar to those obtained for FIT in first screenings.

Impact indicators. An increase in detection rate was noticed with FIT. Both HRA and cancer detection rates in men and women were higher in first screening compared to subsequent screening (Table 4). The detection rate was much higher with FIT than with gFOBT and always higher in men than in women. In men, the advanced neoplasm detection rate in first screening with gFOBT and FIT was 10.7 and 48.0 per 1,000, respectively. Subsequent screening detection rates in men were 5.1 per 1,000 using gFOBT and 14.2 per 1,000 with FIT.

As shown in Fig. 1, the most significant rise in detection rate was observed for HRA in men who used FIT (45.5 per 1,000 screened) and in people aged more than 60 years old (31.3 per 1,000 screened). Cancer detection rate also showed an increase but less than HRA.

Overall, 61.4% of cancers were diagnosed at an early stage, with a statistically significant difference between those detected in first or subsequent screening (52.6% and 70.0%, respectively; $p = 0.024$).

Taking into account the results of the last round, most indicators reached or exceeded the acceptable standard value (Table 1).

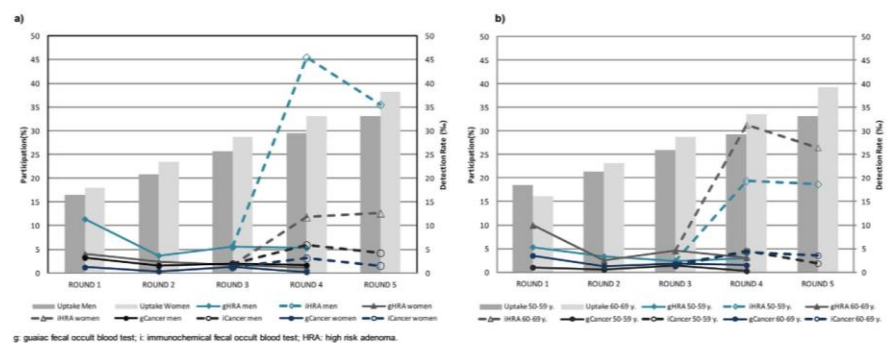


Figure 1. Participation and Detection Rates by sex (a) and age group (b).

Discussion

This article provides a unique insight into KPI of the first five rounds of the earliest population-based CRC screening programme implemented in Spain. At the beginning, the results were poor for nearly all indicators. In the last round, only 4 indicators did not meet the European standards⁹ (participation, positivity, time to colonoscopy and initial stage cancers).

Participation rates in other European CRC screening programmes with more than one round were higher than ours. The English, Scottish and French programmes reached a participation over 50% in their first round^{18–20}. Surprisingly, in both the UK and France the participation fell in the 2nd round, which the authors attributed to a greater publicity in the first round when the piloting was launched. In other Spanish programmes, the participation rate was also greater than in ours^{21,22}. In Hospitalet de Llobregat participation in the first round was only 17.2% but has increased progressively until 35.9% in the fifth round. Despite this poor participation, never reaching the standard of >45%⁹, it is noteworthy that the **rescreening rate** was outstanding (88.6% in the fifth round), which could suggest that participants are highly satisfied and accept the screening programme. Albeit participation rate when FIT was used was higher than with gFOBT (36.3% vs 30.2%), the rise was within the expected limits.

Like the vast majority of programmes, participation was higher among women than men. This sex gap in participation rates widened over time, being in the final round 37.7% and 33.9% respectively ($p < 0.001$).

As expected, the elderly were more likely to accept screening than younger population, except in the first round, and as in the case of sex, the difference increased along rounds.

We believe that the low participation rate reflects a lack of information of the complete screening process. Massive diffusion campaigns are needed to inform the general population about the high frequency of CRC in our setting, its primary risk factors and prevention measures, and the risks and benefits of taking part in screening programmes. The low participation could also be due to the high percentage of people with no education or primary education, comparing with Barcelona (the biggest Catalonian city), which has better participation rates but also lower illiteracy rates^{12,23}. Finally, another point to consider for increasing participation rates is the migrant population living in the territory. Creating multilingual materials could be an additional strategy in areas with high migration rates.

FIT has many advantages with respect to gFOBT. Only one stool sample is necessary, no dietary restrictions are needed, the method for collecting is easier and less disgusting, it is possible to establish the most appropriate threshold level and, it has better sensitivity for detecting neoplasia^{24–27}. On the other hand, the warm climate and the haemoglobin degradation over time may influence the FIT outcome, which would make it necessary to refrigerate the stool sample once it has been collected^{28,29}.

The main reason for coding an **inconclusive** result for gFOBT and FIT was an improper performance of the test and the lack of the date of faeces collection, respectively. Our programme takes into account the date of collection of faeces due to the established relation with the higher degradation of haemoglobin with time^{28,29}. So if a stool sample was collected more than fourteen days before its analysis and the result was negative, a new FOBT was required.

Positivity rate was the expected: higher positivity among men than in women and in the older group compared to the youngest. Positive rates with FIT were more than 7 times higher than gFOBT. Our results are in consonance with those published in the literature from screening programmes^{16,30} using the same FIT. Nevertheless, despite the forecast for the increase of diagnostic colonoscopies required by FIT, we were not able to carry them out within the appropriate time interval.

Colonoscopy **compliance** is a key indicator to consider when evaluating the effectiveness of the programme. In the first two rounds, despite acceptance being within the acceptable standard, it did not reach 90% as in following rounds. This might be due to the monitoring of people who had to undergo a colonoscopy done by the technical office. An average of 3 phone calls was made as a reminder of the appointment for the colonoscopy and the need of previous preparation.

More than 90% of colonoscopies reached the caecum. **Caecal intubation** is associated with sedation, since the participant's welfare makes it possible to have more often an entire exploration and bowel preparation³¹. The

Tested	gFOBT									gFOBT + FIT						FIT					
	First			Subsequent			Overall			Subsequent			First			Subsequent			Overall		
	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR
Male	13,261			13,238			26,499			7,797			3,959			352			4,311		
Female	15,940			16,275			32,215			10,223			4,793			482			5,275		
	29,201			29,513			58,714			18,020			8,752			834			9,586		
Positive FOBT & Diagnostic Endoscopy	n			n			n			n			n			n			n		
Male	278			113			391			508			316			16			332		
Female	233			94			327			368			196			14			210		
	511			207			718			876			512			30			542		
Endoscopy Result	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR	n	PPV	DR
Male																					
Normal & polyps	120	43.2%	9.0%	36	31.9%	2.7%	156	39.9%	5.9%	119	23.4%	15.3%	76	24.1%	19.2%	7	43.8%	19.9%	83	25.0%	19.3%
Low Risk Adenomas	16	5.8%	1.2%	9	8.0%	0.7%	25	6.4%	0.9%	86	16.9%	11.0%	49	15.5%	12.4%	4	25.0%	11.4%	53	16.0%	12.3%
High Risk Adenomas	111	39.9%	8.4%	47	41.6%	3.6%	158	40.4%	6.0%	273	53.7%	35.0%	166	52.5%	41.9%	5	31.3%	14.2%	171	51.5%	39.7%
Cancer	31	11.2%	2.3%	21	18.6%	1.6%	52	13.3%	2.0%	30	5.9%	3.8%	25	7.9%	6.3%	0	0.0%	0.0%	25	7.5%	5.8%
Advanced Neoplasm	142	51.1%	10.7%	68	60.2%	5.1%	210	53.7%	7.9%	303	59.6%	38.9%	191	60.4%	48.2%	5	31.3%	14.2%	196	59.0%	45.5%
Female																					
Normal	149	63.9%	9.3%	64	68.1%	3.9%	213	65.1%	6.6%	181	49.2%	17.7%	100	51.0%	20.9%	7	50.0%	14.5%	107	51.0%	20.3%
Low Risk Adenomas	17	7.3%	1.1%	6	6.4%	0.4%	23	7.0%	0.7%	41	11.1%	4.0%	23	11.7%	4.8%	6	42.9%	12.4%	29	13.8%	5.5%
High Risk Adenomas	50	21.5%	3.1%	17	18.1%	1.0%	67	20.5%	2.1%	124	33.7%	12.1%	67	34.2%	14.0%	1	7.1%	2.1%	68	32.4%	12.9%
Cancer	17	7.3%	1.1%	7	7.4%	0.4%	24	7.3%	0.7%	22	6.0%	2.2%	6	3.1%	1.3%	0	0.0%	0.0%	6	2.9%	1.1%
Advanced Neoplasm	67	28.8%	4.2%	24	25.5%	1.5%	91	27.8%	2.8%	146	39.7%	14.3%	73	37.2%	15.2%	1	7.1%	2.1%	74	35.2%	14.0%

Table 4. Comparisons of Positive Predictive Values and Detection Rates according to the test used during the screening period. Tested: each person is counted once for each test performed. PPV: Positive Predictive Value; DR: Detection Rate → Endoscopy result/Screened population.

need for completeness is based on the finding that an important number of CRC (near 30%) are located in the proximal colon. Caecal intubation rate is affected by a number of factors including bowel cleansing. Our adequate bowel cleansing rate was one of the highest reported in a screening programme^{32–34}. We probably obtained this excellent result due to the extensive work done by the administrative staff who widely explained the whole process for a good bowel-cleansing and made a telephone reminder some days previous to the colonoscopy appointment. Inadequate bowel preparation not only limits the visibility of the mucosa and prolongs caecal intubation and withdrawal time, but it also leads to a shorter interval for the next exam. Nevertheless, the quality of bowel cleansing is a subjective measure and efforts to increase reproducibility and validity are needed³⁵.

Complication rates should be interpreted carefully. The perforation rate considering the small number of colonoscopies performed, can largely vary from round to round and it is not considered a stable indicator. According to the European Guideline⁹, major complications (perforation and bleeding) occur in 0–3 per 1,000 colonoscopies in a high-quality CRC screening programme using colonoscopy as a primary screening test. On the other hand the standard regarding major complications in people attending FOBT screening (as occurs in our programme) is 5–16 per 1,000 subjects undergoing colonoscopy. In that case the complication rate is higher because the colonoscopy is performed in individuals with a positive FOBT (screening test), which makes it more probable that they will have a neoplastic lesion and consequently more likely to have a complication derived from its removal.

Complication rate might be underestimated. We believe it is necessary to establish a system to detect complications after the patient has left the endoscopy department. Screening programmes are working to try to get as much information as possible, including minor complications that may arise before, during or after the colonoscopy.

The PPV improved with rounds, being clearly better in first than subsequent screenings. This indicator is closely linked to the false positive rate. False positive tests lead to discomfort, costs and risks from additional diagnostic and therapeutic procedures. So it is important to identify factors associated with false-positive results. In our previous work we found that the risk of a false positive result increased with successive screening participation (OR = 1.72; 95% CI: 1.20–2.46)³⁶. Potential interference of drug intake such as antiplatelet and anticoagulation therapy and non-steroidal anti-inflammatory drugs has been reported, as well as the presence of haemorrhoids with even contradictory results^{37–40}.

Consistent with previous results^{26,41–44}, FIT obtained much better detection rates than gFOBT. HRA detection rate never reached the standard value in any round with gFOBT. The introduction of FIT improved the detection rate, even among people who had previously participated with gFOBT.

Few programmes show the results according to first or subsequent screening. This is an important variable because the results vary depending on whether the individual participates for the first time or has been screened previously. Steele *et al.*⁴⁵ observed that repeated invitations have a positive effect on participation in both groups. They found acceptable neoplastic detection rates but, unlike our programme, they found worse cancer stage in incidence screenees.

Our programme, additionally, is one that has used both tests. The results of the group that participated with both tests can be useful for those programmes that are thinking to change its screening test from gFOBT to FIT and have information to the impact that it would suppose (especially the number of additional colonoscopies and detection rates).

Most cancers were diagnosed at an early stage, but this indicator did not reach the 70% target marked by the Catalan Advisory Group for Cancer Screening¹⁷. It is important to note that, in some CRC screening programmes, carcinomas *in situ* were included in the cancer group, which may increase the reported rates of early stage cancers. In our programme, carcinomas *in situ* were not considered cancers, but adenomas, with the consequent reduction in the reported rates of early stage cancer.

We consider that achieving a high detection rate for pre-neoplastic lesions is even more relevant than diagnosing early stage cancers. Detecting and removing preneoplastic lesions, stops the progression to cancer, therefore reduces the incidence of CRC and its associated mortality, increases survival and improves the quality of life.

Interval cancers should be recorded as a part of the screening process. The HRA detection rate has emerged as a potential measure of colonoscopy performance quality that correlates with interval cancer⁴⁶. Interval cancer is a difficult indicator to measure, because of the need for adequate follow-up and a link between endoscopy and pathology reports, or cancer registry databases (which are unavailable in many countries as in our region)^{35,47}.

The unknown completeness and accuracy of the central registry of insured could be a limitation. Nevertheless this registry was only used to get the target population and therefore, it was only involved in the coverage indicator. All other indicators were obtained from the specific colorectal cancer screening data base, which underwent to constant quality controls by the technical office.

Besides enhancing the results of the worst indicators, it is essential to maintain at good degree those with an acceptable result. The European guide is a first step for having quality standards of CRC screening programmes and allows comparisons between programmes or within the same programme across time, based on the same criteria. The availability of these standards substantially improves data comparisons and the exchange of experience between screening programmes in Europe and elsewhere. Nevertheless, further editions should incorporate new indicators such as those related with the adverse effects of the screening process as well as related costs.

In conclusion, the programme has identified as a priority to improve participation and to reduce the time between a positive FOBT result and the colonoscopy. Our results might point out the need to enhance awareness of screening among men (who have the lowest participation rate but the highest detection rates) and people who are screened for the first time and overcome participation barriers⁴⁸.

It is also essential to carefully plan the agendas of colonoscopies needed to achieve the activity within the proper interval. The extension of the programme throughout Catalonia will be a reality soon and we must be prepared.

References

1. Arbin, M. *et al.* European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *B.M. J* 327, 289–290 (2003).
2. Felix Burda Foundation. *Europe against colorectal cancer*. Declaration of Brussels, 9 may 2007. Available at: <http://www.future-health-2007.com>. (Accessed: December 2014).
3. Von Karsa, L. *et al.* *Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening*. (International Agency for Research of Cancer, European Communities, 2008).
4. Hewitson, P., Glasziou, P., Watson, E., Towler, B. & Irwig, L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 1541–1549 (2008).
5. Benson, V. S. *et al.* Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int. J. Cancer.* 122, 1357–1367 (2008).
6. Rabeneck, L. *et al.* Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can. J. Gastroenterol.* 26, 131–147 (2012).
7. Barrett, B. & McKenna, P. Communicating benefits and risks of screening for prostate, colon, and breast cancer. *Fam. Med.* 43, 248–253 (2011).
8. Dreier, M. *et al.* Communicating the benefits and harms of colorectal cancer screening needed for an informed choice: a systematic evaluation of leaflets and booklets. *PLoS. One.* 9, e107575 (2014).
9. Segnan, N. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. 1st ed. (eds. Patrick, J. & von Karsa, L.) (European Commission, Publications Office of the European Union, 2010).
10. Ascunço, N. *et al.* Cancer Screening in Spain. *Ann. Oncol.* 21, iii43–iii51 (2010).
11. Cancer Screening Programmes Network. *Situation of Colorectal Cancer Screening programmes in Spain*. Available at: <http://www.cribadocancer.org>. (Accessed: 24th October 2015).
12. Peris, M. *et al.* Lessons learnt from a population-based pilot program for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J. Med. Screen.* 14, 81–86 (2007).
13. Statistical Institute of Catalonia. *Idescat*. Available at: www.idescat.cat. (Accessed: 20th January 20, 2015).
14. Catalan Health Service. *Central Registry of Insured*. Available at: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/registres-cataleg/registres/centre-assegurats/> (Accessed: 29th October 2015).
15. Jass, J. R. *Histological typing of intestinal tumors 2nd edn* (ed. Sobin, L. H.) (Springer-Verlag, 1989).
16. Sobin, L. H. *TNM classification of malignant tumours 6th edn*. (ed. Wittekind, Ch.) (International Union Against Cancer, 2002).
17. Grup de treball sobre cribratge de càncer de còlon i recte. *Proposta de criteris generals d'organització i funcionament del programa de detecció precoc de càncer de còlon i recte de Catalunya 1st edn* (Comissió Assesora de Cribratge de Càncer, 2010).
18. Moss, S. M. *et al.* Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. *Gut.* 61, 101–107 (2012).

19. Steele, R. J. C. *et al.* Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut*. **58**, 530–535. (2009).
20. Faivre, J. *et al.* Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. **80**, 1674–1680 (2004).
21. Málaga, A. *et al.* Programme of screening for colorectal cancer in the Valencia community, Spain: results of the first round (2005–2008). *Rev. Esp. Salud Pública*. **84**, 731–743 (2010).
22. Portillo, I. *et al.* Main results of the colorectal cancer screening program in the Basque Country (Spain). *Gac. Sanit.* **27**, 358–361 (2013).
23. Burón, A. *et al.* Colorectal Cancer Early Screening Program of Barcelona: Indicators of the first round of a program with participation of community pharmacies. *Med. Clin.* **7753**, 412–416 (2014).
24. Guittet, L., Bailly, L., Bouvier, V. & Launoy, G. Indirect comparison of two quantitative immunochemical faecal occult blood tests in a population with average colorectal cancer risk. *J. Med. Screen.* **18**, 76–81 (2011).
25. Levi, Z. *et al.* 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*. **128**, 2415–2424 (2011).
26. Berchi, C., Guittet, L., Bouvier, V. & Launoy, G. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. **26**, 48–53 (2010).
27. Guittet, L. *et al.* Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20**, 1492–1501 (2011).
28. van Roon, A. H. *et al.* Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 99–107 (2012).
29. Grazzini, G. *et al.* Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. **59**, 1511–1515 (2010).
30. Grazzini, G. *et al.* Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur. J. Cancer Prev.* **13**, 19–26 (2004).
31. Rex, D. K. *et al.* Quality indicators for colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 873–885 (2006).
32. Binefa, G. *et al.* Colonoscopy quality assessment in a mass population screening program based on fecal occult blood test. *Rev. Esp. Enf. Dig.* **105**, 400–408 (2013).
33. Lee, T. J. W. *et al.* Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut*. **61**, 1050–1057 (2012).
34. Morán, S. *et al.* Colonoscopy quality assessment. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **101**, 107–112 (2009).
35. Lieberman, D. *et al.* Standardized colonoscopy reporting and data system (CO-RADS): Report of Quality Assurance Task Force Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointestinal Endoscopy*. **65**, 757–766 (2007).
36. Garcia, M. *et al.* False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000–2010. *J. Med. Screen.* **19**, 77–82 (2012).
37. van Turenhout, S. T. *et al.* Hemorrhoids detected at colonoscopy: an infrequent cause of false-positive fecal immunochemical test results. *Gastrointest. Endosc.* **76**, 136–143 (2012).
38. Kahi, C. J. & Imperiale, T. F. Do aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause false-positive fecal occult blood test results? A prospective study in a cohort of veterans. *Am. J. Med.* **117**, 837–841 (2004).
39. Levi, Z. *et al.* Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am. J. Gastroenterol.* **104**, 933–938 (2009).
40. Sawhney, M. S., McDougall, H., Nelson, D. B. & Bond, J. H. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* **55**, 1637–1642 (2010).
41. Park, D. I. *et al.* Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 2017–2025 (2010).
42. Hol, L. *et al.* Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. **59**, 62–68 (2010).
43. 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.* **105**, 682–690 (2010).
44. Guittet, L. *et al.* Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. **56**, 210–214 (2007).
45. Steele, R. J. *et al.* Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing: analysis of prevalence and incidence screening. *B.M.J.* **341**, e5531 (2010).
46. Kaminski, M. F. *et al.* Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1795–1803 (2010).
47. Bressler, B. *et al.* Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. **132**, 96–102 (2007).
48. Garcia, M. *et al.* Factors associated with initial participation in a population-based screening for colorectal cancer in Catalonia, Spain: a mixed-methods study. *Prev. Med.* **52**, 265–267 (2011).

Acknowledgements

This study was partially cofunded by the Carlos III Health Institute and the European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe (RTICC RD12/0036/0053 and PI12/00992) and by the Department of Universities and Research (2014SGR647), Government of Catalonia.

Author Contributions

G.B. and M.G. conceived and designed the study. F.R., N.G. and L.B. helped in the acquisition of data. N.M. performed the analysis with the supervision of G.B. All listed authors contributed to the discussion of the results, wording the manuscript and reviewing the final version of the paper.

Additional Information

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

How to cite this article: Binefa, G. *et al.* Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000–2012). *Sci. Rep.* **6**, 19532; doi: 10.1038/srep19532 (2016).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

5. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS ARTICLES

Els resultats derivats d'aquesta tesi indiquen que el Programa de cribratge de càncer colorectal de l'Hospitalet, amb els anys ha anat millorant i ha assolit l'estàndard de la majoria d'indicadors clau.

5.1. Participació

Un dels principals indicadors del programa és la participació. L'objectiu final del programa de cribratge és disminuir l'impacte del CCR, detectant-lo de manera precoç; per tant, quanta més població participi major serà el benefici.

5.1.1. Càlcul i obtenció de dades

La participació s'obté de dividir la població elegible (aquella a qui realment hem de convidar) entre els que realitzen el test amb un resultat concloent. Per tal d'assegurar que la població elegible (numerador) sigui l'adequada, és bàsic que la base de dades del programa estigui al dia i s'actualitzi constantment amb les diferents fonts d'informació disponibles (registres de mortalitat, de càncer, empadronaments) i treure a les persones que compleixin amb alguns dels criteris d'exclusió. En aquest sentit, els criteris d'exclusió més importants, ja no només pel tema del càlcul dels indicadors sinó perquè donen molt mala imatge al programa podent generar reclamacions, són les defuncions i els diagnòstics de CCR. Idealment hauríem de tenir les dades de manera sistemàtica però això no és així; el Registre de mortalitat de Catalunya va amb un retard de 2 anys i actualment no disposem d'un registre de Càncer de Catalunya. Pel que fa al moviment de la població amb continus canvis de domicili, tampoc disposem de les dades actualitzades immediatament; ens molts casos és el mateix usuari qui ens notifica el canvi; en d'altres, no ho arribem a saber i això afecta al càlcul dels indicadors (dons podem estar comptabilitzant no participants quan realment no són població elegible). Per poder superar aquestes dificultats, el que fem és treballar amb els tots aquells sistemes d'informació o registres propis i hospitalaris de tots els centres que col·laboren amb nosaltres. D'aquesta manera tenim amb una periodicitat variable (setmanal/mensual/trimestral), els casos de CCR presentats en el comitès, la llista de pacients morts en els centres i les anatomies patològiques rebudes amb un diagnòstic confirmat d'adenocarcinoma. Una assignatura pendent és poder obtenir informació fidedigne de diagnòstics previs d'adenomes i de colonoscòpies realitzades en els anys anteriors. Hi ha població diana que no hauria d'haver participat en una ronda per tenir una colonoscòpia recent o que s'hauria d'haver exclòs definitivament per tenir ja un diagnòstic d'adenoma de grau mig o avançat. En aquests casos, a diferència dels *èxitus* o diagnòstics de CCR, són moltes variables que s'han de valorar per poder decidir si es tracta d'una exclusió temporal o definitiva o bé per poder donar una correcta recomanació de seguiment. En relació als canvis d'adreces o adreces incorrectes, col·laborem molt estretament amb les empreses que ens distribueixen les cartes; paral·lelament estem treballant per poder obtenir les dades actualitzades de l'RCA de manera immediata.

5.1.2. Resultats globals, per sexe i grups d'edat

El valor estàndard de participació a nivell Europeu s'estableix en un mínim del 45%¹³⁰. En la primera ronda del Programa de l'Hospitalet de Llobregat la participació va ser només del 17,2%, però va anar augmentant progressivament fins el 35,9% a la cinquena ronda. La nostra taxa de participació en la 1^a ronda, és una de les més baixes del programes Europeus²³²⁻²³⁹ i

dels actualment implementats a Espanya²⁴⁰⁻²⁴². El nostre programa es va iniciar com a prova pilot sent el primer de tot el territori espanyol; l'experiència aportada dels resultats d'aquest pilot van servir per no cometre certs errors d'organització i gestió, tant a nosaltres en les successives rondes com en la resta de programes que s'han anat implementant al territori.

Malgrat la participació no ha assolit el valor estàndard, cal remarcar que ha anat augmentant amb el temps, a diferència d'altres programes. El programa de Regne Unit va patir una disminució en la participació de la 2^a ronda, la qual els responsables l'atribueixen a que no es va fer tanta publicitat com en la 1a, on es va fer una ampla campanya informant de la implementació d'un nou programa de cribratge²³⁵. Sorprenentment, a França el programa ha experimentat una disminució de la participació en cada ronda des del seu inici²³².

La participació sempre ha estat superior entre les dones que en els homes, fet que es reproduïx en la majoria de programes de cribratge de CCR²³²⁻²³⁹; al contrari del programa de Regne Unit on la diferència en la participació entre homes i dones cada vegada ha estat més petita, en el nostre cas la diferència s'ha anat ampliant passant de 1,4 punts percentuals en la 1^a ronda (16,5% i 17,9%) a 4,8 en la última (33,9% i 38,7%; $p < 0,001$). Aquesta diferència de participació, a més tenint en compte la major taxa de detecció de neoplàsia en homes, ens ha de fer pensar en dissenyar campanyes de sensibilització i estratègies de prevenció, probablement diferenciades per sexe.

Important remarcar que la immensa majoria (>85%) dels que han participat en una ronda, ho han fet també en la ronda prèvia (adherència). En canvi, trobem participacions molt baixes entre els englobats dins del cribratge inicial, amb pitjors valors entre els que han estat convidats anteriorment dels que ho han estat per primer cop. De nou pensar en accions específiques per aquesta població que no ens participa és primordial. L'any 2012 vàrem realitzar un estudi en el qual s'enviava el TSOE per correu postal al domicili dels usuaris que no havien participat en la ronda prèvia (resultats no publicats però presentats al congrés de la SEE, **Annex 8**). S'adjuntava un sobre franquejat per tal que, en el cas de no participar ens fessin arribar de nou el TSOE a l'oficina tècnica per poder-lo utilitzar. Es va demostrar que l'estratègia era efectiva ja que la participació va augmentar de manera estadísticament significativa però en el nostre cas no va ser eficient: els kits no recuperats dels no participants van suposar una pèrdua econòmica important. Aquesta estratègia és la que utilitza el programa del País Basc, amb uns resultats immillorables ja que tenen una participació propera al 65%²⁴².

En relació a l'edat, excepte en la 1^a ronda on la participació va ser major en el grup de 50-59 anys respecte al de 60-69 anys (18,5% vs 16,1%), en la resta de rondes la participació es va mantenir més alta entre les persones més grans (60-69), amb una diferència cada vegada més important, reflectint un possible efecte de l'alt grau d'adherència de la població.

5.1.3. Barreres i facilitadors

La taxa de participació ve determinada per molts factors, alguns depenent de la població (coneixements generals sobre la malaltia, experiències prèvies amb la sanitat, demogràfics, socioeconòmics, religiosos), altres dels circuit establerts dins del programa (quantes cartes s'envien, qui les envia, com obté el test l'usuari) o del tipus de test a utilitzar com a prova de cribratge. Identificar cadascun d'aquests factors ajudaria a poder establir accions concretes per

superar les barreres o consolidar els facilitadors. Molts dels estudis realitzats coincideixen en que els factors socioeconòmics actuen principalment com a potencials barreres^{231,243}. A l'igual que en altres programes de cribratge, existeix un gradient en la participació segons l'estatus socioeconòmic, de manera que els dels estatus més baixos participen menys. A Anglaterra, la participació en les classes més deficitàries es situa en el 35% i en els estatus menys necessitats en el 60%²⁴⁴.

A l'Hospitalet de Llobregat, el 26,9% de la població diana no sap llegir o escriure o no té estudis, la qual cosa podria estar jugant un paper en la participació del programa de cribratge de CCR. Aquest percentatge és superior al que hi ha a la ciutat de Barcelona (12,0%) la qual presenta major participació²⁴⁵.

Un altre punt a tenir en compte és la població migrant no espanyola que viu al territori (16,5% a l'Hospitalet i 14,2% a Barcelona, l'any 2015). Intentar disminuir l'impacte de certes barreres és prioritari i s'han d'adaptar les estratègies al perfil de la població²⁴⁶. A l'Hospitalet col·laborem amb diferents entitats que es dediquen a contactar amb col·lectius minoritaris i estem treballant per tal de crear materials multilingües. Calen campanyes massives de difusió per informar a la població general autòctona i estrangera sobre l'alta freqüència de CCR en el nostre entorn, dels seus principals factors de risc i mesures de prevenció, i els riscos i beneficis de participar en el programa de cribratge.

Altres estudis han demostrat que els programes de cribratge on hi ha una major implicació dels professionals de l'atenció primària, obtenen millors resultats de participació. A més, la possibilitat de poder implementar alertes en l'historial clínic electrònic augmenta encara més aquests resultats²⁴⁷. No obstant, la incorporació de les oficines de farmàcia en alguns programes també ha demostrat una millora en els indicadors²⁴¹. El nostre programa ha sofert canvis importants en el circuit (**Taula 8**), tant pel que fa al lliurament del test com a la seva devolució, tots ells amb l'objectiu de millorar l'accessibilitat a la prova de cribratge i consegüentment millorar la participació.

Taula 8. Circuit de lliurament i devolució del test de sang oculta en femta				
	RONDA	TIPUS DE TEST	LLIURAMENT	DEVOLUCIÓ
RONDES INCLOSES EN LA TESI	1ª RONDA	gTSOF	Correu postal	ABS
	2ª RONDA	gTSOF	Correu postal	ABS
	3ª RONDA	gTSOF	Correu postal	Correu postal (sobre franquejat facilitat pel programa)
	4ª RONDA	gTSOF 10 ABS	Correu postal	Correu postal (sobre franquejat facilitat pel programa)
			Correu postal	Farmàcies
	5ª RONDA	FIT	Correu postal	ABS
	6ª RONDA	FIT	Farmàcies	Farmàcies
7ª RONDA	FIT	Farmàcies	Farmàcies	

gTSOF: test de sang oculta en femta guaiac; FIT: test de sang oculta en femta immunològic; ABS: àrea bàsica de salut

Font: elaboració pròpia.

5.2. Test de sang oculta en femta

5.2.1. Participació

La incorporació del FIT com a prova de cribratge ha suposat un increment molt significatiu de la taxa de detecció de neoplàsia avançada, com veurem més endavant) però també una millora en la participació i en tot el que implica el processament de les mostres. La taxa de participació amb el FIT ha estat major que amb el gTSOF (36,3% davant 30,2%). No obstant, l'augment de participació observat no s'ha d'atribuir únicament al test, ja que en la mateixa època en la que es va començar a utilitzar, també es va canviar el circuit del programa, i es van realitzar campanyes de difusió importants en els mitjans de comunicació locals.

5.2.2. Tests no analitzables

A part de la participació, el FIT ha fet millorar altres indicadors com són els test no analitzables (per mala execució o per qüestions tècniques) i l'abandonament de la població a meitat de procés. El gTSOF requeria de 3 mostres de femta de dies diferents i en el cas d'un resultat positiu dèbil s'havia de repetir amb una restricció dietètica. Segons el resultat, podien haver de tornar-lo a repetir una tercera vegada. Tot aquest procés, sovint feia que els usuaris es cansessin i acabessin per no participar. El fet de que amb el FIT sigui necessari la recollida de d'una única mostra de femta, que no requereixi de restriccions dietètiques ni farmacològiques i que el mètode per a la recollida sigui més fàcil i menys desagradable, ha jugat un paper en l'acceptació per part de la població^{248,249}. Això lligat a que és possible determinar el punt de tall més apropiat segons les necessitats i a la seva major sensibilitat per detectar neoplàsia, ha fet que es converteixi en un dels test més utilitzats en els programes de cribratge²⁵⁰⁻²⁵². Una de les desavantatges que podríem atribuir-li al FIT, és que el seu resultat es pot veure influït per un clima càlid i per la degradació de l'hemoglobina amb el temps; això fa que per assegurar un bon resultat, sigui necessari refrigerar la mostra de femta una vegada hagi estat recollida^{168,253-256}. Grazzini *et al.*¹⁶⁸ en el seu estudi realitzat a Florència han demostrat que la probabilitat d'un diagnòstic de neoplàsia és més elevat a l'hivern que a l'estiu.

Aquest fet ens va fer modificar el circuit de recollida de TSOF a partir de la 6a ronda, incorporant les oficines de farmàcia com a agents claus del procés. A través de les distribuïdores farmacèutiques, cada oficina de farmàcia fa arribar diàriament tots els TSOF al laboratori de l'ICO, mantenint en tot moment les mostres refrigerades.

En l'estudi que varem realitzar en col·laboració amb el Servei de Farmàcia de l'ICO, es va observar que l'Hb es manté més estable del que a priori es pensava i la seva degradació té lloc de manera important entre el 14è i 21è dia a temperatura elevada, mantenint l'estabilitat a 4°C (temperatura de nevera)²⁵⁷. No obstant aquests resultats, el protocol del programa estableix repetir el TSOF si la mostra ha estat recollida fa més de 14 dies i el resultat és negatiu (<100 ng/mL).

5.2.3. Positivitat

En consonància amb altres resultats publicats, la taxa de positivitat amb el FIT ha estat superior que la del gTSOF (en el nostre cas de fins a 7 vegades), major entre el homes i en les

persones de més edat¹⁷². El canvi de test va suposar un increment molt significatiu del número de colonoscòpies, la qual cosa va comportar una sobrecàrrega de les agendes que no es va establir fins passats uns mesos. A l'inici només el 36,4% de les colonoscòpies es van poder realitzar dins del 60 primers dies des del resultat positiu del test, assolint el 61,7% al final de la 5a ronda. Aquest resultat, lluny encara de l'estàndard, s'ha tingut en especial consideració a l'hora de realitzar el pla d'extensió del programa per tal de poder donar resposta al gran volum d'exploracions en cadascuna de les unitats d'endoscòpia.

5.2.4. Taxes de detecció

Les taxes de detecció de neoplàsia han estat clarament superiors amb el FIT que amb el gTSOF. Aquests resultats concorden amb els publicats a la literatura²⁵⁸⁻²⁶⁰. Tant en el cas del FIT com del gTSOF les taxes han estat més altes en el cribratge inicial que en el successiu, però el FIT ha assolit millors valors, destacant les taxes de detecció d'adenomes avançats en homes en cribratge inicial (41,9‰).

La clara diferència a favor d'una major taxa de detecció d'adenomes avançats, en comparació amb la taxa de detecció de càncer, demostra l'efectivitat del programa. L'interès del cribratge radica sobretot en detectar lesions precancerígenes (adenomes) per evitar així la progressió i aparició del càncer.

El fet de tenir el valor quantitatiu del FIT fa possible avaluar la relació entre el resultat i el grau de severitat de la neoplàsia detectada. Com s'ha vist en el nostre treball, al igual que en altres estudis²⁶¹⁻²⁶³, existeix una clara associació positiva, de manera que la màxima concentració d'Hb en femta es troba en les lesions neoplàsiques més avançades (càncers) i la concentració menor en les lesions neoplàsiques menys avançades (ABR). Aquesta observació, en casos de sobresaturació de les unitats d'endoscòpia, podria ser útil per prioritzar la programació de les colonoscòpies acord al resultat del FIT. A més, tenir el resultat quantitatiu permet poder ajustar el punt de tall segons diferents escenaris.

5.2.5. Falsos positius i falsos negatius

No obstant els bons resultats del FIT, hem de comentar que encara hi ha molt camí per recórrer per tal de millorar la seva validesa. Els resultats falsos positius i falsos negatius poden comportar greus conseqüències. Un resultat fals positiu condueix a realitzar proves innecessàries amb l'ús dels recursos pertinents i per tant increment dels costos associats, i pot portar l'aparició d'angoixa i malestar per part de l'usuari i risc de patir alguna complicació. D'altra banda, un resultat fals negatiu comporta una falsa tranquil·litat i pot fer que hi hagi un retard diagnòstic en el cas de tenir alguna neoplàsia.

En un dels nostres treballs previs, no inclòs en aquesta tesi, vàrem trobar que el percentatge de falsos positius era molt elevat, gairebé assolint el 50%¹⁷⁸, major entre les dones (contràriament al que van trobar en l'estudi realitzat en el programa pilot holandès²⁶⁴) i amb un risc incrementat al participar en rondes successives. Val a dir que aquests resultats corresponen al període 2000-2010 on majoritàriament s'utilitzava el gTSOF, amb reconegudes interferències alimentàries i farmacològiques. Amb el FIT també s'han descrit interferències, especialment amb l'AAS i AINEs, tot i que amb resultats contradictoris^{265,266}. Fins que no hi hagi

una clara evidència al respecte no es podrà prendre cap decisió de si parar de prendre certs medicaments uns dies previs a la recollida de la mostra de femta. Altres factors que s'han associat a un major risc d'un resultat fals positiu són la malaltia diverticular i les hemorroides¹⁷⁹.

Un resultat fals negatiu es dona quan existeix una lesió neoplàsica però el resultat del TSOE ha estat negatiu. Aquests casos són de gran interès perquè poden acabar desembocant en càncers d'interval (CI). En la nostra població participant amb FIT, hem trobat una proporció de falsos negatius del 15,6%²⁶⁷, valor relativament alt si el comparem amb altres estudis on la proporció no va superar el 8% però baix si ho comparem amb el resultat dels xinesos (66,9%)²⁶⁸ i coreans (58,0%)¹⁷⁹. S'han descrit diversos factors associats a un resultat fals negatiu, com ara tenir una edat avançada i el consum de tabac²⁶⁴. No obstant, a l'igual que en els falsos positius, existeixen resultats contradictoris sobre els factors associats a un resultat fals negatiu^{179,264,267,268}. S'haurà de considerar fer accions específiques a les persones amb més risc de tenir un resultat fals negatiu (com per exemple un seguiment més exhaustiu), però fins que no hi hagi més evidència no podrem actuar. Està pendent incorporar aquests indicadors de manera reglada en les Guies de qualitat.

5.3. Colonoscòpia

Malgrat la colonoscòpia se l'acaba realitzant una petita part de la nostra població diana (al voltant del 2-3%), juga un paper molt important en la qualitat del programa i satisfacció dels usuaris, ja que és on es poden produir les complicacions més greus de tot el procés de cribratge. A més, s'ha de considerar que dels resultats que obtinguem de la colonoscòpia dependran les recomanacions i seguiments posteriors, per tant és fonamental que es realitzin per experts i en les millors condicions. Un altre punt a tenir en compte, és que la colonoscòpia hauria de ser el pas final d'aquella població amb un TSOE positiu que no ha presentat cap dels criteris d'exclusió, però això no és així. Sovint en trobem casos que haurien d'haver-se identificat en els passos previs del procés de cribratge, que fan més probable que la colonoscòpia acabi sense complir els estàndards de qualitat. Es tracta, com hem dit anteriorment, de que es convidi a participar a la població elegible adequada.

5.3.1. Acceptació

El percentatge d'acceptació a la colonoscòpia és molt elevat, no només en el nostre programa (en alguna ronda gairebé del 99%), sinó en la majoria de programes espanyols. Creiem que aquest indicador reflexa el treball que es realitza des de les oficines tècniques i unitats d'endoscòpia de sensibilitzar a la població de la importància de fer-se la colonoscòpia i de la preparació que han de seguir per a una correcta valoració. La majoria de persones amb un resultat positiu al TSOE entenen la necessitat de fer-se la colonoscòpia. El criteri més freqüent per no fer-se la colonoscòpia obeeix generalment a un criteri mèdic; només en un petitíssim percentatge, es deu a la negativa del pacient. Sigui quin sigui el cas, es valora realitzar altres exploracions o bé, segons el cas, es convida de nou en rondes posteriors.

5.3.2. Preparació: neteja intestinal

Per poder realitzar una correcta exploració, és necessari que es compleixin una sèrie de requisits: 1) l'intestí ha d'estar completament net, sense restes fecals que puguin dificultar la visió de lesions petites o sèssils; 2) s'ha d'arribar a cec sense dificultat assegurant que no es deixa cap tram sense inspeccionar; 3) s'ha de fer polipectomia de totes les lesions que es visualitzin i recuperar el teixit pel seu posterior anàlisi anatomopatològic; i 4) no s'han de produir complicacions.

Tots aquests requisits estan estretament relacionats, ja que si la neteja no és adequada, probablement no es podrà realitzar intubació cecal i passaran desapercibudes lesions que podrien estar emmascarant una neoplàsia. D'aquí la importància d'explicar a l'usuari com fer la dieta prèvia i com prendre el preparat per a la neteja intestinal i que entengui les conseqüències d'anar mal preparat. Aquests punts s'explicaven clarament des de l'oficina tècnica en dos moments: el dia que es notificava el resultat positiu del TSOI i es donava cita per a la colonoscòpia i uns dies prèvies a la realització de l'exploració, on es recordava de nou tot el procés. Entremig, l'usuari anava al seu metge d'atenció primària a recollir el preparat, moment en que també se li explicava com procedir per a una adequada preparació intestinal. Actualment, aquesta tasques s'han concentrat i es realitzen des de cadascuna de les 11 unitats d'endoscòpia en una visita precolonoscòpia realitzada, en la majoria de casos, per una infermera. El preparat que majoritàriament es donava era el Casenglicol® (polietilenglicol) sense pauta fraccionada; en segon lloc, però amb molta menys freqüència, el Fosfosoda® (fosfat sòdic); avui en dia, la majoria d'unitats utilitzen preparats basats en polietilenglicol i amb dosi fraccionada, acord a que l'evidència científica ha demostrat millors resultats²⁶⁹⁻²⁷¹.

La qualitat de la neteja es recull en l'informe de la colonoscòpia seguint l'escala d'Aronchick (Excel·lent / Bona / Regular / Pobre / Insuficient). A partir d'aquesta informació, el programa de cribratge ho codifica en preparació Adequada (Excel·lent / Bona / Regular) o Inadequada (Pobre / Insuficient). En més del 90% dels casos la neteja ha estat adequada. En els casos inadequats s'ha procedit a realitzar una segona exploració. Només en casos excepcional s'ha hagut de fer una tercera exploració. L'informe de la colonoscòpia ha anat millorant amb els anys incloent la informació que des del Programa es requeria i sol·licitava per poder fer un anàlisi detallat dels indicadors de qualitat corresponents. Actualment la preparació és recull segon l'escala de Boston, la qual permet valorar la neteja intestinal segons tres trams (ascendent, transvers i descendent) amb una puntuació de 0 a 3 per cada tram. Es considera mala preparació, i per tant necessitat d'una nova exploració quan la puntuació és menor a 6 o alguns dels trams presenta un 0.

5.3.3. Intubació cecal

Superada la barrera de la neteja intestinal, en trobem en que l'endoscopista ha de tenir una experiència demostrada i complir els indicadors propis per formar part de l'equip de professionals del cribratge. Les colonoscòpies derivades del cribratge tenen unes característiques específiques que les fan diferents a les colonoscòpies assistencials. Les persones que participen en un programa de cribratge, són persones que es sotmeten a exploracions estant a priori sanes, sense símptomes ni signes de cap malaltia i per tant la seva experiència ha de ser el més satisfactòria possible. A més, el fet de venir d'un resultat positiu

del TSOE fa que tinguin una alta probabilitat de tenir pòlips, per tant és fonamental fer exploracions completes (intubació cecal) i extreure tots els pòlips que es visualitzin.

La necessitat de realitzar colonoscòpia completa (intubació cecal), està basada en que un 30% dels CCR es troben en colon proximal. Els nostres resultats mostren un percentatge molt alt d'intubació cecal (>95,6%). La Guia europea recomana incorporar imatges de suport per demostrar que s'ha assolit el cec. En el nostre cas, en la majoria de casos no disposàvem d'imatges i per tant, les dades per poder dir si la colonoscòpia ha estat o no completa, s'han obtingut únicament de l'informe escrit. En altres programes es realitza biòpsia del cec per demostrar que s'ha assolit aquest tram, però creiem que aquesta tècnica és excessiva perquè pot suposar un risc innecessari del procediment. Actualment les Unitats d'endoscòpia han anat incorporant imatges en els seus informes i està previst poder realitzar un model únic de colonoscòpia de cribratge i que sigui el que es pengi a la Història Clínica Compartida de Catalunya (HC3).

5.3.4. Taxes de detecció

Qualsevol lesió que es detecti en la colonoscòpia s'hauria de treure i recuperar per a la seva anàlisi, independentment de la mida. Se sap que els pòlips petits són els que més costa de recuperar, atès que és més fàcil que es perdin a través de la llum intestinal o entre les restes fecals. La Guia Europea no inclou cap estàndard al respecte però la Guia de pràctica clínica de qualitat en la colonoscòpia de cribratge sí, recomanant que es recuperin >95% dels pòlips >10 mm i >80% dels <10 mm. El nostre programa ha complert amb ambdós i és un dels pocs programes de cribratge de CCR que ha analitzat aquestes dades. No obstant, això no ens ha de fer baixar la guàrdia i hem de continuar insistint en que les colonoscòpies s'han de realitzar per professionals experts i amb habilitats tècniques suficients com per treure i recuperar pòlips minúsculs.

El endoscopistes es troben amb exploracions que requereixen d'un nombre elevat de polipectomies i en alguns casos de pòlips grans i situats en zones de dificultat. D'aquí la importància de que la colonoscòpia sigui efectuada per professionals amb experiència i perícia, per tal d'extreure totes les lesions i minimitzar les complicacions. Existeix una marcada variació en les taxes de detecció entre els endoscopistes. Diversos estudis suggereixen que alguns podrien deixar fins a la meitat dels adenomes sense diagnosticar^{131,132}. S'han proposat diferents estratègies per millorar les taxes de detecció i sembla que l'única que s'ha demostrat eficaç ha estat un temps de retirada >8 minuts^{272,273}. A major temps de retirada, majors són les taxes de detecció. El fet d'inspeccionar bé cadascun dels trams de l'intestí fa que es puguin identificar lesions que passarien desapercebudes si l'exploració es realitza en menys temps. Aquest punt és molt important ja que el fet de deixar lesions sense detectar està relacionada amb els CI. La taxa de detecció d'adenomes avançats es considera un indicador emergent de qualitat de la colonoscòpia correlacionat molt directament amb l'aparició de CI¹⁷⁷. La Guia Europea no especifica gaire sobre els CI i recomana un enfocament integral, ajustant per la incidència de CCR en la població de referència tenint en compte les variacions segons edat i sexe.

La manca de consistència en la definició de CI impossibilita fer comparacions significatives entre programes. Sanduleanu *et al.*²⁷⁴ han proposat estandarditzar la nomenclatura

relacionada amb els CI i han proposat la següent definició: "càncer colorectal diagnosticat després d'un test de cribratge o d'una exploració de seguiment i abans de la data de la següent exploració recomanada". Els CI són un indicador clau ja que determinen la sensibilitat dels programes de cribratge i per tant la seva qualitat. El seguiment dels CI és una part crucial de l'avaluació d'un programa de cribratge de CCR. Les possibles causes de l'aparició dels CI són: no visualització de lesions, polipectomies incompletes, ràpida progressió de nous pòlips, fracàs de la biòpsia per diagnosticar un CCR que estava present i l'incompliment de les recomanacions del seguiment^{275,276}. S'estima que la majoria de CI són deguts a la no visualització de les lesions o bé a una resecció incompleta^{277,278}.

Els programes que utilitzen el FIT presenten una menor proporció de CI que els que utilitzen gTSOF i en ambdós casos s'ha vist una major taxa de CI en el cribratge subseqüent respecte l'inicial²⁷⁹⁻²⁸³. S'han descrit diversos factors associats als CI. La majoria d'estudis han trobat taxes més altes de CI entre les dones i més freqüentment en el colon proximal i a més s'ha vist com es diagnostiquen en fases més avançades^{280,281,283-285}.

La taxa de detecció de CI és un indicador difícil d'obtenir atès que és necessari disposar dels seguiments i poder realitzar creuaments de les dades dels informes de les endoscòpies i resultats anatomopatològics amb els registres de càncer, els quals no estan disponibles en molts països o regions, com en el nostre cas. Disposar de manera periòdica i mínimament automatitzada dels CI és un dels aspectes a millorar en el nostre programa.

Els valors predictius positius (VPP) de neoplàsia han anat millorant ronda rere ronda. El percentatge de colonoscòpies sense lesió neoplàsica, el que correspondria a un resultat fals positiu del TSOF, ha anat disminuint a expenses d'augmentar el d'adenomes. Tot i que el VPP de neoplàsia avançada amb el gTSOF no era dolent, amb el FIT ha millorat, amb valors clarament superiors pels homes respecte les dones i en el cribrats inicials respecte al successius.

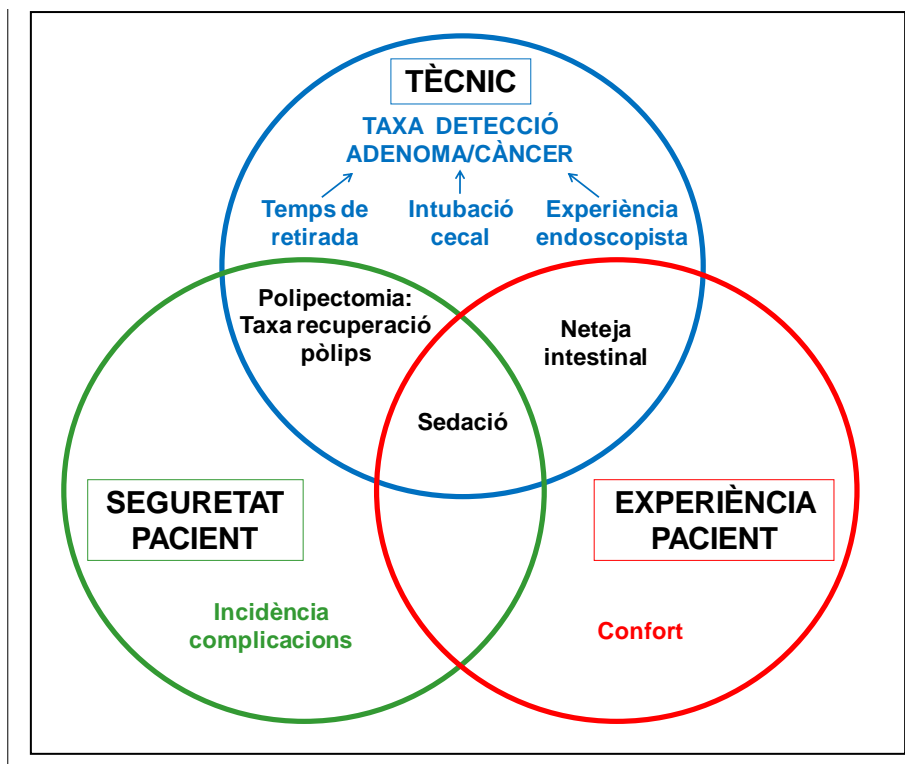
De tots el càncers detectats, la majoria han estat diagnosticats en estadis inicials (I i II), amb un percentatge major entre el grup de cribratge subseqüent respecte el cribratge inicial.

5.3.5. Complicacions

S'accepta que la taxa de complicacions majors (perforació i hemorràgia) sigui de fins el 3% quan la colonoscòpia s'utilitza com a test de cribratge. En canvi, en programes basats en el TSOF (com el nostre) on la colonoscòpia s'utilitza com a prova confirmatòria, les taxes permeses són entre el 5-16%. Això és així perquè les colonoscòpies confirmatòries es realitzen a persones que han obtingut un TSOF positiu, i per tant amb més probabilitat de que tinguin lesions neoplàsiques i de que puguin patir alguna complicació derivada de la polipectomia. Malgrat estem dins els valors acceptats, creiem que les taxes estan subestimades perquè no tenim un sistema automatitzat per detectar-les. És molt necessari establir alguna mena de sistema per detectar les complicacions, ja sigui fent creuaments periòdics amb el CMBD o realitzant una trucada telefònica als 30 dies de la colonoscòpia com ja s'ha demostrat ser eficaç anteriorment²⁸⁶.

Segons Lee *et al.*²⁸⁷, la qualitat de la colonoscòpia engloba tres grans dominis interrelacionats entre sí (**Figura 9**): el domini tècnic (depenent sobretot de les habilitats de l'endoscopista), el de la seguretat del pacient i el de l'experiència/satisfacció del pacient. Els indicadors incorporats a la Guia Europea es centren sobretot en el domini tècnic. Creiem que és important considerar la incorporació de nous indicadors que no s'havien contemplat, no només referents a la colonoscòpia sinó de tot el procés, i així tenir una visió més detallada i poder fer una avaluació completa.

Figura 9. Dominis de la qualitat de la colonoscòpia



Font: Adaptació de Gut 2012;61:1050-7.

5.3.6. Seguiment

La implementació del programa de cribatge de CCR comporta també assegurar que els seguiments es realitzen de manera adequada i dins els intervals recomanats. Gran part de les persones que tenen un resultat positiu al TSOE se'ls detecta un adenoma, de manera que requeriran d'un seguiment passat 1, 3 o 5 anys segons les característiques dels adenomes trobats. Tenint en compte que actualment s'està ampliant la cobertura del programa, les sol·licituds de colonoscòpia augmentaran de manera significativa, tant per les peticions derivades d'un TSOE positiu com pels seguiments necessaris de tots els diagnosticats amb adenomes. Si les colonoscòpies de seguiment no es realitzen seguint les recomanacions establertes en les guies de qualitat, podem tenir un important problema de saturació de les unitats d'endoscòpia.

Diversos estudis han demostrat que existeix un seguiment baix a les guies clíniques i que les colonoscòpies no es realitzen en els intervals recomanats²⁸⁸⁻²⁹¹. El nostre estudi, en concordança amb els anteriorment mencionats, ha obtingut una taxa molt baixa d'adequació a

les recomanacions de seguiment. Únicament el 25% de les colonoscòpies s'han realitzat dins els intervals indicats en la Guia Europea; com més avançada ha estat la lesió, major ha estat el grau d'adequació (pòlips hiperplàstics OR = 0,62; IC95% 0,14-2,77; adenoma baix risc OR = 3,50; IC95% 1,74-7,04; adenoma alto risc OR = 8,46; IC95% 5,13-13,95). De la mateixa manera que en altres estudis^{292,293}, els nostres resultats també han posat de manifest la manca de coneixements per part dels professionals d'aspectes rellevants de tot el procés de cribratge i una clara falta d'informació per part de la població general de la importància del CCR i de la seva prevenció, del funcionament del programa i dels possibles resultats que es poden obtenir.

Diversos estudis han demostrat que l'aparició de lesions metacròniques en el seguiment està relacionat amb certes característiques de la lesió principal de la colonoscòpia basal com són: mida >20mm, pòlips serrats i pòlips localitzats proximalment. La freqüència de lesions metacròniques oscil·la entre el 2,5% i 5,4% a l'any i tres anys respectivament quan el pòlip basal és >6mm, podent arribar al 4,7% i 22,9% quan el pòlip és >20mm²⁹⁴⁻²⁹⁶. En aquests casos s'hauria d'assegurar que el seguiment es realitza dins del primer any. És important homogeneïtzar criteris i conscienciar a tots els professionals de la importància de seguir les recomanacions establertes en les guies.

La realització de més colonoscòpies de les necessàries comporta un increment injustificat de la despesa sanitària, de les llistes d'espera i del risc de tenir alguna complicació. En canvi, la falta de seguiment, especialment en lesions avançades, pot suposar un pitjor diagnòstic i pronòstic.

Resumint, el Programa de Cribratge de Càncer Colorectal de l'Hospitalet de Llobregat ha assolit la majoria d'indicadors de qualitat identificant aquells punts de clara millora com la participació i l'automatització de certs processos que ens permetin millorar la qualitat de les dades del programa.

Des de l'any 2000, el nostre programa de cribratge ha sofert nombrosos canvis, tots ells amb la finalitat de fer el programa més accessible a la població, assegurar l'equitat i millorar la qualitat global del programa, obtenint un elevat grau de satisfacció, tant de la població diana al qual s'adreça com dels professionals que hi treballen. El model actual del programa de cribratge és multidisciplinari i multiinstitucional, on intervenen com a agents indispensables del procés les oficines de farmàcia, els professionals d'atenció primària, els especialistes de les unitats d'endoscòpia i els professionals de l'oficina tècnica, però a la vegada amb professionals dels Ajuntaments, tècnics territorials i entitats sense ànim de lucre.

Gràcies als projectes finançats i als premis rebuts (**Annexos 9 i 10**), hem pogut elaborar material de suport adreçat tant a professionals com a població general, amb l'objectiu de clarificar aspectes per nosaltres clau de tot el procés de cribratge de càncer colorectal (**Annexos 11 i 12**). Amb els anys esperem consolidar els bons resultats obtinguts fins al moment i assolir l'estàndard en tots els indicadors de qualitat, els actuals i els que s'incorporin en el futur.

6. CONCLUSIONS

- El test immunològic és clarament superior al guaiac, tant pel que fa a l'acceptabilitat com a taxes de detecció de neoplàsia colorectal. La taxa de detecció d'adenomes avançats i càncer ha estat 6,5 i 2,5 vegades superior amb el FIT que amb el gTSOF. Les taxes de detecció han estat més elevades en el cribratge inicial que en el successiu, amb ambdós tests.
- La concentració d'Hb fecal, s'associa amb la severitat de les lesions colorectal detectades mitjançant la colonoscòpia. La presència de displàsia d'alt grau, histologia vellosa, localització distal, i una mida ≥ 10 mm, són característiques associades amb un major nivell d'Hb fecal.
- Tots els indicadors de qualitat relacionats amb la colonoscòpia han assolit l'estàndard, excepte el temps d'espera entre el resultat positiu del TSOF i la realització de la colonoscòpia. Aquest fet respon a la sobrecàrrega de les agendes de la Unitat d'endoscòpia a l'introduir el FIT. Per tant, la màxima qualitat no s'ha assolit per temes de gestió/organització i no pas per manca de perícia o expertesa dels professionals gastroenteròlegs.
- En relació a les colonoscòpies de seguiment, existeix una baixa adequació a les recomanacions establertes en les guies, de manera que únicament el 25% s'han fet acord als intervals establerts. El seguiment ha estat més apropiat dins del grup de lesions avançades, mentre que les benignes han sofert, en general, més seguiments dels recomanats.
- El Programa de cribratge de càncer colorectal de l'Hospitalet de Llobregat ha assolit l'estàndard en la majoria d'indicadors de qualitat, però encara hi ha marge de millora. La participació global és l'indicador que en cap ronda ha arribat al valor indicat. Cal remarcar la baixa participació entre els homes i la població que ha estat convidada però no ha participat en la ronda anterior. D'altra banda, destacar l'elevat grau d'adherència dels que han participat prèviament.

7. IMPLICACIONS PER A LA SALUT PÚBLICA I LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

7.1. Implicacions per a la salut pública

Els resultats d'aquesta tesi han estat la base per elaborar el pla d'extensió del programa de cribratge de CCR al territori de referència de l'ICO. S'ha planificat la implementació difonent a tots els professionals implicats els resultats obtinguts dels principals indicadors de qualitat i posant especial èmfasis en el compliment dels mateixos. Un dels punts organitzatius més crítics és el poder assumir totes les colonoscòpies que es generaran del cribratge mateix però també de la vigilància de les lesions detectades. És per això que s'ha dissenyat l'extensió de manera que les unitats d'endoscòpia tinguin una activitat regular al llarg dels anys, sense sobrecarregar les agendes assistencials i preveient les exploracions que s'hauran de realitzar en uns anys conseqüència dels seguiments a les persones amb adenomes. Actualment, després de gairebé un any de l'inici de l'extensió, treballem amb 11 unitats endoscòpiques i, excepte casos puntuals, la majoria realitzen les colonoscòpies dins dels 30 primers dies.

L'extensió del programa a tota Catalunya ja és una realitat i s'espera una cobertura del programa del 100% a finals del 2017. A partir d'aquest moment i en pocs anys, la incidència del CCR i la mortalitat disminuiran, podent ser un dels territoris amb menor incidència a Europa. L'estalvi econòmic que suposarà el cribratge, pel fet de reduir els tractaments dels càncers en estadis avançats, hauria de repercutir en part en poder equipar a les oficines de cribratge i a les unitats endoscòpiques del personal necessari i dels equipaments més avançats per fer front a la càrrega de treball. A la vegada, l'augment d'activitat de colonoscòpies, hauria d'ajudar a poder organitzar tota l'activitat, prioritzant d'alguna manera les exploracions de dins i fora el programa de cribratge.

La relació que hem trobat entre el nivell d'Hb fecal del FIT i la neoplàsia colorectal podria ser utilitzat per oferir una atenció més personalitzada en l'estratificació del risc, determinar les estratègies de vigilància i realitzar una gestió més efectiva de les agendes de colonoscòpies. Les persones amb una colonoscòpia normal haurien de ser seguides segons els seus nivells basals d'Hb fecal (resultats del TSOE del cribratge), de manera que aquelles amb uns valors més alts haurien de tenir un seguiment més curt a les que tenen valors més baixos o indetectables; d'aquesta manera es podrien probablement evitar un cert nombre de CI.

Fins ara no disposàvem d'informació de programes de cribratge de càncer on ambdós sexes participessin alhora, ja que els més establerts (mama i cèrvix) s'adrecen únicament a dones. El programa de cribratge de CCR ens ha posat de manifest que homes i dones no ens comportem de la mateixa manera i ens movem per interessos diferents. Aquest fet, s'hauria d'estudiar amb profunditat i aprofitar per dissenyar estratègies diferenciades, incloent missatges individualitzats segons sexe i també segons variables socioculturals.

Veient que els homes participen menys però són als qui més lesions detectem, ens podria fer replantejar l'edat d'inici del cribratge (més tard en dones) i establir diferents punts de tall del TSOE acord a les variables sociodemogràfiques disponibles, si bé calen més estudis per poder arribar a conclusions sòlides al respecte.

7.2. Línies d'investigació futures

Una línia de recerca que ja tenim oberta i que ens agradaria potenciar és la de les desigualtats socials dins del programa de cribratge. Voldríem conèixer els motius de la baixa participació, atès que és un dels nostres punts dèbils, i estudiar les altes taxes de positivitat en territoris deprimits socioeconòmicament. Ara que tenim una població diana extensa i variada socioculturalment parlant, ens agradaria realitzar estudis qualitius basats en grups focals per identificar les barreres i els facilitadors a participar en el programa i conèixer els principals factors de risc de CCR presents en aquestes poblacions, possibles responsables de l'alta positivitat. L'extensió del programa ens ha permès relacionar-nos amb professionals d'àmbits molt diferents que fins ara no havíem contemplat i que sens dubte serien un bon element a tenir en compte alhora de treballar en equips multidisciplinaris. També ens agradaria elaborar models predictius de baixa participació i poder actuar amb prou antelació com per millorar la participació abans de finalitzar la ronda.

Un altre tema que ens preocupa, i que és la base del cribratge, és el TSOF. Tot i que el FIT ha demostrat ser molt superior al gTSOF, no deixem d'estar atents a tot el que es publica per si surt qualsevol novetat que millori els resultats que tenim a dia d'avui. El fet de treballar dins del mateix departament que la Unitat de biomarcadors i susceptibilitat, fa que en el moment que es trobi algun possible nou biomarcador o surti al mercat un nou test més vàlid (millors resultats de sensibilitat, especificitat i valors predictius), puguem aplicar-los d'immediat a població diana real mitjançant una prova pilot. Necessitem un test que sigui més "atractiu" a la població i que a la vegada detecti el màxim de lesions neoplàsiques amb un percentatge baix de falsos positius i negatius.

I per últim, ens agradaria poder establir un sistema d'acreditació no només de les Unitats d'endoscòpia, sinó també de les oficines de farmàcia adscrites al programa i dels diferents professionals que treballen en el laboratori i en l'oficina tècnica. L'acreditació aportaria un valor afegit certificant la qualitat de les tasques que es realitzen en cada lloc i podria servir també com a reconeixement individual de les aptituds específiques de cada professional dins del programa de cribratge.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Jorge J, Habr-Gama A. Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus. *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*. 2009. 1-29 p.
2. Reinus JF, Simon D. Gastrointestinal anatomy and physiology: The essentials. *Gastrointestinal Anatomy and Physiology: The Essentials*. 2014. 1-188 p.
3. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up: 2015 Advances in Colorectal Cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5149–57.
4. Andreu M, Ferrandez A. Pólipos colorrectales y poliposis intestinal. In: *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 2011. p. 345–57.
5. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep*. 2014;2(1):1–15.
6. Gibson JA, Odze RD. Pathology of premalignant colorectal neoplasia. *Dig Endosc*. 2016;28(3):312–23.
7. Cohen JS, Fihn SD, Boyko EJ, Jonsen AR, Wood RW. Downloaded from nejm.org at UNIVERSITAT DE BARCELONA CRAI on May 21, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1994;331(2):89–94.
8. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77(1):112–9.
9. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005 May 27;293(16):1986–94.
10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
11. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non- polyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994;331(2):89–94.
12. Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE CJ. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*. 2000;118:S115–28.
13. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: A review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer*. 2004;3(2):93–100.
14. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse M a, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2006;38(7):787–93.
15. Nosho K, Irahara N, Shima K, Kure S, Kirkner GJ, Schernhammer ES, et al. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One*. 2008;3(11).
16. Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg*. 113(6):385–90.

17. Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open*. 2013 Oct;3(9):e003055.
18. Ramos M, Montaña J, Esteva M, Barceló A, Franch P. Colorectal cancer survival by stage of cases diagnosed in Mallorca, Spain, between 2006 and 2011 and factors associated with survival. *Cancer Epidemiol*. Elsevier Ltd; 2016;41:63–70.
19. Gearhart S AN. Early diagnosis and treatment of cancer: colorectal cancer. ELSEVIER S, editor. Vol. 27, Cardiovascular Imaging. Philadelphia; 2011.
20. 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 [Internet]. Available from: Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/10/2016.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
22. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
23. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos a, Mateos a, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3(Supplement 3):iii76-i82.
24. Borràs JM, Pareja L, Peris M, Espinàs JA. El impacto del cáncer en Cataluña. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019. *Cáncer de mama*. *Med Clin (Barc)*. Elsevier; 2008;131(11):50–2.
25. Ribes J, Esteban L, Clèries R, Galceran J, Marcos-Gragera R, Gispert R, et al. Cancer incidence and mortality projections up to 2020 in Catalonia by means of Bayesian models. *Clin Transl Oncol*. 2014 Aug;16(8):714–24.
26. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen*. 2006;13 Suppl 1:S6–7.
27. Ribes J, Navarro M, Clèries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):92–100.
28. International Agency for Research on Cancer. World Cancer report 2008. *Cancer Control*. 2008;199:512.
29. Karsa L V., Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Elsevier Ltd; 2010;24(4):381–96.
30. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: A quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125(1):171–80.
31. Meyerhardt J a, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(5):476–87.

32. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2434–40.
33. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015 Sep 6;51:2158–68.
34. Bujanda L, Sarasqueta C, Hijona E, Hijona L, Cosme A, Gil I, et al. Colorectal cancer prognosis twenty years later. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):862–7.
35. Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JWW, Damhuis R a M, et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut.* 2005;54(2):268–73.
36. Johns LE, Houlston RS. A Systematic Review and Meta-Analysis of Familial Colorectal Cancer Risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2992–3003.
37. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5167–75.
38. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001;84(5):722–7.
39. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-Based Family History-Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach. *Gastroenterology.* Elsevier Inc.; 2010;138(3):877–85.
40. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, Hampel H, Baxter N, Boland CR, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer.* 2016 Jun 3;
41. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer.* 2008;123(5):1141–5.
42. Lu Y, Ljung R, Martling A, Lindblad M. Risk of colorectal cancer by subsite in a swedish prostate cancer cohort. *Cancer Control.* 2015;22(2):263–70.
43. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer.* 2016;122(8):1254–60.
44. Gryfe R. Inherited Colorectal Cancer. 2009;1(212):198–208.
45. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):769–80.
46. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Elsevier Inc.; 2012;10(6):639–45.
47. Lindström L, Lapidus A, Ost A, Bergquist A. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn’s colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon*

- Rectum. 2011;54(11):1392–7.
48. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1679–87.
 49. Luo S, Li J-Y, Zhao L-N, Yu T, Zhong W, Xia Z-S, et al. Diabetes mellitus increases the risk of colorectal neoplasia: An updated meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Elsevier Masson SAS; 2015;40(1):40(1):110-23. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.021.
 50. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(14):2555–62.
 51. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1968 Jan;40(1):43–68.
 52. Sandhu M, White I. Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(May):439–46.
 53. 2003 W. Diet, Nutrition and the Prevention of Report of a Joint WHO / FAO Expert Consultation. 2003;1–149.
 54. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(December):1599–600.
 55. Corpet DE. Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci.* Elsevier B.V.; 2011;89(3):310–6.
 56. Demeyer D, Honikel K, De Smet S. The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. *Meat Sci.* 2008;80(4):953–9.
 57. Key TJ, Allen NE, Spencer A TR. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 2002;360:861–8.
 58. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(14):1012–22.
 59. Stern MC, Siegmund KD, Conti D V., Corral R, Haile RW. XRCC1, XRCC3, and XPD polymorphisms as modifiers of the effect of smoking and alcohol on colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2384–90.
 60. Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev.* 2015;(24):6–15.
 61. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Elsevier Inc.; 2011;9(2):137–44.
 62. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American

- College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739–50.
63. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: Timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):1974–85.
64. Wang YM, Zhou QY, Zhu JZ, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic Review with Meta-Analysis: Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Serrated Polyp. *Dig Dis Sci.* Springer US; 2015;60(7):1889–902.
65. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(2):301–8.
66. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(6):532–9.
67. Klarich DS, Brassler SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(8):1280–91.
68. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958–72.
69. Zhang X, Wu WKK, Yu J. Obesity and Cancer. *Oncologist.* 2016;211–20.
70. Bardou M, Barkun a N, Martel M. Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgr Med J.* 2013;89(1055):519–33.
71. Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo J-H, Patel VM, Harling L, et al. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1175–85; quiz 1186.
72. Gialamas SP, Sergentanis TN, Antonopoulos CN, Dessypris N, Chrousos GP, Petridou ET. Circulating leptin levels and risk of colorectal cancer and adenoma: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2013;24(12):2129–41.
73. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer.* 2006;107(1):28–36.
74. Tian Y, Wang K, Li J, Wang J, Wang Z, Fan Y, et al. The association between serum lipids and colorectal neoplasm: a systemic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2015 Dec 17;18(18):3355–70.
75. Yao X, Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control.* 2015 Feb 9;26(2):257–68.
76. Cao Y, Keum NN, Chan a T, Fuchs CS, Wu K, Giovannucci EL. Television watching and risk of colorectal adenoma. *Br J Cancer.* 2015;112(5):934–42.
77. Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2008;19(9):939–53.
78. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal Cancer After Cholecystectomy: Is Bile Involved in Carcinogenesis? *Gastroenterology.* 2001;121(3):542–7.

79. Chiong C, Cox MR, Esllick GD. Gallstone disease is associated with rectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(5):553–64.
80. Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, Yoshimura N, et al. Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1485–92.
81. Wu Q, Yang Z-P, Xu P, Gao L-C, Fan D-M. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):e352-64.
82. Wang M, Wu Q, He W, Wang Z. Clinicopathological characteristics and prognosis of schistosomal colorectal cancer. *Color Dis*. 2016;18(10):1005–9.
83. Chen M-G. Assessment of morbidity due to Schistosoma japonicum infection in China. *Infect Dis poverty*. 2014;3(1):6.
84. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin a P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Color Dis*. 2013;15(8):e420-8.
85. Harkins L, Volk AL, Samanta M, Mikolaenko I, Britt WJ, Bland KI, et al. Specific localisation of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. *Lancet*. 2002;360(9345):1557–63.
86. Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, et al. A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(28):25046–60.
87. Heikkila K, Nyberg ST, Madsen IEH, de Vroome E, Alfredsson L, Bjorner JJ, et al. Long working hours and cancer risk: a multi-cohort study. *Br J Cancer*. 2016;114(February):813–8.
88. Schernhammer ES, Speizer FE, Walter C, Hunter DJ, Fuchs CS, Colditz G a, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(11):825–8.
89. Papas MA, Giovannucci E, Platz EA. Fiber from Fruit and Colorectal Neoplasia Fiber from Fruit and Colorectal Neoplasia. 2004;13(August):1267–70.
90. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Estève J, Gallagher RP, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Dec 16;84(24):1887–96.
91. Levi F, Pasche C, Lucchini F LVC. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Gut*. 2001;48(5):587–9.
92. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit , Vegetables , Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;93(7):525–33.
93. Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane database Syst Rev*. 2002;(2):CD003430.
94. Practice C. AGA Technical Review : Impact of Dietary Fiber on Colon. *Gastroenterology*.

- 2000;1235–57.
95. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj*. 2011;343(nov10 1):d6617–d6617.
 96. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
 97. Jänne PA M. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;342(26):1960–8.
 98. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Smith-warner SA, Wu K, Giovannucci E. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma : modification by time. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:817–25.
 99. Kushi L, Doyle C, McCullough M, Rock C, Demark-Wahnefried W, Bandera E, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:30–67.
 100. Chan A, Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029–43.
 101. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I-M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611–6.
 102. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: Analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012;379(9826):1602–12.
 103. Sung JJ. Is aspirin for colorectal cancer prevention on the prime time yet? *Gut*. 2014;0(0):12–4.
 104. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer-consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603–13.
 105. Elwood PC, Gallagher AM, Duthie GG, Mur LA, Morgan G. Aspirin, salicylates, and cancer. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009;373(9671):1301–9.
 106. Rostom A, Dube C LG. Use of Aspirin and NSAIDs to Prevent Colorectal Cancer. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville, Maryland; 2007.
 107. Castells A, Rodríguez-Moranta F, Soriano A. Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer : utilidad de los coxib. *Rev Esp Reum*. 2003;30(7):386–92.
 108. Castro JJG De. Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la prevención del cáncer. *Rev Clin Esp*. 2005;205(9):446–56.
 109. Grodstein F, Newcomb P, Stampfer M. Postmenopausal hormone therapy and the risk

- of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999;106(5):574–582.
110. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GFM, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin Therapy and Risk of Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review. *PLoS One.* 2013;8(8):1–12.
111. He X, Su T, Si J, Sun L. Metformin Is Associated With Slightly Reduced Risk of Colorectal Cancer and Moderate Survival Benefits in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2749.
112. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard B, Dunn B, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis taking into account Biases and Confounders. *Cancer Prev Res.* 2014;7(9):867–85.
113. Lytras T, Nikolopoulos G, Bonovas S. Statins and the risk of colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis of 40 studies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1858–70.
114. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002 Dec;31(4):925–43.
115. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen.* 2001;8(1):1.
116. Wilson JMG JG. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WH. WHO G, editor. 1968.
117. Strong K, Wald N, Miller a, Alwan a. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen.* 2005;12(1):12–9.
118. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Colorectal Cancer. *Jama.* 2016;
119. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies. *Jama.* 2016;315(23):2595.
120. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer. *Jama.* 2016;97227(23):2576–94.
121. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009 Feb;58(2):241–8.
122. Sung JY, Chan FKL, Leung WK, Wu JCY, Lau JYW, Ching J, et al. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology.* 2003 Mar;124(3):608–14.
123. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2664–9.
124. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic

- colonoscopy. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2014;146(3):709–17.
125. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. AGA Institute; 2009;7(7):770–5.
 126. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1627–32.
 127. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, Inamura K, Kim SA, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Willett WC, Rosner BA, Fuchs CS, Giovannucci E, Ogino S CA. *N Engl J Med*. 2013;369(12).
 128. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, Van Ballegooijen M, et al. The NordICC Study: Rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012;44(7):695–702.
 129. Castells A, Quintero E. Programmatic Screening for Colorectal Cancer: The COLONPREV Study. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):672–80.
 130. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First. Segnan N, Patnick J von KL, editor. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
 131. Corley DA, Jensen CD, Marks AR. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. *Gastrointest Endosc*. Elsevier Inc.; 2011;74(3):656–65.
 132. Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2866–77.
 133. Rex D, Cutler C, Lemmel G, Rahmani E, Clark D, Helper D, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. 1997;112(1):24–8.
 134. Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):856–61.
 135. Imperiali G, Minoli G, Meucci GM, Spinzi G, Strocchi E, Terruzzi V, et al. Effectiveness of a continuous quality improvement program on colonoscopy practice. *Endoscopy*. 2007 Apr;39(4):314–8.
 136. Farraye FA, Wong M, Hurwitz S, Puleo E, Emmons K, Wallace MB, et al. Barriers to endoscopic colorectal cancer screening: are women different from men? *Am J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):341–9.
 137. Medina GG, McQueen A, Greisinger AJ, Bartholomew LK, Vernon SW. What would make getting colorectal cancer screening easier? Perspectives from screeners and nonscreeners. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:895807.
 138. Ritvo P, Myers RE, Paszat L, Serenity M, Perez DF, Rabeneck L. Gender differences in attitudes impeding colorectal cancer screening. *BMC Public Health*. 2013;13:500–14.
 139. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Comparing

- Attendance and Detection Rate of Colonoscopy With Sigmoidoscopy and FIT for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2304–12.
140. Levin B, Lieberman D a., McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, 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(5):1570–95.
141. Grupo de Trabajo AEG-SEED. Guía de Práctica Clínica de Calidad en la Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorectal. 2011. 1-164 p.
142. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000 Jul 20;343(3):169–74.
143. Farraye FA, Wallace M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Jan;12(1):41–51.
144. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2345–57.
145. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9726):1624–33.
146. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the italian randomized controlled trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1310–22.
147. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338(June):b1846.
148. Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc*. 1999 Dec;74(12):1207–13.
149. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1766–72.
150. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology*. 1997 Jan;112(1):17–23.
151. von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, et al. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology*. 2012;263(3):723–31.
152. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Dec;181(6):1593–8.

153. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med.* 2007 Mar;120(3):203–210.e4.
154. Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Savarino JE, van Ballegooijen M, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Aug 18;102(16):1238–52.
155. Sweet A, Lee D, Gairy K, Phiri D, Reason T, Lock K. The impact of CT colonography for colorectal cancer screening on the UK NHS: costs, healthcare resources and health outcomes. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011;9(1):51–64.
156. Obstein KL, Valdastrri P. Advanced endoscopic technologies for colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol.* 2013;19(4):431–9.
157. Quintero E, Hassan C, Senore C, Saito Y. Progress and challenges in colorectal cancer screening. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:846985.
158. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): An update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1541–9.
159. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1674–80.
160. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut.* 2002;50(6):840–4.
161. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19;369(12):1106–14.
162. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract.* 4(4):150–6.
163. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1462–70.
164. Young GP, St John DJB, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2499–507.
165. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJB, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen.* 2007;14(3):132–7.
166. van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Aug;24(4):479–92.
167. Public Health of England. UK NSC recommendations include new bowel cancer screening test [Internet]. Public Health England. 2016 [cited 2016 Jul 5]. Available from:

- <https://www.gov.uk/government/news/uk-nsc-recommendations-include-new-bowel-cancer-screening-test>
168. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 2010;59(11):1511–5.
 169. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2519–25.
 170. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*. 2005;129(2):422–8.
 171. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NAG, Wilson J a., Carey F a., Steele RJC. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: An observational study. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):127–31.
 172. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007;56(2):210–4.
 173. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JCIY, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010;59(1):62–8.
 174. Mila N, Garcia M, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. Adherencia al programa poblacional de detección precoz de cáncer colorrectal en Catalunya, 2000-2008. *Gac Sanit*. 2012;26(3):217–22.
 175. Park D Il, Ryu S, Kim Y-H, Lee S-H, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2010;105(9):2017–25.
 176. 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 Mar;105(3):682–90.
 177. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795–803.
 178. Garcia M, Milà N, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000-2010. *J Med Screen*. 2012;19(2):77–82.
 179. Kim NH, Park JH, Park D Il, Sohn C Il, Choi K, Jung YS. Risk Factors for False Fecal Immunochemical Test Results in Colorectal Cancer Screening. *J Clin Gastroenterol*. 2016;0(0):1–9.

180. Phalguni A, Seaman H, Routh K, Halloran S, Simpson S. Tests detecting biomarkers for screening of colorectal cancer: What is on the horizon? *GMS Health Technol Assess. German Medical Science*; 2015;11:Doc01.
181. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature. Europe PMC Funders*; 2007 Mar 8;446(7132):153–8.
182. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007 Nov 16;318(5853):1108–13.
183. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006 Oct 13;314(5797):268–74.
184. Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet*. 2009 Feb;41(2):178–86.
185. Notterman DA, Alon U, Sierk AJ, Levine AJ. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res*. 2001 Apr 1;61(7):3124–30.
186. Sabates-Bellver J, Van der Flier LG, de Palo M, Cattaneo E, Maake C, Rehrauer H, et al. Transcriptome profile of human colorectal adenomas. *Mol Cancer Res*. 2007 Dec;5(12):1263–75.
187. Friedman DB, Hill S, Keller JW, Merchant NB, Levy SE, Coffey RJ, et al. Proteome analysis of human colon cancer by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics*. 2004 Mar;4(3):793–811.
188. Ahlquist DA, Harrington JJ, Burgart LJ, Roche PC. Morphometric analysis of the mucocellular layer overlying colorectal cancer and normal mucosa: relevance to exfoliation and stool screening. *Hum Pathol*. 2000 Jan;31(1):51–7.
189. Klaassen CHW, Jeunink MAF, Prinsen CFM, Ruers TJM, Tan ACITL, Strobbe LJA, et al. Quantification of human DNA in feces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem*. 2003 Jul;49(7):1185–7.
190. Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, Moore KJ, Goodman SN, Shuber AP, et al. Analysis of mutations in DNA isolated from plasma and stool of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):489–98.
191. Zou H, Taylor WR, Harrington JJ, Hussain FTN, Cao X, Loprinzi CL, et al. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):459–70.
192. Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2862–70.
193. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287–97.

194. Takai T, Kanaoka S, Yoshida K, Hamaya Y, Ikuma M, Miura N, et al. Fecal cyclooxygenase 2 plus matrix metalloproteinase 7 mRNA assays as a marker for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jun;18(6):1888–93.
195. Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jul;19(7):1766–74.
196. Altomare DF, Di Lena M, Giuratrabocchetta S. MicroRNA: future perspectives in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012 Feb;14(2):133–4.
197. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, et al. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Nov;3(11):1435–42.
198. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology.* 2005 Jan;128(1):192–206.
199. Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 8;102(45):16368–73.
200. Tamkovich SN, Cherepanova A V, Kolesnikova E V, Rykova EY, Pyshnyi D V, Vlassov V V, et al. Circulating DNA and DNase activity in human blood. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1075:191–6.
201. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer.* 1988 Mar 1;61(5):1018–23.
202. Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol.* 2008 May;19(5):935–8.
203. Tsouma A, Aggeli C, Pissimissis N, Lembessis P, Zografos GN, Koutsilieris M. Circulating tumor cells in colorectal cancer: detection methods and clinical significance. *Anticancer Res.* 28(6B):3945–60.
204. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut.* 2014 Feb;63(2):317–25.
205. deVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem.* 2009 Jul;55(7):1337–46.
206. Tänzer M, Balluff B, Distler J, Hale K, Leodolter A, Röcken C, et al. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS One.* 2010;5(2):e9061.
207. Aslam MI, Taylor K, Pringle JH, Jameson JS. MicroRNAs are novel biomarkers of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009 Jul;96(7):702–10.
208. Mostert B, Sieuwerts AM, Martens JWM, Sleijfer S. Diagnostic applications of cell-free and circulating tumor cell-associated miRNAs in cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn.*

- 2011 Apr;11(3):259–75.
209. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Oct;16(10):1935–53.
 210. Wang Q, Shen J, Li Z, Jie J, Wang W, Wang J, et al. Limitations in SELDI-TOF MS whole serum proteomic profiling with IMAC surface to specifically detect colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:287.
 211. Werner S, Krause F, Rolny V, Strobl M, Morgenstern D, Datz C, et al. Evaluation of a 5-Marker Blood Test for Colorectal Cancer Early Detection in a Colorectal Cancer Screening Setting. *Clin Cancer Res.* 2016 Apr 1;22(7):1725–33.
 212. Babel I, Barderas R, Diaz-Uriarte R, Moreno V, Suarez A, Fernandez-Aceñero MJ, et al. Identification of MST1/STK4 and SULF1 proteins as autoantibody targets for the diagnosis of colorectal cancer by using phage microarrays. *Mol Cell Proteomics.* 2011 Mar;10(3):M110.001784.
 213. Song YF, Xu ZB, Zhu XJ, Tao X, Liu JL, Gao FL, et al. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2016 Oct 14;
 214. Feng B, Yue F, Zheng M-H. Urinary markers in colorectal cancer. *Adv Clin Chem.* 2009;47:45–57.
 215. Su Y-H, Wang M, Aiamkitsumrit B, Brenner DE, Block TM. Detection of a K-ras mutation in urine of patients with colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2005;1(2–3):177–82.
 216. Song BP, Jain S, Lin SY, Chen Q, Block TM, Song W, et al. Detection of hypermethylated vimentin in urine of patients with colorectal cancer. *J Mol Diagn.* 14(2):112–9.
 217. Cerdá T, Ascunce E. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. García A, editor. *Sociedad Española de Epidemiología*; 2006.
 218. Lynge E, Törnberg S, Von Karsa L, Segnan N, Van Delden JJM. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):743–8.
 219. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer.* 2000 Aug;36(12):1473–8.
 220. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Atkin WS, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* Elsevier Ltd; 2015;39:S139–52.
 221. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Cancer del Sistema Nacional de Salud. Estrategia en Cancer del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid; 2012. 108 p.
 222. [Spanish Cancer Screening Network] [Internet]. [cited 2016 May 31]. Available from: <http://www.cribadocancer.es/>
 223. Peris M, Espinàs JA, Muñoz L, Navarro M, Binefa G, Borràs JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen.* 2007;14(2):81–6.
 224. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ,

- Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Colorectal Cancer. *Jama*. 2016;315(23):2564–75.
225. Donabedian A. The definition of quality and approaches to its assessment. En: *Explorations in quality assessment and monitoring*. Ann Arbor. Michigan; 1980. Vol.I. Health Administration Press.
226. WHO. *Health Care Systems in Transition*. Belgium. Copenhagen; 2000.
227. DOCE. Diario Oficial de la Unión Europea (DOCE). Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre cribado de cáncer. 878. 2003;34–8.
228. Consell Assessor de programes de cribratge de càncer Colorectal. [General criteria for the organization and functioning of Colorectal Cancer Screening in Catalonia]. 2015;
229. Jover R, Herraiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, et al. Clinical practice Guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy*. 2012;44(4):444–51.
230. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Omar M, et al. Quality in screening colonoscopy : position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44:957–68.
231. García M, Borràs JM, Milà N, Espinàs JA, Binefa G, Fernández E, et al. Factors associated with initial participation in a population-based screening for colorectal cancer in Catalonia, Spain: a mixed-methods study. *Prev Med (Baltim)*. Elsevier Inc.; 2011;52(3–4):265–7.
232. Denis B, Gendre I, Perrin P. Participation in four rounds of a French colorectal cancer screening programme with guaiac faecal occult blood test: a population-based open cohort study. *J Med Screen*. 2015;22(2):76–82.
233. Malila N, Palva T, Malminiemi O, Paimela H, Anttila A, Hakulinen T, et al. Coverage and performance of colorectal cancer screening with the faecal occult blood test in Finland. *J Med Screen*. 2011;18(1):18–23.
234. McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, Shearer N, Crotty P, Neary P, et al. Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1415–21.
235. Moss SM, Campbell C, Melia J, Coleman D, Smith S, Parker R, et al. Performance measures in three rounds of the English bowel cancer screening pilot. *Gut*. 2011;61(1):101–7.
236. Parente F, Marino B, Ardizzioia A, Ucci G, Ilardo A, Limonta F, et al. Impact of a population-based colorectal cancer screening program on local health services demand in Italy: a 7-year survey in a northern province. *Am J Gastroenterol*. Nature Publishing Group; 2011;106(11):1986–93.
237. Steele RJC, Kostourou I, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, et al. Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing: analysis of prevalence and incidence screening. *BMJ*. 2010;341:c5531.
238. Steele RJC, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, et al. Results from the

- first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut*. 2009;58(4):530–5.
239. Grazzini G, Castiglione G, Ciabattoni C, Franceschini F, Giorgi D, Gozzi S, et al. Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(1):19–26.
240. Málaga A, Salas D, Sala T, Ponce M, Goicoechea M, Andrés M, et al. Programme of Screening for Colorectal Cancer in the Community Valenciana, Spain. Results of the First round (2005-2008). *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:729–41.
241. Burón A, Grau J, Andreu M, Augé JM, Guayta-Escobies R, Barau M, et al. Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto de Barcelona: indicadores de la primera ronda de un programa con participación de la farmacia comunitaria. [Colorectal Cancer Early Screening Program of Barcelona: Indicators of the first round of a. *Med Clin*. 2015;145(4):141–6.
242. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, Zubero MB, Pijoán JI, et al. Principales resultados del programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco. *Gac Sanit*. 2013;27(4):358–61.
243. Bradley DT, Treanor C, McMullan C, Owen T, Graham A, Anderson D. Reasons for non-participation in the Northern Ireland Bowel Cancer Screening Programme: a qualitative study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008266.
244. Wardle J, Von Wagner C, Kralj-Hans I, Halloran SP, Smith SG, McGregor LM, et al. Effects of evidence-based strategies to reduce the socioeconomic gradient of uptake in the English NHS Bowel Cancer Screening Programme (ASCEND): Four cluster-randomised controlled trials. *Lancet*. Wardle et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2016;387(10020):751–9.
245. Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT) [Internet]. Available from: <http://www.idescat.cat/cataleg/>
246. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, et al. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health*. *BMC Public Health*; 2013;13(1):464.
247. Guiriguet C, Muñoz-Ortiz L, Burón A, Rivero I, Grau J, Vela-Vallespín C, et al. Alerts in electronic medical records to promote a colorectal cancer screening programme: a cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66(648):e483–90.
248. Senore C, Inadomi J, Segnan N, Bellisario C, Hassan C. Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review. *Gut*. 2015;64(7):1158–77.
249. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med (Baltim)*. Elsevier Inc.; 2012;55(2):87–92.
250. Berchi C, Guittet L, Bouvier V, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(1):48–53.

251. Guittet L, Bailly L, Bouvier V, Launoy G. Indirect comparison of two quantitative immunochemical faecal occult blood tests in a population with average colorectal cancer risk. *J Med Screen*. 2011;18(2):76–81.
252. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. 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;128(10):2415–24.
253. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(July):1492–501.
254. van Roon AHC, Hol L, van Vuuren AJ, Francke J, Ouwendijk M, Heijens A, et al. Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):99–107.
255. van Rossum LGM, van Rijn AF, van Oijen MGH, Fockens P, Laheij RJF, Verbeek ALM, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*. 2009;125(4):746–50.
256. Dancourt V, Hamza S, Manfredi S, Drouillard A, Bidan J-M, Faivre J, et al. Influence of sample return time and ambient temperature on the performance of an immunochemical faecal occult blood test with a new buffer for colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(2):109–14.
257. Gonzalo N, Binefa G, Milàs N, Muñoz C, Clopés A. Avaluació de l'estabilitat de l'hemoglobina en els tests de sang oculta en femta immunològics dins del programa de cribratge de càncer colorectal de l'ICO: podem estar tranquils? *Circ Farm*. 2014;72(4):12–8.
258. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 1996 Jan 18;334(3):155–9.
259. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(14):3049–54.
260. Park D II, Ryu S, Kim Y-H, Lee S-H, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):2017–25.
261. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):628–636.e1.
262. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100(2):259–65.

263. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, van Leerdam ME, Dekker E, van Ballegooijen M, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut*. 2014 Mar;63(3):466–71.
264. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, van Leerdam M, van Ballegooijen M, Kraaijenhagen R a, et al. Risk factors for false positive and for false negative test results in screening with fecal occult blood testing. *Int J Cancer*. 2013;133(10):2408–14.
265. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):933–8.
266. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1637–42.
267. Ibañez-Sanz G, Garcia M, Milà N, Rodríguez-Moranta F, Binefa G, Gómez-Matas J, et al. False-negative rate cannot be reduced by lowering the haemoglobin concentration cut-off in colorectal cancer screening using faecal immunochemical test. *Eur J Cancer Prev*. 2016;[Epub ahead of print].
268. Wong MCS, Ching JYL, Chan VCW, Lam TYT, Luk AKC, Ng SSM, et al. Factors associated with false-positive and false-negative fecal immunochemical test results for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc*. Elsevier Ltd; 2015;81(3):596–607.
269. Kim ES, Lee WJ, Jeon YT, Choi HS, Keum B, Seo YS, et al. A randomized, endoscopist-blinded, prospective trial to compare the preference and efficacy of four bowel-cleansing regimens for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(7):871–7.
270. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, Tierney A, Fennerty MB. 4-Liter Split-Dose Polyethylene Glycol Is Superior to Other Bowel Preparations, Based on Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Inc.; 2012;10(11):1225–31.
271. Kherad O, Restellini S, Martel M, Barkun AN, O. K, S. R, et al. Polyethylene glycol versus sodium picosulfalte bowel preparation in the setting of a colorectal cancer screening program. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(7 PG-384-90):384–90.
272. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(1):33–6.
273. Barclay RL, Vicari JJ, Greenlaw RL. Effect of a Time-Dependent Colonoscopic Withdrawal Protocol on Adenoma Detection During Screening Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1091–8.
274. Sanduleanu S, le Clercq CMC, Dekker E, Meijer G a, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut*. 2015;64:1257–67.
275. Patel SG, Ahnen DJ. Prevention of interval colorectal cancers: What every clinician needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier, Inc; 2014;12(1):7–15.
276. Le Clercq CMC, Winkens B, Bakker CM, Keulen ETP, Beets GL, Masclee AAM, et al. Metachronous colorectal cancers result from missed lesions and non-compliance with

- surveillance. *Gastrointest Endosc.* Elsevier, Inc.; 2015;82(2):325–333.e2.
277. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):385–91.
278. le Clercq CMC, Sanduleanu S. Interval colorectal cancers: what and why. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(3):375.
279. Paszat L, Sutradhar R, Tinmouth J, Baxter N, Rabeneck L. Interval Colorectal Cancers following Guaiac Fecal Occult Blood Testing in the Ontario ColonCancerCheck Program. 2016;2016(Ccc):1–7.
280. Giai J, Exbrayat C, Boussat B, Poncet F, du Colombier PB, Colonna M, et al. Sensitivity of a colorectal cancer screening program based on a guaiac test: A population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Elsevier Masson SAS; 2014;38(1):106–11.
281. Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, Lee TJW, Bradburn DM, Mills SJ. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2012;107(3):417–21.
282. Zorzi M, Fedato C, Grazzini G, Stocco FC, Banovich F, Bortoli A, et al. High sensitivity of five colorectal screening programmes with faecal immunochemical test in the Veneto Region, Italy. *Gut.* 2011;60(7):944–9.
283. Garcia M, Domènech X, Vidal C, Torné E, Milà N, Binefa G, et al. Interval Cancers in a Population-Based Screening Program for Colorectal Cancer in Catalonia , Spain. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015.
284. Morris EJA, Whitehouse LE, Farrell T, Nickerson C, Thomas JD, Quirke P, et al. A retrospective observational study examining the characteristics and outcomes of tumours diagnosed within and without of the English NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2012;107(5):757–64.
285. Steele RJ, Stanners G, Lang J, Brewster DH, Carey FA, Fraser CG. Interval cancers in a national colorectal cancer screening programme. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;4(4):587–94.
286. Zubarik R, Eisen G, Mastropietro C, Lopez J, Carroll J, Benjamin S, et al. Prospective analysis of complications 30 days after outpatient upper endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1539–45.
287. Lee TJW, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, et al. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut.* 2012;61(7):1050–7.
288. Radaelli F, Paggi S, Bortoli A, De Pretis G. Overutilization of post-polypectomy surveillance colonoscopy in clinical practice: A prospective, multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2012;44(9):748–53.
289. Schreuders E, Nicolaas JS, Van Kooten H, Kuipers EJ, Van Leerdam M, Sadowski DC, et al. The appropriateness of colonoscopy surveillance intervals after polypectomy. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4):AB166.
290. Saini SD, Nayak RS, Kuhn L, Schoenfeld P. Why don't gastroenterologists follow colon

- polyp surveillance guidelines?: results of a national survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):554–8.
291. Zorzi M, Senore C, Turrin A, Mantellini P, Visioli CB, Naldoni C, et al. Appropriateness of endoscopic surveillance recommendations in organised colorectal cancer screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut.* 2015 Aug 21;[Epub ahead of print].
292. Ramos M, Esteva M, Almeda J, Cabeza E, Puente D, Saladich R, et al. Knowledge and attitudes of primary health care physicians and nurses with regard to population screening for colorectal cancer in Balearic Islands and Barcelona. *BMC Cancer.* 2010;10:500.
293. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G, et al. Survey on colorectal cancer screening knowledge, attitudes, and practices of general practice physicians in Lazio, Italy. *Prev Med (Baltim).* 2005;41(1):30–5.
294. Jayasekara H, Reece JC, Buchanan DD, Ahnen DJ, Parry S, Jenkins MA, et al. Risk factors for metachronous colorectal cancer or polyp: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;[Epub ahead of print].
295. Kahi CJ. How does the serrated polyp pathway alter CRC screening and surveillance? *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):773–80.
296. Yoshida N, Naito Y, Siah KTH, Murakami T, Ogiso K, Hirose R, et al. High incidence of metachronous advanced adenoma and cancer after endoscopic resection of colon polyps ≥ 20 mm in size. *Dig Endosc.* 2016;28(2):194–202.

9. ANNEXOS

9.1. Carta d'invitació (model de l'any 2011)

	
\$PERSONAS\$ \$DIRECCIONS\$ \$CP\$, \$POBLACIONES\$ N.CCCR: \$NCCRS\$	
	ETIQUETA DEL TUB DADES A OMLIR PER L'AMBULATORI
Benvolgut/uda senyor/a,	
<p>A partir dels 50 anys, el càncer de còlon i recte és una malaltia freqüent. La majoria de càncers apareixen a partir de petites lesions anomenades pòlips, que no produeixen cap molèstia i que amb els anys poden esdevenir malignes. Quan es detecten pòlips, l'extracció pot evitar el desenvolupament d'un càncer. Si el càncer es detecta en un fase inicial és més fàcil de tractar i té més possibilitats de curació.</p>	
<p>Li oferim participar de forma totalment gratuïta en el Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte. El programa s'adreça a homes i dones de 50 a 69 anys i consisteix a realitzar una prova cada dos anys. La prova es fa a casa i és molt senzilla. Es tracta de recollir una petita mostra de femta i posteriorment, s'analitza si hi ha sang no visible a simple vista. Vostè rebrà el resultat de la prova, per carta, a casa seva. En la majoria de casos, la presència de sang no implica tenir càncer.</p>	
Per poder fer-se la prova truqui al telèfon del Programa de 8 a 15h :	
Tel. 93 260 79 59	
o demani CITA amb infermeria del seu ambulatori , contactant amb Sanitat Respon :	
Tel. 902 111 444	www.gencat.net/ics
És IMPRESCINDIBLE que porti aquesta carta per a què li donin el material.	
Té un període màxim de 3 mesos per participar a partir de la data d'aquesta carta.	
La prevenció és a les seves mans: participi-hi!	
Ben cordialment,	
Dra. Gemma Binefa Coordinadora del Programa	
L'Hospitalet de Llobregat, \$HOY\$	
Tota la informació obtinguda durant el procés serà confidencial i d'ús estrictament sanitari.	
ICO 178  Generalitat de Catalunya Departament de Salut	 PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DE CÀNCER DE COLON I RECTE

9.2. Fulletó informatiu (model de l'any 2006)

<p>Los hombres y las mujeres de 50 a los 69 años pueden participar</p>	<p>Els homes i les dones de 50 a 69 anys poden participar-hi</p>
	
<p>Programa de DETECCIÓN PRECOZ de cáncer de colon y recto El cáncer de colon y recto se puede curar si se detecta a tiempo Para más información, pueden dirigirse al 93 260 79 59</p>	<p>Programa de DETECCIÓ PRECOÇ de càncer de còlon i recte El càncer de còlon i recte es pot curar si es detecta a temps Per a més informació, poden dirigir-se al 93 260 79 59</p>
	

<p>Per a més informació, poden dirigir-se al</p> <p>Programa de DETECCIÓ PRECOÇ de càncer de còlon i recte: 93 260 79 59</p> <p>Para más información, pueden dirigirse al</p> <p>Programa de DETECCIÓN PRECOZ de cáncer de colon y recto: 93 260 79 59</p> 		<p>El càncer de còlon i recte és un dels càncers més freqüents a Catalunya en els homes i les dones a partir dels 50 anys d'edat.</p> <p>Es pot tenir la malaltia sense presentar símptomes. Si es detecta en una fase inicial abans que doni molesties, és més fàcil de tractar i més fàcil que es pugui curar. Per això, és important fer un diagnòstic precoç.</p> <p>Des de l'Institut Català d'Oncologia li oferim participar en el Programa de Detecció Precoç de Càncer de Còlon i Recte de L'Hospitalet de Llobregat.</p> <p>Ara els homes i les dones de 50 a 69 anys poden participar de manera gratuïta en el Programa de Detecció Precoç de Càncer de Còlon i Recte de L'Hospitalet de Llobregat.</p>	<p>El càncer de colon y recto es uno de los cánceres más frecuentes en Cataluña en los hombres y las mujeres a partir de los 50 años de edad.</p> <p>Se puede tener la enfermedad sin presentar síntomas. Si se detecta en una fase inicial antes de que dé molestias, es más fácil de tratar y es más fácil que se pueda curar. Por eso, es importante hacer un diagnóstico precoz.</p> <p>Desde el Institut Català d'Oncologia le ofrecemos participar en el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto de L'Hospitalet de Llobregat .</p> <p>Ahora los hombres y mujeres de 50 a 69 años pueden participar de forma gratuita en el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto de L'Hospitalet de Llobregat.</p>
--	---	---	--

En què consisteix el Programa de Detecció Precoç de Càncer de Còlon i Recte?	¿En qué consiste el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Còlon y Recto?	Què passa si en el resultat de la prova...	¿Qué pasa si en el resultado de la prueba...
<p>El programa consisteix en la realització d'una prova de detecció de sang oculta en femta no apreciable a simple vista als homes i dones de 50 a 69 anys.</p>	<p>El programa consiste en la realización de una prueba de detección de sangre oculta en las heces no apreciable a simple vista a los hombres y mujeres de 50 a 69 años.</p>	<p>• no es troben indicis de sang?</p>	<p>• no se encuentran indicios de sangre?</p>
Què ha de fer per participar?	¿Qué hay que hacer para participar?	<p>Que és molt poc probable que tingui càncer de còlon. Ha de saber que aquesta prova no és 100% exacta i no detecta tots els càncers; per això, si té molèsties ha de consultar el seu metge.</p>	<p>Que es muy poco probable que tenga cáncer de colon. Es importante saber que esta prueba no es 100% exacta y no detecta todos los cánceres, por ello, si tiene molestias debe consultar a su médico</p>
<p>Per participar, ha de retornar-nos el sobre prefranquejat que li adjuntem amb el full de sol·licitud de la prova. En unes setmanes li enviarem tot el material per fer la prova de detecció precoç amb un full d'instruccions que explica com fer-ho.</p>	<p>Para participar, tiene que devolvernos el sobre prefranqueado que le adjuntamos con la hoja de solicitud de la prueba. En unas semanas le enviaremos todo el material para hacer la prueba de detección precoz con una hoja de instrucciones que explica cómo hacerlo.</p>	<p>• es troben indicis de sang?</p>	<p>• se encuentran indicios de sangre?</p>
En què consisteix la prova de detecció de sang oculta en femta?	¿En qué consiste la prueba de detección de sangre oculta en las heces?	<p>No vol dir que necessàriament tingui un càncer. En la majoria de casos es detecta una alteració benigna (per exemple, hemorroides) o un pòlip benigne que pot ser convenient eliminar.</p>	<p>No quiere decir necesariamente que tenga un cáncer. En la mayoría de casos se detecta una alteración benigna (por ejemplo, hemorroides) o un pólipo benigno que puede ser conveniente eliminar.</p>
<p>Es una prova fàcil, que pot fer a casa. Ha de recollir unes mostres de deposicions en el cartró que li adjuntem, tal i com s'explica en el full d'instruccions. Un cop fet, ha d'enviar el cartró per correu dins del sobre de franqueig que adjuntem. Després d'uns dies, rebirà el resultat a casa per correu.</p>	<p>Es una prueba fácil, que puede hacer en casa. Debe recoger unas muestras de deposiciones en el cartón que le adjuntamos, tal y como se explica en la hoja de instrucciones. Una vez hecho, tiene que enviar el cartón por correo dentro del sobre franqueado que le adjuntamos. Pasados unos días, recibirá el resultado por correo.</p>	<p>En alguns casos, li faran repetir la prova per comprovar el resultat. En altres casos, li recomanaran una exploració de l'interior del budell. L'exploració d'elecció és la colonoscòpia que es fa amb sedació. El risc de complicacions d'aquesta exploració és baix.</p>	<p>En algunos casos, le harán repetir la prueba para comprobar el resultado. En otros casos, le recomendarán una exploración del interior del intestino. La exploración de elección es la colonoscopia que se hace con sedación. El riesgo de complicaciones de esta exploración es bajo.</p>

Què passa si li detecten un càncer?	¿Qué pasa si le detectan un cáncer?	Quins són els signes i símptomes del càncer de còlon i recte?	¿Cuáles son las señales y los síntomas del cáncer de colon y recto?
<p>Li oferirem el tractament més adequat, al més aviat possible i de manera gratuïta.</p>	<p>Le ofreceremos el tratamiento más adecuado, lo antes posible y de forma gratuita.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sagnat en les deposicions. • Canvis en els hàbits intestinals durant més de 6 setmanes. • Cansament o pèrdua de pes inexplicables. • Malestar abdominal persistent. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre en las deposiciones. • Cambios en los hábitos intestinales durante más de 6 semanas. • Cansancio o pérdida de peso inexplicables. • Malestar abdominal persistente.
<p>La detecció precoç d'aquesta malaltia augmenta la probabilitat de curació encara que això no vol dir que tots els casos que es detectin es puguin curar.</p>	<p>La detección precoz de esta enfermedad aumenta la probabilidad de curación aunque esto no quiere decir que todos los casos que se detecten se puedan curar.</p>	<p>La presència d'aquests signes i símptomes no significa que es té càncer, però en cas de presentar-los ha de consultar el seu metge.</p>	<p>La presencia de estas señales y síntomas no significa que se tenga cáncer, pero en caso de presentarlos se debe consultar con el médico.</p>
Què passa si li detecten un pòlip?	¿Qué pasa si le detectan un pólipo?	<p>Si vol més informació, pot adreçar-se al metge o farmacèutic habituals o pot trucar al:</p>	<p>Si quiere más información, puede dirigirse a su médico o farmacéutico o llamar al:</p>
<p>Un pòlip és un creixement de cèl·lules benignes de l'interior del budell. La majoria de pòlips són benignes però en un petit percentatge de casos podrien tornar-se malignes amb el temps. Per això, està indicada la seva eliminació i anàlisi durant la colonoscòpia i, en ocasions, la realització d'un seguiment posterior.</p>	<p>Un pólipo es un crecimiento de células benignas del interior del intestino. La mayoría de pólipos son benignos pero en un pequeño porcentaje de casos podrían volverse malignos con el tiempo. Por eso, está indicada su eliminación y análisis durante la colonoscopia y, en ocasiones, la realización de un seguimiento posterior.</p>	<p>Programa de DETECCIÓN PRECOZ de cáncer de còlon i recte: 93 260 79 59</p>	<p>Programa de DETECCIÓN PRECOZ de cáncer de colon y recto: 93 260 79 59</p>

9.3. Carta recordatori (model de l'any 2011)

	
<p>\$PERSONA\$ \$DIRECCIONS\$ SCP\$, \$POBLACIONS\$ N.CCCR: \$NCCRS\$</p>	
	<p style="font-size: small; margin: 0;">ETIQUETA DEL TUBO DATOS A RELLENAR POR EL AMBULATORIO</p>
<p>Benvolgut/uda senyor/a,</p> <p>Fa unes setmanes el vam convidar a participar en el Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte. El programa s'adreça a homes i dones de 50 a 69 anys i consisteix a realitzar una senzilla prova cada dos anys, de manera totalment gratuïta. Com que no hem rebut cap resposta per part seva, ens permetem insistir en la importància d'aquesta prova.</p> <p>A partir dels 50 anys, el càncer de còlon i recte és una malaltia freqüent. La majoria de càncers apareixen a partir de petites lesions anomenades pòlips, que no produeixen cap molèstia i que amb els anys poden esdevenir malignes. Quan es detecten pòlips, l'extracció pot evitar el desenvolupament d'un càncer. Si el càncer es detecta en un fase inicial és més fàcil de tractar i té més possibilitats de curació.</p> <p>Per poder fer-se la prova truqui al telèfon del Programa de 8 a 15h:</p> <p style="text-align: center;">Tel. 93 260 79 59</p> <p>o demani CITA amb infermeria del seu ambulatori, contactant amb Sanitat Respon:</p> <p style="text-align: center;">Tel. 902 111 444 www.gencat.net/ics</p> <p>És IMPREScindible que porti aquesta carta per a què li donin el material.</p> <p>La prevenció és a les seves mans: participi-hi!</p> <p>Ben cordialment,</p> <p>Dra. Gemma Binefa Coordinadora del Programa</p> <p>L'Hospitalet de Llobregat, \$HOYS\$</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">Tota la informació obtinguda durant el procés serà confidencial i d'ús estrictament sanitari.</p>	
<p style="font-size: x-small;">ICO 178</p> 	

9.4. Instruccions del test de guaiac



PROGRAMA DE DETECCIÓ
PRECOÇ DE CÀNCER DE
COLON I RECTE

INSTRUCCIONS

Prova de detecció de sang
oculta en femta

- Cal recollir mostres de femta de tres dies diferents.
- Des de la primera recollida de mostres fins a l'enviament per correu cal que transcorri el menor temps possible, **com a màxim una setmana.**
- En cas que hi hagi sang per hemorroides o pèrdues menstruals, caldrà esperar tres dies sense pèrdua de sang abans de realitzar la prova.

Si té qualsevol dubte o li cal més informació
pot trucar al telèfon
93 260 79 59



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



ICO
Institut Català d'Oncologia



MATERIAL

1. Disposa d'un cartró per a la recollida de tres mostres de femta (caca) diferents i tres etiquetes d'identificació.

2. Enganxi les etiquetes d'identificació en les tres solapes trepades del cartró.

Només cal que posi la data de recollida de la mostra.

3. En cap cas ha de fer servir el dors del cartró.

4. A continuació obri una solapa per a cada recollida.

5. Abans d'asseure's a la tassa del vàter tingui el material preparat (el cartró de les mostres i l'espàtula) i col·loqui diverses capes de paper higiènic al fons de la tassa.

6. Obri la solapa i aixequi la tapa amb l'ajut del trepat. Un cop oberta hi trobarà dos cercles on haurà de dipositar les mostres de femta.



RECORDI:

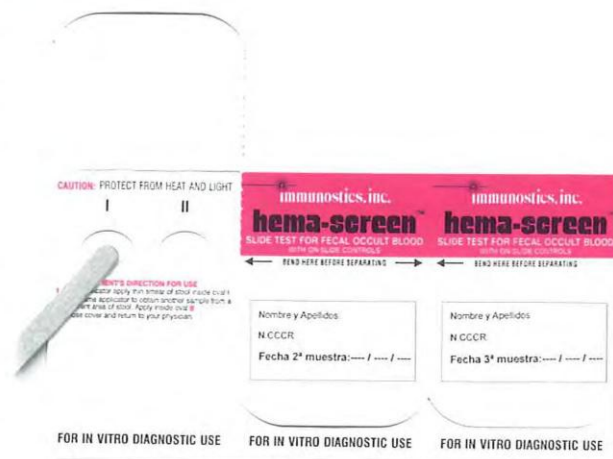


COM RECOLLIR LES MOSTRES

Primera recollida de mostres de femta

1. Agafi una de les espàtules, reculli una quantitat petita de femta i estengui'n una capa fina al centre del primer cercle.

2. Amb una altra espàtula, reculli una quantitat de femta d'una altra zona diferent a l'anterior, i estengui'n una capa fina al centre del segon cercle.



3. Espera 5 minuts i a continuació tanqui la solapa de la mostra. Escriu la data de la recollida.

4. Mantingui el cartró amb les mostres a temperatura ambient fins a completar tot el procediment. *No deixi el cartró exposat a la calor o al sol directe, ja que podria fer malbé la mostra.*

Segona i tercera recollida de mostres de femta

Repeteixi el mateix procediment que hem descrit a la primera recollida de mostres.

ENTREGA DE LES MOSTRES

Introdueixi el cartró de les mostres en el sobre franquejat adjunt. Finalment, dipositi'l en una bústia de correus.

Abans d'enviar el cartró, comprovi que cadascuna de les solapes porta l'etiqueta amb el seu nom i la data de recollida de cada mostra

COM REALITZAR LA PROVA DE FEMTA

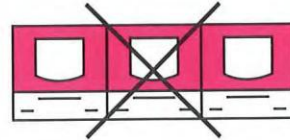
1. Si sagna per hemorroides o pèrdues menstruals, esperi 3 dies abans de recollir les mostres

RECORDI!

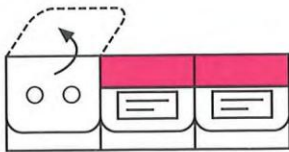
2. Enganxi les etiquetes a la part frontal del cartró



3. En cap cas utilitzi el dors del cartró



4. **1r Dia.** Obri la primera solapa

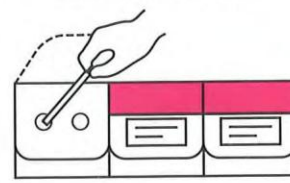


5. Col·loqui el paper higiènic al fons de la tassa del vàter per evitar el lliscament de la femta



Reculli una mostra d'un costat de la femta

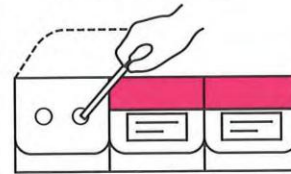
6. Estengui una capa prima de femta en el 1r cercle



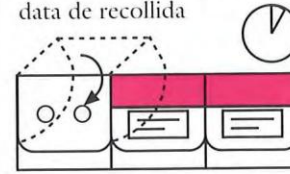
7. Reculli una nova mostra d'un altre costat de la femta



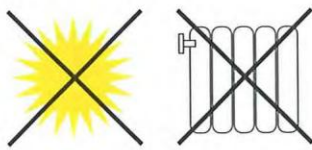
8. Estengui una capa prima de femta al 2n cercle



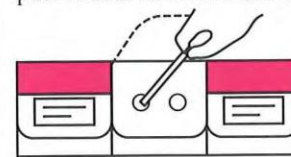
9. Espera 5 minuts abans de tancar la solapa i escriu la data de recollida



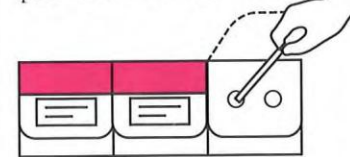
10. Conservi les mostres en un lloc sec



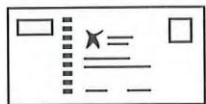
11. **2n Dia.** Repeteixi el mateix procés de recollida i posi la data de la 2a mostra



12. **3r Dia.** Repeteixi el mateix procés de recollida i posi la data de la 3a mostra



13. Introdueixi el cartró de les mostres al sobre franquejat adjunt



14. Dipositi el sobre amb les mostres en una bústia de correus



15. Si vol més informació, pot preguntar al seu ambulatori o trucar al telèfon

93 260 79 59

9.5. Instruccions del test immunològic

LA PREVENCIÓ ÉS A LES SEVES MANS
Informació que cal saber

- No faci la prova si presenta hemorroides sagnants o menstruació. En aquest cas, haurà d'esperar 3 dies seguits sense pèrdues de sang abans de realitzar la prova.
- Eviti la contaminació de la femta amb orina.
- **No** és necessari estar en dejú ni seguir cap dieta abans de fer la prova.
- Prendre medicació **no** interfereix en la realització de la prova.
- No ingereixi el líquid del tub. Si el líquid entra en contacte amb els ulls, la boca o la pell, esbandir acuradament amb aigua i, si és necessari consulti amb el seu metge o farmacèutic habituals.
- Comunique al Programa (**93 260 79 59**) la pèrdua de la prova o qualsevol entrebanc que hagi sorgit durant la realització de la mateixa.

LA PREVENCIÓN ESTÁ EN SUS MANOS
Información que debe saber

- No haga la prueba si presenta hemorroides sangrantes o menstruación. En este caso, deberá esperar 3 días seguidos sin pérdidas de sangre antes de realizar la prueba.
- Evite la contaminación de las heces con orina.
- **No** es necesario estar en ayunas ni seguir ninguna dieta antes de hacer la prueba.
- Tomar medicación **no** interfiere en la realización de la prueba.
- No ingiera el líquido del tubo. Si el líquido entra en contacto con los ojos, boca o piel, lavar la zona con abundante agua y en caso de ser necesario consulte con su médico o farmacéutico habitual.
- Comunique al Programa (**93 260 79 59**) la pérdida de la prueba o cualquier inconveniente sufrido durante la realización de la misma.

Per a qualsevol dubte, truqui'ns:
Para cualquier duda, llámenos:




**INSTRUCCIONS
PER A LA RECOLLIDA
DE MOSTRES**

**Prova de detecció
de sang oculta en femta**

**INSTRUCCIONES
PARA LA RECOGIDA
DE MUESTRAS**

**Prueba de detección
de sangre oculta en heces**

**PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ
DE CÀNCER DE CÒLON I RECTE**

**PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ
DE CÁNCER COLORRECTAL**



93 260 79 59




PROGRAMA DE DETECCIÓ
PRECOÇ DE CÀNCER DE
CÒLON I RECTE

Institut Català d'Oncologia

INSTRUCCIONS PER A LA RECOLLIDA DE MOSTRES

INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS

OC-SENSOR μ



1



2



3



4




5



6



7



8

Comprovi que disposa de tot el material: tub, bossa verda i full d'instruccions.

Compruebe que dispone de todo el material: tubo, bolsa verde y hoja de instrucciones.

Anoti la data de realització de la prova a l'etiqueta del tub.

Anote la fecha de la realización de la prueba en la etiqueta del tubo.

Col·loqui suficient paper en l'interior del vàter per facilitar la recollida de la mostra de femta.

Coloque suficiente papel en el interior del váter para facilitar la recogida de la muestra de heces.

Desenrosqui i tregui el tap verd.

Desenrosque y saque el tapón verde.

Punxi la femta amb la punta del bastonet i faci-la lliscar de manera horitzontal i vertical.

Pinche las heces con la punta del bastoncillo y deslicela de forma horizontal y vertical.

N'hi ha prou amb poca quantitat de mostra.


Es suficiente con poca cantidad de muestra.

Posi el bastonet verd dins del tub, tapi'l bé i agiti'l.

Ponga el bastoncillo verde dentro del tubo, tápelo bien y agítelo.

Guardi el tub a la bossa verda i conservi'l a la nevera fins que el porti al seu ambulatori tan aviat com sigui possible.

Guarde el tubo en la bolsa verde y consérvelo en la nevera hasta que lo lleve a su ambulatorio lo antes posible.



9.6. Classificació dels resultats de les colonoscòpies i recomanacions del següent seguiment en funció del resultat.

CLASSIFICACIÓ PRÈVIA A LA PUBLICACIÓ DE LA GUIA EUROPEA		
RESULTAT	CRITERIS	RECOMANACIÓ
Normal	<ul style="list-style-type: none"> • No presència de pòlips ni MII. • La resta de lesions (hemorroides, diverticles, fissures...) es consideraran normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribratge (PDOSF) o colonoscòpia als 10 (segons edat).
Pòlip Hiperplàstic	<ul style="list-style-type: none"> • Pòlip hiperplàstic situat a recte o sigma < 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribratge (PDOSF) o colonoscòpia als 10 (segons edat).
Adenoma de Baix Risc	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 adenomes i • <10 mm i • histologia tubular i • displàsia de baix grau 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscòpia als 5 anys.
Adenoma d'Alt Risc	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 adenomes <10 mm o • 1 adenoma ≥10 mm i <20 mm o • histologia vellós o túbulo-vellós o • displàsia d'alt grau / pTis / carcinoma intraepitelial o intramucós o • qualsevol adenoma serrat o pòlip hiperplàstic situat a recte o sigma ≥10 mm • qualsevol pòlip hiperplàstic situat a còlon • ≥5 adenomes o • 1 adenoma ≥20 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscòpia a 1 any.
Càncer	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma (ADK) invasiu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivació a unitat funcional.
Malaltia Inflamatòria Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomia patològica específica de Colitis Ulcerosa o Malaltia de Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivació a unitat específica o especialista.

Totes les recomanacions es basen en colonoscòpies realitzades en condicions ideals (preparació adequada i intubació cecal. Els pòlips ressecats i no recuperats es classificaran en funció de la seva mida.

CLASSIFICACIÓ POSTERIOR A LA PUBLICACIÓ DE LA GUIA EUROPEA		
RESULTAT	CRITERIS	RECOMANACIÓ
Normal	<ul style="list-style-type: none"> • No presència de pòlips ni MII. • La resta de lesions (hemorroides, diverticles, fissures...) es consideraran normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribratge (PDOSF) o colonoscòpia als 10 (segons edat).
Pòlip Hiperplàstic	<ul style="list-style-type: none"> • Pòlip hiperplàstic situat a recte o sigma < 10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribratge (PDOSF) o colonoscòpia als 10 (segons edat).
Adenoma de Baix Risc	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 adenomes i • <10 mm i • histologia tubular i • displàsia de baix grau 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribratge (PDOSF) als 2 anys o colonoscòpia als 5-10 (segons edat).
Adenoma de Risc Intermedi	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 adenomes <10 mm o • 1 adenoma ≥10 mm i <20 mm o • histologia vellós o túbulo-vellós o • displàsia d'alt grau / pTis / carcinoma intraepitelial o intramucós o • qualsevol adenoma serrat o pòlip hiperplàstic situat a recte o sigma ≥10 mm • qualsevol pòlip hiperplàstic situat a còlon 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscòpia a 3 any.
Adenoma d'Alt Risc	<ul style="list-style-type: none"> • ≥5 adenomes o • 1 adenoma ≥20 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonoscòpia a 1 any.
Càncer	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma (ADK) invasiu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivació a unitat funcional.
Malaltia Inflamatòria Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomia patològica específica de Colitis Ulcerosa o Malaltia de Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivació a unitat específica o especialista.

Totes les recomanacions es basen en colonoscòpies realitzades en condicions ideals (preparació adequada i intubació cecal. Els pòlips ressecats i no recuperats es classificaran en funció de la seva mida.

9.7. Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica



Bellvitge
Hospital Universitari

Institut Català de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

**INFORME DEL COMITÈ ÈTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

El Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunió de fecha 09 de Junio de 2011 (Acta 11/11), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación con nuestra ref. **PR130/11**, titulado:

“CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL: ADECUACIÓN Y CUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS COLONOSCOPIAS DE SEGUIMIENTO”

Presentado por Dra. Gemma Binefa Rodríguez del Departamento de Prevención y Control del Cáncer del ICO – Fundació IDIBELL, como investigadora principal, ha acordado emitir INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.

Convocatoria FIS 2011




Bellvitge
 Hospital
 Comitè Ètic d'Investigació
 Clínica

Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretari del CEIC

L'Hospitalet de Llobregat, 9 de Junio de 2011






Hospital Universitari de Bellvitge
 Feixa Llarga s/n
 08907 L'Hospitalet de Llobregat
 Tel. 932 607 500
 Fax 932 607 561
 www.bellvitgehospital.cat

9.8. Resultats de l'estudi de l'enviament del test de sang oculta en femta per correu postal



REF. 712




PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL: AUMENTO DE LA PARTICIPACIÓN PERO... ¿A QUÉ PRECIO?

G Binefa¹, N Milà¹, L Benito^{1,2}, M Garcia¹, V Moreno^{1,2}

¹Institut Català d'Oncologia -IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Universitat de Barcelona.
Estudio parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI11/01593, CIBERESP y RD/12/0036/0053).

Introducción

Se ha demostrado que los programas de cribado de cáncer colorrectal basados en el test de sangre oculta en heces (TSOH) son coste-efectivos, pero para ello hay que obtener una participación elevada.

Aunque la participación en el programa de L'Hospitalet de Llobregat ha aumentado desde su implementación, no se ha alcanzado el valor estándar establecido por las guías. Aún así, se observa que una vez la gente participa, se mantiene fiel al programa y lo continúa haciendo (>80%) en la ronda siguiente (**participantes anteriores**); en cambio, el grupo de **no participantes anteriores** (población invitada en la ronda anterior que no participó) y las **nuevas incorporaciones** (invitados por primera vez) obtienen peores resultados.

Objetivo: evaluar la implementación de un nuevo circuito para aumentar la participación en los grupos de **no participantes anteriores** y **nuevas incorporaciones**.

Métodos

Estudio aleatorizado de la población diana (hombres y mujeres entre 50 y 69 años) del Programa de cribado de CCR de 3 áreas básicas de salud (ABS) de L'Hospitalet de Llobregat (Florida Norte, Florida Sur y Bellvitge). La mitad de la población de cada ABS fue invitada a través del circuito convencional y la otra mitad con una nueva estrategia.

- **Método convencional:**
 - **Participantes anteriores** se les hizo llegar directamente el TSOH a su domicilio.
 - **Nuevas incorporaciones** y **no participantes anteriores** debían contactar con atención primaria o la oficina técnica de cribado para obtener el TSOH.
- **Nueva estrategia:** a toda la población se le envió el TSOH a su domicilio, sin necesidad de contactar con nadie para su obtención. Se adjuntó un sobre pre-franqueado para recuperar los TSOH en caso de no querer participar.





SI NO QUIERE PARTICIPAR:
DEVUELVEL EL MATERIAL EN ESTE SOBRE

En ambas estrategias, los participantes retornaban el test a su ABS de referencia.

Resultados

Tabla. Participación por área básica de salud (ABS) según estrategia de cribado

	Estrategia convencional		Estrategia nueva		p-valor
	Invitados	Participantes	Invitados	Participantes	
	n	n %	n	n %	
Florida Norte					
Nueva Incorporación	748	191 25,5	608	182 29,9	0,071
No participante anterior	1.211	173 14,3	1.317	281 21,3	<0,000
Florida Sur					
Nueva Incorporación	576	141 24,5	598	184 30,8	0,016
No participante anterior	1.318	171 13,0	1.337	244 18,2	0,000
Bellvitge					
Nueva Incorporación	531	144 27,1	535	204 38,1	0,000
No participante anterior	1.528	211 13,8	1.546	352 22,8	<0,000
Global 3 ABS					
Nueva Incorporación	1.855	476 25,7	1.741	570 32,7	<0,000
No participante anterior	4.057	555 13,7	4.200	877 20,9	<0,000

Con la nueva estrategia la participación se incrementó significativamente tanto en las **nuevas incorporaciones** como en los **no participantes anteriores** (7,0 y 7,2 puntos porcentuales respectivamente).

Estas diferencias se mantuvieron al estratificar por ABS en todos los casos excepto en las **nuevas incorporaciones** de Florida Norte.

Con la nueva estrategia sólo se recuperaron el 4,4% de los TSOH no usados y cada participante supuso un coste adicional de **7,9€** respecto al sistema de invitación tradicional.

Conclusiones

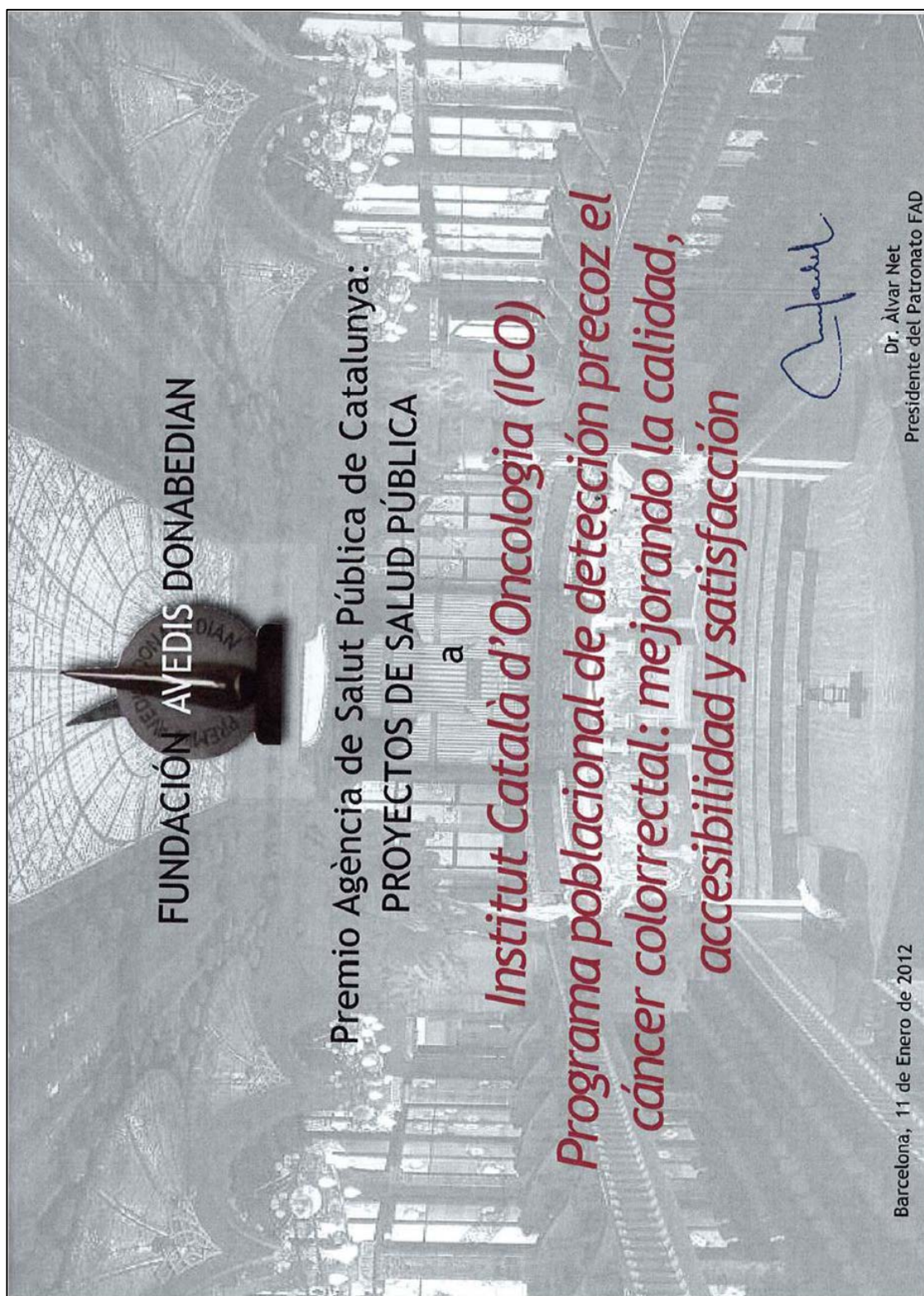
El envío del TSOH por correo postal a la población elegible, aumentó notablemente la participación en el programa de cribado. No obstante, se deberán realizar análisis complementarios para valorar si es una estrategia coste-efectiva. En el actual contexto económico, es fundamental diseñar buenas estrategias y seleccionar adecuadamente a las personas que mejor puedan responder a ellas.

NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES

Congreso SEE Granada, 4 de septiembre de 2013

Institut Català d'Oncologia

9.9. Certificat Premi Avedis Donabedian



9.10. Certificat Premi Hinnovar



IV Edición de los premios HINNOVAR

Primer Premio

En la categoría de:
Impacto en el paciente con cáncer

Al proyecto:
**Programa de cribado de cáncer colorrectal.
Prevenir, curar y ahorrar**
Institut Català d'Oncologia

Por ser una iniciativa innovadora que mejora la calidad de vida de los pacientes y contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario.
Barcelona, 21 de noviembre de 2014.



Concha Marzo
Corporate Public Affairs and Market Access Head

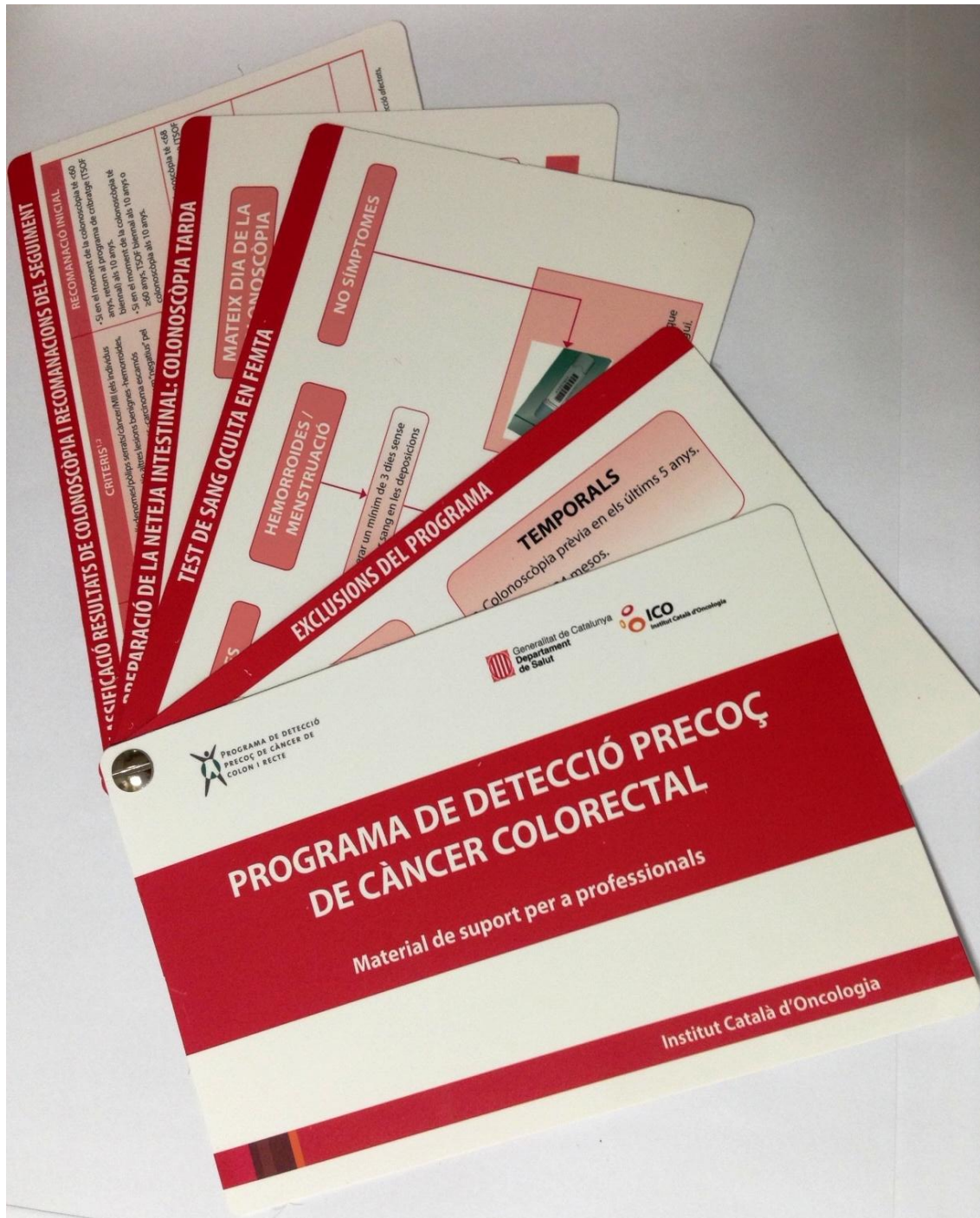
Un proyecto de:  **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Con la colaboración de: **ESADE**




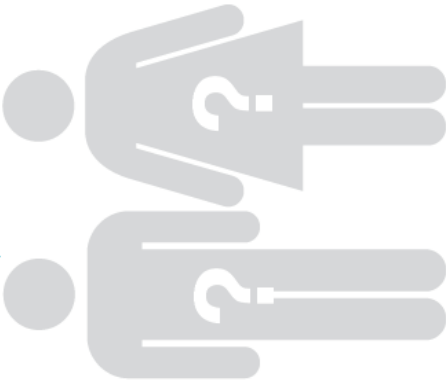
HINNOVAR
Proyecto Hospitalario Innovadores

9.11. Material adreçat a professionals sanitaris



9.12. Material adreçat a població general



#4

QUÈ MÉS PUC FER PER TENIR CURA DE LA MEVA SALUT?

¿QUÈ MÉS PUEDO HACER PARA CUIDAR MI SALUD?

¿QUÉ MÁS PUEDO HACER PARA CUIDAR MI SALUD?

SI TENGO ALGUNA DUDA, ¿A DÓNDE ME DIRIJO?

SI TINGO ALGUN DUBTE, ON EM DIRIGEIXO?

SI TENGÓ ALGUNA DUDA, ¿Y AHORA QUÈ?

JA M'HAN FET UNA COLONOSCÒPIA, I ARA QUÈ?

YA ME HAN HECHO UNA COLONOSCOPIA, ¿Y AHORA QUÉ?

Aquests pràctics consells l'ajudaran a portar una vida més saludable:

- mengi més fruita i verdura
- mengi menys aliments amb greixos d'origen animal
- faci exercici regularment
- eviti l'obesitat
- moderi el consum de begudes alcoholiques
- no fumi

Estos prácticos consejos le ayudarán a llevar una vida más saludable:

- coma más fruta y verdura
- coma menos alimentos con grasas de origen animal
- haga ejercicio regularmente
- evite la obesidad
- modere el consumo de bebidas alcohólicas
- no fume

Recuerde que el cáncer de colon y recto es uno de los más frecuentes entre hombres y mujeres de más de 50 años.

Sin embargo, si se detecta a tiempo tiene muchas posibilidades de curarse. El principal problema del cáncer colorrectal es que no suele causar molestias hasta que la enfermedad está muy avanzada.

PER AIXÒ RESULTA TAN IMPORTANT EL DIAGNÒSTIC PRECOÇ I LA PREVENCIÓ.

POR ESO RESULTA TAN IMPORTANTE EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA PREVENCIÓN.


93 260 79 59

Si ho prefereix, pot enviar un correu electrònic a:
Si lo prefiere, puede enviar un correo electrónico a:

prevenciacolon@iconcologia.net

L'ICO és un organisme públic que treballa per reduir l'impacte del càncer a Catalunya.



El ICO es un organismo público que trabaja para reducir el impacto del cáncer en Cataluña.

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat



www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat


www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net




PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE COLÓN I RECTE

L'Hospitalet de Llobregat

www.iconcologia.net

#1

JA M'HAN FET UNA COLONOSCÒPIA, I ARA QUÈ?

Després d'una colonoscòpia, el procés continua.

Cal fer un seguiment per assegurar que no es desenvolupen lesions a l'interior de l'intestí (pòlips) que resultin perjudicials amb el pas del temps.

La prevenció no s'acaba amb els resultats de la colonoscòpia.

EL PROCÉS CONTINUA I DEPÈN DE VOSTÈ.

YA ME HAN HECHO UNA COLONOSCOPIA, ¿Y AHORA QUÈ?

Después de una colonoscopia, el proceso continúa.

Es necesario hacer un seguimiento para asegurar que no se desarrollan lesiones en el interior del intestino (pólipos) que resulten perjudiciales con el paso del tiempo.

La prevención no se acaba con los resultados de la colonoscopia.

EL PROCESO CONTINÚA Y DEPENDE DE USTED.



#2

¿QUÉ TENGO QUE HACER PARA QUE ME HAGAN EL SEGUIMIENTO?

COM HO HAIG DE FER PER A QUÈ EM FACIN EL SEGUIMENT?

Es importante que lleve a su médico de cabecera la carta del Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto a seguir según el resultado de su colonoscopia.

Es su médico quien ha de estar al corriente de todo el proceso para recomendarle lo más adecuado para su prevención y cuándo ha de llevar a cabo el próximo seguimiento.

És important que porti al seu metge de capçalera la carta del Programa de Detecció Precoç de Càncer de Colòn i Recte amb les recomanacions a seguir segons el resultat de la seva colonoscòpia.

És el seu metge qui ha d'estar al corrent de tot el procés per recomanar-li el més adequat per a la seva prevenció i quan ha de realitzar el proper seguiment.

#3

M'HAN RECOMANAT UN SEGUIMENT DIFERENT AL DEL MEU VEI, PER QUÈ?

No todo el mundo precisa el mismo seguimiento, ya que el intervalo entre controles depende de diversos factores: la edad, los antecedentes familiares y, si se han encontrado pólipos, del número y las características de los mismos.

No obstante, si en cualquier momento presenta síntomas o molestias consulte a su médico. No espere a que se cumpla el plazo fijado hasta el siguiente control.

EL MÉDICO DE CABECERA HA DE ESTAR AL CORRIENTE.



ME HAN RECOMENDADO UN SEGUIMIENTO DISTINTO AL DE MI VECINO, ¿POR QUÈ?

No tothom precisa del mateix seguiment, ja que l'interval entre controls depèn de diversos factors: l'edat, els antecedents familiars i, si s'han trobat pòlips, del nombre i les característiques dels mateixos.

No obstant, si en qualsevol moment presenta símptomes o molèsties vagi al seu metge. No esperi a que es compleixi el termini establert fins el següent control.

EL METGE DE CAPÇALERA N'HA D'ESTAR AL CORRENT.

