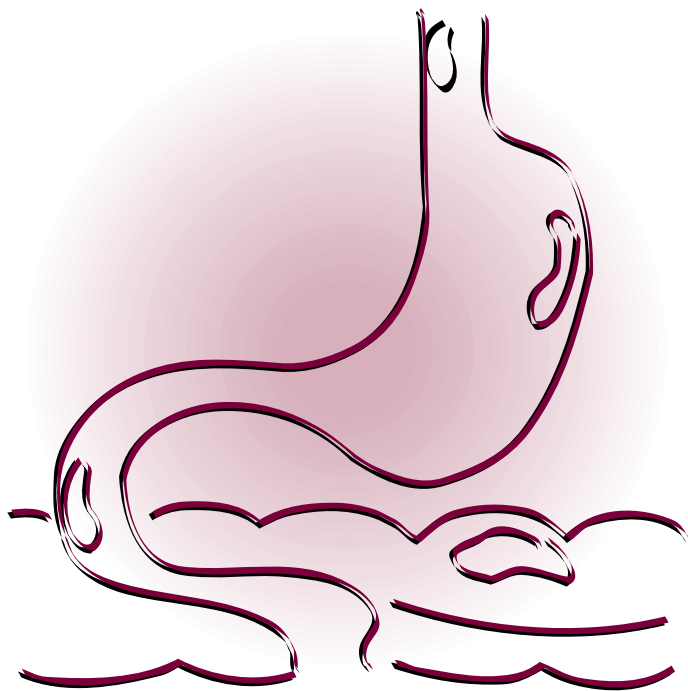


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA BASADAS EN LA EVIDENCIA



TAMIZAJE EN CANCER DIGESTIVO

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Dr. Gustavo Mariño Rugeles
Dr. Abraham Kestenber

AUTORES DE LA GUIA

Guía de Cáncer de Estómago

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico Cirujano Oncólogo
Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Dr. Gustavo Mariño Rugeles
Médico especialista en Gastroenterología
Profesor Ad Honorem, Departamento de Medicina Interna
Servicio de Cirugía y Gastroenterología
Universidad del Valle

Guía de Cáncer Colorrectal

Dr. Abraham Kestenberg
Cirujano de Colon y Recto
Profesor Asociado
Jefe del Departamento de Cirugía
Facultad de Salud
Universidad del Valle

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico Cirujano Oncólogo
Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle
Coordinador Guías de Práctica Clínica

Dr. Anthony B. Miller
Profesor, Departamento de Medicina Preventiva y Bioestadística
University of Toronto, Toronto, Canadá.
Asesor Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE	
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	15
PRIMERA PARTE	16
CANCER GASTRICO	16
1. INTRODUCCION.....	16
1.1. Definición de términos	16
1.2. Importancia del problema	16
1.3. Fases tempranas de la enfermedad y efectividad del tratamiento en dicha fase	17
2. HISTORIA NATURAL DEL CANCER GASTRICO TEMPRANO	17
2.1. Evidencia de evolución a avanzado	17
2.2. Pruebas utilizadas en programas propuestos para tamizaje	18
2.2.1. Radiografías gástricas	18
2.2.2. Marcadores tumorales	18
2.2.2.1. Antígeno de sulfoglicoproteína fetal en jugo gástrico	18
2.2.2.2. Marcador tumoral CA 19-9	18
2.2.3. Medición de pepsinógeno sérico	18
2.2.4. Endoscopia digestiva alta	19
2.2.5. Efectividad de programas de tamizaje	19
2.2.5.1. Estudios de casos y controles	20
2.2.5.2. Estudios de costo-beneficio	21
2.3. Selección de grupos de alto riesgo	21
2.3.1. Metaplasia intestinal (MI)	21
2.3.2. Anemia perniciosa (AP)	21
2.3.3. Gastrectomía parcial previa	22
2.3.4. Pólipos gástricos	22
2.3.5. Displasia epitelial	23
2.3.6. Dispepsia	23
2.3.7. Infección por <i>H. pylori</i>	24
2.3.8. Otros factores	24
2.3.8.1. Dietéticos	24
2.3.8.2. Frutas y verduras	24

2.4. Objetivos del cuidado clínico	25
2.5. Recomendaciones	25
2.5.1. Recomendaciones para tamizaje en población general	25
2.5.2. Selección de grupos de alto riesgo para detección de cáncer gástrico	25
2.5.3. Evaluación de pacientes sintomáticos	25
2.6. Estrategia para la detección de cáncer gástrico temprano o en estadios curables quirúrgicamente	26
2.6.1. Pacientes con metaplasia intestinal	26
2.6.2. Pólipos gástricos	26
2.6.3. Displasia	27
2.6.4. Gastrectomía parcial previa	27
2.6.5. Pacientes con diagnóstico de anemia perniciosa	27
3. RECOMENDACIONES SOBRE EDUCACION A LA POBLACION	28
4. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION Y REVISION DE LA GUIA	28
SEGUNDA PARTE	29
CANCER COLORRECTAL	29
1. INTRODUCCION	29
2. OBJETIVO	30
3. RECOMENDACIONES PARA PESQUISA DE CANCER COLORRECTAL EN PERSONAS CON RIESGO PROMEDIO (POBLACION GENERAL)	30
3.1. Prueba de sangre oculta en materia fecal (FOBT)	30
3.1.1. El proceso de la prueba.	30
3.1.2. Recomendaciones para la realización de la prueba	31
3.1.3. Características de desempeño.	32
3.1.4. Efectividad	32
3.1.5. Frecuencia	33
3.1.6. Complicaciones	34
3.1.7. Participación y aceptabilidad	34
3.1.8. Conclusiones y recomendaciones.	34
3.2. Sigmoidoscopia	35
3.2.1. Definición de una sigmoidoscopia positiva	35

3.2.2. Desempeño	35
3.2.3. Efectividad	36
3.2.4. Frecuencia de la pesquisa	36
3.2.5. Complicaciones	37
3.2.6. Participación y aceptabilidad	37
3.3. Combinación de sigmoidoscopia flexible y sangre oculta en materia fecal	37
3.4. Colon por enema y colonoscopia	38
3.5. Tacto rectal	39
4. RECOMENDACIONES PARA PESQUISA DE INDIVIDUOS CON RIESGO AUMENTADO DE CANCER COLORRECTAL	39
4.1. Historia familiar de CCR	39
4.2. Síndromes genéticos	40
4.3. Personas con historia familiar de CCR hereditario no polipósico	40
4.4. Vigilancia	40
5. COMENTARIOS SOBRE COSTO-BENEFICIO	41
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
BIBLIOGRAFIA	45

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. INTRODUCCION

1.1. Definición de términos

Carcinoma gástrico temprano: Carcinoma gástrico primario limitado a la mucosa o submucosa del estómago, independientemente de la presencia de invasión a ganglios (Estadíos I y II de la clasificación estandarizada TNM, que estratifica la invasión tumoral, de nódulos linfáticos y metástasis).

Carcinoma gástrico avanzado: Adenocarcinoma que invade la muscular propia del estómago o capas más profundas.

1.2. Importancia del problema

De acuerdo con el registro de cáncer de Cali, Colombia, el CG es el tipo de cáncer con mayor incidencia en hombres y el tercero en mujeres, representando el 17.2% del total de cánceres en hombres y el 9.1% en mujeres, registrados en el período 1987-1991. En Colombia la IARC informa para el periodo de 1982 a 1986 una incidencia de CG ajustada por edad de 36.3 /10.000 habitantes para hombres, 19.9/ 10.000 en mujeres. Además, es la primera causa de mortalidad, tanto en hombres como en mujeres, por cáncer en Colombia, habiéndose detectado focos de mayor incidencia en los departamentos de Nariño, Cauca, Antioquia y Boyacá.

Según distribución por grupos de edad, las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en Cali, muestran un marcado aumento en los grupos mayores de 50 años, como lo muestra la **tabla 1**.

Tasa de mortalidad por cáncer de estómago Período 1987-199		
Grupo de edad	Mujeres	Hombres
20-29	0.9	0.3
30-39	2.0	4.5
40-49	7.2	14.3
50-59	25.3	40
60 o más	120.3	195.7
Total	18.6	29.2

Tabla 1.

En el mundo las cifras más altas informadas por la IARC para el mismo intervalo (1982-1986) están en países como Japón 73/93 (Hombres/Mujeres por 10.000 habitantes respectivamente); Rusia 52.8/25.3; Costa Rica 46.9/21; Portugal 47.8/23.9; China 33.4-49.8/12.4-21.9. Otros países, como USA, reportan incidencias (por 10.000 habitantes) menores (8 en blancos y 12 en hombres negros y 3.5 en mujeres blancas y 5.6 en negras).

En conclusión, en Colombia las cifras de incidencia de CG se acercan a las reportadas en países considerados de alto riesgo como China y Costa Rica y es la primera causa de mortalidad por cáncer, por lo cual es prioritario buscar mecanismos que puedan disminuir su incidencia o su mortalidad por medio de la detección de la enfermedad en estadios tempranos, como se muestra a continuación.

1.3. Fases tempranas de la enfermedad y efectividad del tratamiento en dicha fase

El carcinoma gástrico se clasifica, de acuerdo al grado de invasión a la pared, en temprano (ver definiciones) o avanzado. El concepto de carcinoma gástrico temprano (CGT) fue definido por la Sociedad Japonesa para el estudio del Cáncer Gástrico en 1963, considerando en estos pacientes la posibilidad de resección quirúrgica completa con fines curativos.

Se han reportado altos niveles de supervivencia postoperatoria si el diagnóstico se hace en esta fase: 81-91% a 5 años, ⁴ a diferencia del carcinoma avanzado, en el cual la supervivencia es de 4-36%.

Las estrategias existentes actualmente como tamizaje para cáncer gástrico tienen como objetivo disminuir la mortalidad al curar con la cirugía a la mayoría de los pacientes que se detectan en fase temprana.

2. HISTORIA NATURAL DEL CANCER GASTRICO TEMPRANO

2.1. Evidencia de evolución a avanzado

En un estudio de 56 pacientes con CGT en Japón, que por diversas razones no fueron llevados a cirugía inicialmente (diagnóstico endoscópico), se encontró que en 29 meses, 27 progresaron a avanzado y 16 estaban igual (13 no operados ni reexaminados). De 34 que no fueron a cirugía 12 murieron por su cáncer. Según el método estimado de Kaplan y Meier, 50% de los tempranos progresan a avanzados en 37 meses, llevándolos a la muerte en 77 meses desde el momento del diagnóstico endoscópico.

Los posibles sesgos de dicho trabajo son: alta predominancia de hombres, grupo más común de edad fue de 70-79 años, no evaluaron aquellos operados antes de seis meses para evolución a avanzado, no se hizo un plan o protocolo de seguimiento en los no operados y el diagnóstico de CGT fue endoscópico.

No es considerado ético actualmente el no recomendar la resección a un paciente con CGT, por lo cual no es factible obtener mayor evidencia de la historia natural de la enfermedad que la descrita en el estudio anterior.

2.2. Pruebas utilizadas en programas propuestos para tamizaje

2.2.1. Radiografías gástricas

Método utilizado en Japón desde 1962 dentro de la estrategia de tamizaje para CG en dicho país. Para facilitar su difusión se diseñaron vehículos motorizados que transportan aparatos de fotofluorografía. Se toman 6-7 fotos en varias posiciones para cubrir todas las superficies del estómago.

Dichas fotos incluyen llenado con bario, estudio de mucosa y método de doble contraste. Esto toma 3-4 minutos por persona examinada.

Con éste método 87% de examinados se consideran normales y 13% van a estudios subsiguientes (examen directo con rayos X, o endoscopia y biopsias). La sensibilidad de dicha estrategia en el trabajo realizado en la prefectura de Miyagi (por método convencional de estimación de sensibilidad) es de 85%; sin embargo, la especificidad es de 90%, es decir, un 10% falsos positivos van a exámenes diagnósticos.

2.2.2. Marcadores tumorales

2.2.2.1. Antígeno de sulfoglicoproteína fetal en jugo gástrico

Método evaluado en Finlandia, donde se encontró una sensibilidad a un año de 75%, cayendo a 45% a tres años; la especificidad fue del 91%.

2.2.2.2. Marcador tumoral CA 19-9

Utilizando un banco de sueros se realizó un estudio de casos-controles anidado para evaluar la validez de una serie de marcadores tumorales séricos para la identificación de cáncer subsecuentemente; el mejor marcador para CG fue CA 19-9 con una sensibilidad 74% CG, pero la especificidad fue de solo 74%, lo que lo hace inaplicable a programas de detección temprana.

Siendo los marcadores tumorales un campo con amplias potencialidades como herramientas de diagnóstico y/o pronóstico, se esperan desarrollos y evidencias prácticas futuras que permitan su aplicación.

2.2.3. Medición de pepsinógeno sérico

La gastritis crónica atrófica ha sido considerada como precursora de CG y se ha estimado que 10% de pacientes con gastritis crónica atrófica desarrollarán CG en 10-15 años. Además, estudios previos han indicado que los niveles de pepsinógeno reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica, de manera que sirven como marcadores de gastritis crónica atrófica.

Basado en lo anterior se ha propuesto la medición de pepsinógeno I y la relación de PG I / PG II para identificar sujetos en riesgo, en los cuales se indicaría realizar una endoscopia o estudio radiológico de alta calidad para descartar CG.

Miki realizó estudio en 4.647 trabajadores (4.113 hombres, 534 mujeres) (edad promedio 49 años), seleccionando aquellos con $PG < 50$ ug/l o relación $PG\ I/II < 3$, lo cual se encontró en 875 (18.8%); se hizo endoscopia en 676 (14.5%), encontrando cuatro pacientes con CG, tres de ellos CGT y cuatro con adenoma gástrico.

La tasa de detección de CG fue similar a lo visto con la estrategia de tamizaje con estudios radiológicos.

Hattori estudió 4.876 trabajadores de 40-61años y seleccionó aquellos con $PG < 50$ ng/ml o $PG\ I/II < 3$; 911 (18.7%) tuvieron dichos criterios y 650 de estos fueron a estudio endoscópico; se encontró CG en 11 pacientes. ocho de ellos tuvieron CGT.

En el seguimiento por un año del resto de la muestra, se hizo diagnóstico de CG en siete (6/7), negativos previamente por estudios de pepsinógeno.

Con dichos datos se estimó una sensibilidad 66.7% (12/18) y una especificidad de 81.5% (3.959/4.858).

2.2.4. Endoscopia digestiva alta

Se utiliza en Japón como estudio definitivo para hacer el diagnóstico de cáncer gástrico, complementándolo con la toma de biopsias. Se ha descrito una adecuada capacidad de estratificación del cáncer gástrico cuando es utilizado por endoscopistas ampliamente entrenados, con experiencia en su identificación. Se ha reportado que 80% de los diagnósticos endoscópicos de carcinoma gástrico clasificado como temprano se confirman en patología de pieza quirúrgica.

2.2.5. Efectividad de programas de tamizaje

Los datos más relevantes provienen de estudios practicados en Japón, país donde se introdujo un programa de tamizaje en 1962, sin disponer de estudios aleatorios controlados previos. En este país la proporción de población general que participó en el programa fue de 8% en 1984, 13% en 1990, nivel que impide cuantificar el efecto sobre mortalidad general por CG.

Los cambios epidemiológicos de comportamiento del CG en Japón desde dicha época incluyen:

- La mortalidad en hombres en 1960 por CG fue 51.6% de la mortalidad total por cáncer mientras que en 1988 fue de 24,6- 21.6% .
- La ocurrencia de CGT como proporción de CG aumentó de 17% a 41.6% en el Registro Nacional de Cáncer informado en 1985, de acuerdo a Kampschoer.
- El análisis de tendencia en el tiempo según el registro poblacional de cáncer de Miyagi, muestra que hasta 1970 la curva de mortalidad bajó paralela con la incidencia, pero desde 1975 se observa una separación en las curvas, con una mayor disminución en la mortalidad que en la incidencia, más notoria en el grupo de 50-79 años que es la población blanco para tamizaje. El mismo fenómeno se observa en mujeres.

Es necesario recordar que se ha dado un importante cambio en dieta y nivel de vida desde entonces en el Japón, lo cual puede haber contribuido

a disminuir incidencia. Esta diferencia de frecuencias también podría ser atribuible a avances en los métodos diagnósticos y tratamientos y a mejoría en registro de cáncer.

Pronóstico de CG detectados en programas de tamizaje vs. detectados en consulta externa:

Los casos de CG detectados por tamizaje en Japón tienen sobrevida a cinco años de más del 60%, mucho mayor que la de aquellos diagnosticados en el modo general, que es de cerca del 20%.; datos que deben ser vistos con precaución por poder presentar sesgos claramente reconocidos en programas de tamizaje.

En trabajo de Kampschoer se evalúan 290.914 exámenes de tamizaje en Tokio (se invitó a pacientes mayores de 40 años). Se detectaron 474 CG, 52% CGT. En el grupo de tamizaje la sobrevida a cinco años fue de 80% y a 10 años de 78,5%. Se compara con los casos de CG diagnosticados en consulta externa, en los que la sobrevida a cinco años fue de 56.2% y a los 10 años de 55.1%.

A 10 años la sobrevida es claramente superior, refutando este trabajo el posible sesgo de adelanto en el diagnóstico (lead-time bias).

2.2.5.1. Estudios de casos y controles

En Japón, Oshima evaluó todos los casos de muerte por CG (91 casos) en la ciudad de Nose (en Osaka), con tres controles por caso (apareados por edad, area de residencia, no por estatus socioeconómico) y se comparó la historia de estudios de tamizaje (ignorando estudios en últimos 12 meses).

El OR de una persona de morir por CG en estudiados vs no estudiado fue de 0.519 para hombres (IC 90% 0.297-0.905; valor de p "one-tail" = 0.026) y de 0.486 (IC90% 0.239-0.986; valor de p "one-tail"=0.047) para mujeres.

Sin excluir estudiados en 12 meses anteriores al diagnóstico, los resultados para OR fueron: hombres 0.595 (IC90=0.338-1.045), mujeres 0.382 (IC90= 0.185-0.785).

En 1995 Fukao publicó resultados de un nuevo estudio de casos-controles, con 198 casos de muertes por CG en >50 años y 577 controles del registro de seguro nacional de salud, apareados por edad, sexo y sitio de residencia. Se identificaron aquellos con historia de tamizaje en los últimos cinco años. La razón de proporciones (OR) para historia de tamizaje fue de 0.41 (0.28-0.61) para ambos sexos. [(hombres 0.32 (0.19-0.53), mujeres 0.63 (0.34-1.16)]. Estos datos sugieren un efecto protector con el tamizaje, pero con las limitaciones propias de los estudios de casos y controles.

En el estado de Táchira, Venezuela, desde 1981 se adelanta un proyecto de tamizaje masivo, con método de rayos X con bario, similar al japonés.

Se evaluaron 126.623 personas de las cuales 44.562 fueron a endoscopia y 14.589 requirieron biopsias. Se detectaron 133 CGT y 371 avanzados . Durante dicho programa se realizó un estudio de casos-controles, que no encontró evidencia conclusiva de beneficio, atribuible a la tendencia de sujetos sintomáticos a autorreferirse para screening²³.

Infelizmente no hay datos de estudios de pruebas aleatorias controladas con esta estrategia.

2.2.5.2. Estudios de costo-beneficio

En un estudio llevado a cabo en el Japón mediante un modelo teórico para determinar el costo-efectividad, determinó un costo de 55.000 US dólares por vida salvada.²⁴

2.3. Selección de grupos de alto riesgo

Algunos grupos que pueden considerarse como de alto riesgo incluyen condiciones precancerosas, como son gastritis atrófica, metaplasia intestinal, anemia perniciosa, gastrectomía parcial y pólipos gástricos, en las cuales la lesión precancerosa común es la displasia epitelial.

2.3.1. Metaplasia intestinal (MI)

Los análisis estadísticos de datos de encuestas han mostrado que en pacientes con gastritis crónica atrófica antral el riesgo relativo de CG está aumentado 18 veces y el riesgo acumulativo dentro de los siguientes 10 años del diagnóstico es de 8.7% para el grupo de edad de 50-54 años.

Sin embargo, si se tiene en cuenta que la metaplasia intestinal es un hallazgo muy frecuente en biopsias gástricas en países de alta prevalencia como Colombia, Japón o Finlandia, se considera de poco valor como marcador selectivo, especialmente en ancianos.

La metaplasia intestinal ha sido clasificada en tres tipos de acuerdo a la clasificación descrita por Filipe (I, II y III) en la cual el tipo III se presenta como una metaplasia con criptas tortuosas y células mucosas columnares que secretan predominantemente sulfomucinas.

Cranen realizó un estudio en biopsias de 533 pacientes, 135 (25.3%) con metaplasia intestinal, encontrando una asociación fuerte con carcinoma de tipo intestinal, comparado con carcinoma difuso ($p<0.001$), gastritis ($p<0.001$) y úlcera gástrica ($p<0.05$). No encontró diferencia en la prevalencia de MI I y II pero si una mayor asociación entre MI tipo III y carcinoma tipo intestinal comparado con lesiones benignas ($p<0.001$) o carcinoma difuso. Esto sugiere que la identificación de pacientes con MI tipo III puede ser útil para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar carcinoma.

De acuerdo con trabajos de Filipe y Tosi la MI tipo III tiene el mayor riesgo de progresión a carcinoma. El seguimiento endoscópico de pacientes con MI tipo III resultó en un aumento en la detección de CGT.

Se necesita más información para lograr definir la estrategia ideal y el costo beneficio del seguimiento de estos pacientes.

2.3.2. Anemia perniciosa (AP)

Hay pruebas histológicas y estadísticas de que estos pacientes tienen mayor riesgo de CG. Se encuentran pólipos adenomatosos y CG 3-4 veces más frecuentemente que en la población general. El CG se presenta entonces con más frecuencia en el cuerpo o fondo.

Armbrecht realizó estudio de seguimiento de 80 pacientes con AP sin encontrar progresión en el grado de displasia mucosa de 26 pacientes después de un periodo de seis meses a siete años. Según esta evidencia, propone que todos los pacientes con AP tengan una endoscopia de vías digestivas altas detallada, con biopsias una vez se haga el diagnóstico de AP, que se deben extraer los pólipos encontrados si es posible, que en pacientes con displasia severa o pólipos adenomatosos en quienes no sea posible la resección, se haga seguimiento en pocos meses para descartar malignidad.

2.3.3. Gastrectomía parcial previa

Tersmette publica en 1990 un metaanálisis de 22 estudios demostrando un riesgo relativo para cáncer en el muñón de 1.66 (IC95 = 1.54-1.79). Se excluyeron dos estudios por heterogeneidad. No se detectó sesgo de publicación. Aquellos operados más de 15 años antes tuvieron riesgo relativo de 1.48 (IC95=1.31-1.67). Operados por úlcera gástrica 2.12 (1.73-2.59) y por úlcera duodenal 0.84 (0.66-1.05). Mujeres 1.79 (1.39-2.29) y hombres 1.43 (1.27-1.62). Para gastrectomía tipo Bilroth II 1.6 (1.15-2.18) y para Bilroth I 1.2 (1.01-1.42) ($p=0.22$).

Este autor concluye que aunque hay diferencias en riesgo entre subgrupos de postgastrectomizados, las recomendaciones con relación a seguimiento endoscópico requieren estudios de análisis de costo-beneficio.

En 1992 el grupo de Tersmette publica datos de cohorte 2.633 pacientes gastrectomizados parcialmente, evaluando el efecto del seguimiento endoscópico sobre la mortalidad. Participaron 504 pacientes asintomáticos en seguimiento por endoscopia. Encuentra una ligera reducción en riesgo de CG comparada con población holandesa en general; sin embargo, las diferencias fueron pequeñas y se presentó reducción similar en cáncer de pulmón y colorrectal, sugiriendo presencia de sesgo de selección. Comparados con los no invitados a tamizaje, sólo hubo diferencia de riesgo de CG después de 45 años. Concluyen que el seguimiento no estratificado de pacientes después de dicha cirugía no parece justificado, y sugiere que la evaluación de seguimiento selectivo sea el siguiente paso.

Hay varios factores identificados como asociados con mayor riesgo en pacientes con cirugía gástrica que incluyen: tipo de cirugía (gastrectomía parcial Bilroth II, intervalo desde cirugía mayor de 20 años, sitio original de la úlcera (gástrica) y sexo del paciente.

En conclusión, el uso indiscriminado de tamizaje parece injustificado, pero podría ser importante y de adecuada relación costo-beneficio en los subgrupos de mayor riesgo. Se sugiere dirigir las biopsias alrededor del estoma, ya que la frecuencia y severidad de lesiones premalignas es mayor en dicha área.

2.3.4. Pólipos gástricos

Se encuentra potencial maligno en aquellos pólipos que desarrollan displasia, como son los llamados adenomatosos. Se ha informado que la incidencia de carcinomas en dichos adenomas varía entre el 3.4% y el 75%

. Esta amplia variabilidad es debida probablemente a la existencia de subtipos de adenomas (vellosos, mixtos, tubulares).

En casos con pólipos hiperplásicos múltiples se ha descrito una tasa de incidencia de adenocarcinoma del 8%, que se desarrolla en la mucosa normal. Es probable que la condición precancerosa descrita en estos pacientes con pólipos hiperplásicos, sea resultado de gastritis por *H. pylori*.

2.3.5. Displasia epitelial

Las características histológicas principales de ésta son: atipia celular, diferenciación anormal y arquitectura de mucosa desorganizada.

Se encuentran dificultades para la diferenciación histológica entre displasia epitelial, carcinoma in situ y carcinoma intramucoso.

Rugge publica en 1994 los resultados del seguimiento prospectivo de 93 pacientes por más de 12 meses (ver **tabla 2**). Llama la atención que ningún caso con displasia severa tuvo regresión y predominó la tendencia a progresión. Se observó en este seguimiento una alta prevalencia de CGT (86.9%).

DISPLASIA GASTRICA, SEGUIMIENTO A 12 MESES. (Rugge)			
Displasia	Regresión	Progresión	Progresión a CG
Leve, n=53	36%	21%	3.8%
Moderada, n=33	27%	33%	24%
Severa, n=7	0%	57%	57%

Tabla 2.

Otras series de pacientes con números mayores de casos de displasia severa, en seguimientos prospectivos , han mostrado aparición de cáncer gástrico entre el 60 y 82% de ellos.

2.3.6. Dispepsia

Se ha sugerido el uso rutinario de endoscopia en pacientes que consultan por dispepsia, desde su primer consulta, con lo cual se pretende aumentar la proporción de cánceres gástricos diagnosticados tempranamente. En el Reino Unido, Hallissey logró elevar la proporción de detección de CGT de 1% previamente a 26% y la proporción de resecciones potencialmente curativas de 20 a 63%.

La estrategia ideal de manejo y el posible beneficio de mortalidad con dicha estrategia no han sido definidos.

Teniendo en cuenta que los casos detectados por tamizaje en Japón constituyen sólo el 24.6% de todos los casos de CG , Kasumi A afirma que la razón por la cual se detecta CGT en Japón se debe a que los médicos tienen mayor experiencia con éste tipo de lesión y entienden que son necesarias técnicas diagnósticas (endoscópicas o radiológicas) extrema-

damente cuidadosas para detectarlos y que el médico debe estar extremadamente familiarizado con la técnica y con la apariencia de CGT para que la endoscopia sea efectiva.

2.3.7. Infección por *H. pylori*

La IARC ha categorizado esta infección como carcinógeno tipo I (evidencia suficiente en humanos para demostrar que la infección aumenta el riesgo de cáncer gástrico), teniendo en cuenta los resultados de tres estudios prospectivos publicados en 1991 (diagnóstico serológico) y el resultado de un metaanálisis . , resultando un OR para dicha asociación en general de 3.8 (IC95=2.3-6.2). Cuando el diagnóstico de *H. pylori* correspondía a 15 o más años atrás, el OR fue de 8.7 (2.7-44.7) . Dicha conclusión no llevó a recomendaciones de intervención. No se sabe actualmente que efecto pueda tener la erradicación de la bacteria en aquellos que la presentan y esto requiere un estudio aleatorio controlado.

Igualmente, las guías de tratamiento de *H. pylori* del consenso del NIH concluyen que la terapia para erradicación de *H. pylori* con el propósito de prevenir CG no es recomendable actualmente.

2.3.8. Otros factores

2.3.8.1. Dietéticos

Sal y nitratos: Se postula que éstos elementos llevan a formación de compuestos N-nitroso, potencialmente carcinogénicos. El consumo de nitratos está relacionado con aumento de riesgo de cáncer en estudios de casos-controles .

Otros estudios de casos y controles, en varios países, han mostrado una elevación de riesgo relativo de CG asociado con el consumo de alimentos salados.

2.3.8.2. Frutas y verduras

Hay acuerdo sobre efecto protector de frutas frescas y vegetales frescos (no cocidos) y dietas ricas en carotenos y vitamina C. De acuerdo con el modelo patogénico de Correa y cols., la mucosa normal secretora se atrofia dependiendo de factores ambientales e inflamatorios crónicos, disminuyendo la acidez gástrica y facilitando la proliferación de bacterias que generan nitritos o compuestos nitrosados que pueden inducir cambios celulares que lleven a metaplasia y posteriormente a carcinoma. Se considera que el ácido ascórbico interfiere con la producción de nitritos. Otros agentes antioxidantes presentes en la dieta, como la vitamina A, también podrían tener efecto protector bloqueando esta secuencia patogénica.

En estudios de casos y controles poblacionales se observa que la ingesta de alimentos ricos en vitamina C está asociada con una menor incidencia de CG .

En una cohorte de 34.691 mujeres seguidas prospectivamente durante siete años, se desarrollaron 26 carcinomas gástricos y se encontró un riesgo relativo significativamente menor para aquellas que consumían mayores cantidades de carotenos en su dieta .

2.4. Objetivos del cuidado clínico

1. Disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad por medio de la detección y manejo precoz de lesiones curables precancerosas displásicas o estadios tempranos de cáncer.
2. Mejorar las condiciones dietéticas y ambientales, controlando posibles factores etiológicos, de acuerdo con las recomendaciones de intervención disponibles.

2.5. Recomendaciones

2.5.1. Recomendaciones para tamizaje en población general

La evidencia actual no permite la implementación de programas de tamizaje para cáncer gástrico en Colombia, con ninguna de las estrategias analizadas.

Compartimos la opinión del grupo de trabajo de la UICC (Cambridge, 1990), el cual concluye que no se pueden recomendar por ahora nuevos programas de tamizaje como política de salud pública.

Se recomienda esperar los resultados de posibles estudios que demuestren una mejoría en la mortalidad por cáncer gástrico y determinen la relación costo-beneficio, con la cual se definan las prioridades para distribución de presupuestos en salud pública (Máximo nivel de evidencia III.2; Recomendación Grado B).

2.5.2. Selección de grupos de alto riesgo para detección de cáncer gástrico

Teniendo en cuenta la alta incidencia de CG en Colombia, especialmente en zonas como el altiplano cundiboyacense, Nariño, Cauca, Antioquia, creemos que es necesario garantizar un adecuado nivel de preparación y educación continuada para el personal médico y paramédico encargado de hacer detección de personas de alto riesgo o con sintomatología compatible con manifestaciones tempranas de CG. Igualmente, es necesario un óptimo nivel de preparación para los endoscopistas y radiólogos, con el aval y supervisión de entidades como la Sociedad Colombiana de Endoscopia Digestiva y Universidades con programas de entrenamiento formal en endoscopia, que aseguren que los métodos diagnósticos sean suficientemente sensibles para este tipo de lesiones (Máximo nivel de evidencia IV; aspectos éticamente no evaluables en estudios clínicos).

2.5.3. Evaluación de pacientes sintomáticos

Recomendamos que todos los pacientes mayores de 40 años que consulten por dolor epigástrico, sean evaluados inicialmente por medio de esofagogastroduodenoscopia; esta estrategia requeriría una evaluación periódica para definir en forma objetiva su impacto en detección de cáncer y costo-beneficio.

Igualmente requieren dicho examen, para descartar neoplasia, los menores de 40 años con epigastralgia persistente, a pesar de terapia con antiácidos o bloqueadores H2 durante siete días, o aquellos con datos de pérdida de peso, sangrado, anemia u obstrucción. Igualmente es necesario hacer un seguimiento y ajuste a esta recomendación de acuerdo a estudios practicados en nuestra población.

Se deben cumplir los requerimientos de certificación para endoscopistas definidos por la Sociedad Colombiana de Endoscopia, con el fin de descubrir lesiones premalignas que requieran seguimiento o diagnosticar el cáncer gástrico en estadios tempranos.

Como resultado de las endoscopias practicadas a dichos pacientes se espera descubrir casos de cáncer temprano o en estadios curables con cirugía; igualmente, se podrán descubrir lesiones, como displasia o pólipos, que ameritarán manejo y seguimiento de acuerdo a lo descrito adelante y en el flujograma siguiente.

Además se recomienda que a todo paciente con diagnóstico de úlcera gástrica se le haga toma de biopsias para descartar malignidad y seguimiento endoscópico hasta documentar su cicatrización (Nivel de Evidencia III.3) (Recomendación Grado C).

2.6. Estrategia para la detección de cáncer gástrico temprano o en estadios curables quirúrgicamente

2.6.1. Pacientes con metaplasia intestinal

Existe una débil evidencia que sugiere que aquellos pacientes con diagnóstico histológico de metaplasia intestinal sean subclasificados de acuerdo al aspecto predominante y con coloraciones especiales para tipos de mucinas, para escoger aquellos con características correspondientes al tipo III de la clasificación de Filipe y que a éstos se les haga un seguimiento endoscópico anual, con biopsias para detección de displasia o CGT. Sin embargo, no hay evaluaciones de costo y eficiencia para esta estrategia que permitan recomendar su implementación generalizada en Colombia (**flujograma 1**).

Esto debe ser revisado de acuerdo a la aparición de nuevas evidencias con relación a optimización de la estrategia y costo-beneficio de la misma (Máximo nivel de evidencia III.3. Recomendación Grado C).

2.6.2. Pólipos gástricos

Se recomienda la resección completa de pólipos de tipo adenomatoso, cuando el diagnóstico se ha hecho con pinza de biopsias o si hay evidencia de resección previa incompleta.

En pacientes con dos o más pólipos hiperplásicos se recomienda hacer seguimiento anual endoscópico, anual con toma de biopsias de la mucosa gástrica y de los propios pólipos (MÁXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

2.6.3. Displasia

El diagnóstico y clasificación de ésta lesión precancerosa debe ser hecho luego de revisión por dos patólogos, al menos, con amplia experiencia en el asunto. Para ello recomendamos la conformación de un comité nacional de patólogos expertos en este campo, a quienes se remitan las biopsias en caso de sospecha de displasia para confirmar el diagnóstico y establecer su severidad.

En todos los pacientes con displasia recomendamos hacer una endoscopia, tan pronto sea posible, con toma dirigida de biopsias en sitios sospechosos endoscópicamente y con ayuda de coloración de mucosa con azul de metileno para muestreo histológico detallado.

En pacientes llevados a endoscopia, cuando se encuentre anormalidad que sugiera CGT o displasia, se deben tomar 7-10 biopsias, para asegurar material adecuado en muestreo histológico, ya que se ha visto que números menores se asocian con falsos negativos para diagnóstico de CG. Si se identifican lesiones visibles con displasia (úlceras o pólipos) ésta debe ser resecada.

Los pacientes con displasia leve o moderada requieren un seguimiento endoscópico estricto, después de su endoscopia confirmatoria de diagnóstico, con intervalos no mayores a seis meses, controlando los factores de riesgo asociados.

En caso de displasia severa recomendamos confirmar el diagnóstico en un control endoscópico, previa corrección de factores que contribuyan a su potencial carcinogénico o a confusión como son: infección por *H. pylori*, ingesta de drogas, como antiinflamatorios no esteroideos u otros irritantes de la mucosa gástrica. Si el diagnóstico histológico de biopsias tomadas en dicho control se confirma por el comité de patólogos expertos, se debe indicar resección quirúrgica (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Tipo C).

2.6.4. Gastrectomía parcial previa

Se recomienda un seguimiento endoscópico con biopsias de la zona anastomótica en pacientes con gastrectomía parcial previa de tipo Bilroth II realizada 15 o más años atrás y especialmente si tuvieron originalmente úlcera gástrica (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

2.6.5. Pacientes con diagnóstico de anemia perniciosa

Estos pacientes deben tener una endoscopia de vías digestivas altas detallada, con biopsias de mucosa gástrica, una vez se les haga el diagnóstico de anemia perniciosa. No hay evidencia que sugiera que los pacientes con anemia perniciosa en general requieran seguimiento endoscópico.

Si se detectan pólipos, estos deben ser resecados y analizados histopatológicamente (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.3) (Recomendación Grado C).

3. RECOMENDACIONES SOBRE EDUCACION A LA POBLACION

Creemos que es necesario recomendar a la población general una dieta rica en frutas y verduras frescas , controlar excesos en la ingesta de sal y evitar la ingesta de nitratos como preservativos para alimentos. Para facilitar un cambio en estos hábitos alimentarios, es necesario promover la disponibilidad de alimentos naturales, ricos en vitaminas (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA III.2) (Recomendación Grado B).

También consideramos que la mejoría en las condiciones higiénicas y de manejo de agua y alimentos pueden disminuir la posibilidad de infección por H. pylori, especialmente en poblaciones jóvenes, factor postulado como determinante en la carcinogénesis inducida por esta bacteria (MAXIMO NIVEL DE EVIDENCIA IV) (Recomendación Grado C).

4. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION Y REVISION DE LA GUIA

Se recomienda la implementación de un registro de Cáncer Gástrico Nacional, en pacientes del Instituto de Seguros Sociales, con el fin de identificar con claridad áreas más afectadas del país por este problema y poder mantener una vigilancia epidemiológica sobre el mismo.

En menores de 50 años recomendamos la realización de estudios que evalúen las estrategias de manejo del paciente con dolor epigástrico, tales como:

- Endoscopia desde su primera consulta o endoscopia sólomente si persisten los síntomas luego de la terapia inicial con bloqueadores H2 o antiácidos.
- Endoscopia desde su primera consulta para el grupo de edad de 30-45 años.
- Endoscopia como estudio inicial en pacientes con epigastralgia procedentes de zonas con mayor incidencia.
- Registro sistémico de los casos manejados según las recomendaciones anotadas, con seguimiento de los mismos pacintes, que permita evaluar y decidir los ajustes necesarios.
- Se esperan nuevos datos de estudios sobre displasia que den un mejor nivel de evidencia para decidir su manejo.
- Se deben buscar marcadores o realizar nuevos estudios con los marcadores actualmente conocidos en búsqueda de resultados que validen su empleo.
- Se esperan resultados de los trabajos del grupo del Dr. Pelayo Correa sobre Prevención Primaria del cáncer gástrico. (carotenos, vitaminas C yE).

SEGUNDA PARTE

CANCER COLORRECTAL

1. INTRODUCCION

Según los datos reportados recientemente por el Registro Poblacional de Cali (62) en el libro Cáncer en Afiliados al Seguro Social, el cáncer colorectal (CCR) en la actualidad ocupa el cuarto puesto en incidencia después del cáncer de estómago, pulmón y próstata en hombres, y el cuarto puesto después del cáncer de mama, cervix y estómago en mujeres.

En el período 1967-1971, el CCR ocupaba el noveno lugar en ambos sexos, y ha pasado a ocupar el cuarto lugar en el período 1987-1991. Las tasas de incidencia para hombres varían entre 7.8 (período 1962-1966) y 13 (período 1987-1991) por 100.000 individuos, y para mujeres varían entre 7.5 (período 1962-1966) y 12.8 (período 1987-1991) por 100.000 individuos. Aunque las tasas de incidencia son más bajas para los afiliados al ISS con respecto a Cali, el incremento es mucho más intenso, puesto que en hombres la incidencia ha aumentado 8.3% y en mujeres 4.8%. El riesgo de presentar cáncer de colon y recto entre los usuarios del ISS se acerca al riesgo de Cali, pero con el Acrecimiento rápido que presenta lo superará pronto.

El riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto va en aumento, tanto para Cali como para los afiliados al ISS, y es mayor para ambos grupos a partir de los 50 años. Esto sugiere que se deben establecer programas de prevención y detección temprana de esta enfermedad, particularmente en la población mayor de 50 años. La mortalidad por CCR; está directamente relacionada con el estadio tumoral al momento del diagnóstico; lesiones detectadas tempranamente tienen sobrevida igual a la población general, mientras que lesiones avanzadas tienen una sobrevida muy pobre.

Uno de los objetivos más importantes del programa de pesquisa es descubrir estas lesiones en estadio temprano; el otro objetivo es descubrir aquellas lesiones con potencial maligno, de manera que al resecarlas se hace prevención de CCR. Además de la edad como factor de riesgo, existen otras circunstancias con riesgo elevado de desarrollar CCR; entre las más importantes podemos citar: existencia previa de pólipos, resección previa de CCR y otras enfermedades con potencial maligno infrecuentes entre nosotros, como la enfermedad intestinal inflamatoria, la poliposis adenomatosa múltiple y el carcinoma colorectal hereditario no polipósico.

Vale la pena mencionar que toda la evidencia relacionada con el texto, proviene de países con epidemiología diferente de la nuestra; en los Estados Unidos el cáncer colorectal ocupa el segundo lugar en incidencia, mientras que entre nosotros, como se mencionó previamente, ocupa el cuarto lugar. Además de la incidencia, que es diferente (es mayor en países desarrollados), existen otros factores también diferentes, los cuales están siendo

investigados actualmente (mayor consumo de grasas y proteínas en países desarrollados, lo mismo que menor consumo de fibra en estos países). Estos aspectos podrán en un futuro hacer que las campañas de pesquisa se dirijan a grupos más susceptibles como podrían ser los estratos más altos de nuestra población, los cuales tienen patrones dietéticos similares a los de los países desarrollados.

2. OBJETIVO

El objetivo de esta guía es reducir la incidencia y la mortalidad por CCR, mediante un programa de pesquisa que descubra lesiones con potencial maligno, al mismo tiempo que descubra lesiones malignas tempranas.

3. RECOMENDACIONES PARA PESQUISA DE CANCER COLORRECTAL EN PERSONAS CON RIESGO PROMEDIO (POBLACION GENERAL)

Las pruebas de sangre oculta en materia fecal y de sigmoidoscopia flexible se recomiendan con base en evidencia muy fuerte.

3.1. Prueba de sangre oculta en materia fecal (FOBT)

Se debe recomendar la prueba de sangre oculta en materia fecal anualmente a personas mayores de 50 años, que no tengan factores de riesgo (Recomendación Grado A).

El concepto de detectar CCR buscando sangre oculta, se basa en la observación de que los carcinomas sangran más que la mucosa normal. Dos tercios de los tumores sangran en el curso de una semana (63) y una proporción mayor. Tal vez más del 90% serán detectados con pruebas repetidas en el curso de los años (64).

El sangrado tiende a ser intermitente, y la sangre se distribuye disparejamente en la materia fecal. La cantidad de sangrado aumenta con el tamaño del pólipo y el estadio del cáncer. Personas con pólipos pequeños sangran escasamente más que aquellos sin pólipos, mientras que aquellos con pólipos grandes (>2 cm) sangran frecuentemente (65).

La prueba de sangre oculta en materia fecal (FOBT) provee solo una indicación de la presencia posible de cáncer o pólipos grandes. Los pacientes con resultados positivos deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica con colonoscopia total.

3.1.1. El proceso de la prueba.

La prueba que más comúnmente se practica para descubrir sangre en las heces, es la del guayaco para detectar actividad de peroxidasa. La prueba no da una indicación de la magnitud del sangrado. No es específica para cáncer, puesto que lesiones no neoplásicas, tales como la gastritis, la

enfermedad ulceropéptica y las hemorroides, pueden también causar sangrado gastrointestinal. Tampoco es específica para la sangre per se, porque otras sustancias con actividad de peroxidasa o pseudoperoxidasa (carne roja, bacterias, algunas frutas y vegetales) pueden causar reacción falsa positiva si están presentes en las heces. (65) Algunas drogas comúnmente utilizadas, como la aspirina y otros AINES, pueden causar sangrado gastrointestinal; por lo tanto, se deben evitar éstas y otras medicaciones irritantes gástricas.

La prueba puede también dar resultado falso negativo, porque el cáncer no sangró durante el período de formación de las heces o porque el tipo de prueba de guayaco utilizada no fue suficientemente sensitiva para detectar pequeñas cantidades de sangre. La vitamina C que es un antioxidante, puede también interferir con la reacción causando un resultado falso negativo. Los suplementos de hierro aunque no interfieren directamente con la reacción, sí alteran la calidad de la lectura al no poder interpretar adecuadamente el cambio a color azul de la prueba positiva.

Normalmente pasan varios días entre la recolección de la muestra y la realización de la prueba. Las láminas deben ser guardadas a temperatura ambiente para preservar la estabilidad de la hemoglobina, en caso de estar presente. La sensibilidad de la prueba del guayaco aumenta si la lámina se rehidrata con unas pocas gotas de agua antes de añadir el reactivo de peróxido de hidrógeno. Sin embargo, este aumento de la sensibilidad se traduce en una disminución en la especificidad.

La sensibilidad de la FOBT aumenta con el número de muestras por porción de heces y con el número de heces muestreadas. Así, para minimizar un resultado falso negativo es preciso recolectar varios especímenes de varias evacuaciones consecutivas.

3.1.2. Recomendaciones para la realización de la prueba

Las personas sometidas a la prueba deben restringir su dieta (alimentos con actividad de peroxidasa) desde dos días antes de recolectar la muestra y durante los días de la recolección. Se deben tomar muestras de dos sitios diferentes de cada evacuación utilizando un palillo, dispersando la muestra en forma delgada por toda la ventana en el cartón impregnado de guayaco.

Las personas repiten el procedimiento con las evacuaciones de los dos días subsiguientes retornando las muestras al centro de pesquisa. Si se realiza la prueba obteniendo la muestra por tacto rectal, su valor es muy cuestionable. La versión de la prueba comercialmente disponible y más utilizada es el Hemoccult II (Smith Kline Diagnostics, Inc. San José CA). El resultado se lee como positivo cuando después de agregar el reactivo aparece un color azul en el cartón, en cualquiera de las seis ventanillas.

La mejor evidencia (nivel I) disponible demostrando que la FOBT es efectiva para prevenir la muerte por CCR, es utilizando la prueba rehidratada en dos muestras de cada evacuación en tres días consecutivos, en individuos a quienes se les instruyó adecuadamente para seguir una dieta restringida (3).

3.1.3. Características de desempeño.

Aunque la prueba es muy simple, puede ser interpretada en forma inadecuada, produciendo un resultado falso negativo. En un estudio, solamente el 38 % de las muestras moderadamente positivas fueron leídas correctamente por los coordinadores del programa en un estudio grande y multicéntrico. El entrenamiento mejoró el desempeño, logrando un aumento del 90 % en la interpretación correcta, después de la realización de un seminario de instrucción de una hora.

La sensibilidad y la especificidad de la FOBT para detección de CCR varía considerablemente en los diferentes estudios reportados (65).

Se han reportado cinco estudios controlados de pesquiasaje utilizando el Hemoccult. (64,65,66,67,68,69). Los resultados de estos estudios reflejan el desempeño de un programa de pesquisa repetida. En su versión no hidratada, la sensibilidad del hemoccult para detectar cáncer varió entre 72% y 78% y la especificidad fue de 98%. Rehidratando las láminas, como lo hicieron en los estudios de Minnesota y Suecia, incrementó la sensibilidad a un rango de 88%-92%, pero con una pérdida de especificidad (90%-92%) y de valor predictivo positivo para cáncer (de 10%-17% bajó a 2%-6%). Dicho de otra manera, por cada caso de cáncer detectado, 6-10 personas se deben realizar colonoscopia total o colon por enema como resultado de la prueba no hidratada, comparado con 17-50 personas con la prueba hidratada.

La FOBT es mucho menos sensitiva para pólipos que para cáncer, porque la mayoría de los pólipos no sangran. Sin embargo, la estrategia de pesquisa con FOBT, como un todo, sí detecta muchos adenomas, dado que los adenomas grandes, aquellos con mayor probabilidad de ser precancerosos, a menudo sí sangran.

La rehidratación aumenta la proporción de tumores detectados por la FOBT, pero también aumenta la proporción de pacientes que tienen una prueba positiva y deben proseguir con la evaluación diagnóstica no teniendo un carcinoma. El estudio randomizado y controlado de Minnesota que mostró que la pesquisa con FOBT disminuye la mortalidad, fue realizado con rehidratación durante la mayor parte del estudio, mientras otros estudios que también demostraron reducción en la mortalidad por CCR no utilizaron la técnica de rehidratación (72,73).

3.1.4. Efectividad

Un cuerpo creciente de evidencia (nivel I) ha establecido que la pesquisa con FOBT con evaluación diagnóstica completa del colon, primariamente con colonoscopia, y el tratamiento de aquellos pacientes que resulten positivos, reduce la mortalidad por CCR.

Tres estudios randomizados y uno no randomizado han sido completados y reportados hasta finales de 1996. El primero, realizado en Minnesota(64), con seguimiento de los individuos (46.551 participantes entre 50-80 años) por 13 años, reportó que a todos los individuos con resultados positivos se les realizó colonoscopia total, y si ésta no se pudo completar, se complementó con colon por enema con doble contraste. La mortalidad

por CCR acumulada por 1.000 fue 5.88 en las personas con prueba anual vs. 8.83 en el grupo control, con una reducción relativa del 33%. La reducción en la incidencia en el grupo con pesquisa anual fue 2.95 por 1.000 por 13 años.

El segundo estudio controlado, realizado en Inglaterra, reportó los resultados en 150.251 personas randomizadas para seguir cuidado usual sin intervención o FOBT cada dos años sin hidratación. Las pruebas positivas fueron evaluadas con colonoscopia. Después de un seguimiento de 7.8 años los investigadores encontraron una reducción en la mortalidad del 15% (odds ratio, 0.85; 95% CI 0.74-0.98) en el grupo sometido a pesquisa (72).

En un estudio randomizado y controlado, realizado en Dinamarca, a 61.993 personas de edades entre 45 y 75 años, muestreadas entre la población se les ofreció al azar FOBT sin hidratación cada dos años o cuidado usual. Los individuos con resultado positivo fueron evaluados con colonoscopia. Diez años después de iniciado el estudio, los investigadores reportaron una reducción de la mortalidad de CCR del 18 % en el grupo sometido a la pesquisa (rata de mortalidad, 0.82; 95%CI, 0.68-0.99) (12).

Adicionalmente, un estudio controlado no randomizado realizado en los Estados Unidos (67), sumando la realización de sigmoidoscopia a FOBT y comparándolo con sigmoidoscopia solamente, demostró una reducción de la mortalidad de los casos sometidos a pesquisa con FOBT, seguidos por evaluación con colonoscopia de los casos positivos.

Hay sólo evidencia indirecta (nivel I) sobre aumento en la calidad de vida realizando pesquisa con FOBT, en pacientes que desarrollan CCR. Un estudio reportó más tumores tratados con polipectomía solamente en los pacientes pesquisados, comparado con los no pesquisados (10% vs 2%), y más cirugías electivas (74).

Se ha reportado también un cambio en el estadio en casi todos los estudios de CCR (tumores más localizados y menos avanzados en el grupo sometido a pesquisa). Todos estos factores están ligados a reducción, por lo menos a corto plazo, de la morbilidad, y por lo tanto a mejoramiento en calidad de vida.

3.1.5. Frecuencia

Aunque la pesquisa realizada año de por medio puede reducir la mortalidad, cuando se realiza anualmente se obtiene una reducción mayor de la mortalidad (evidencia nivel I). El estudio de Minnesota encontró una reducción en la mortalidad por CCR en el grupo con prueba anual, sin cambio en el grupo en que la prueba se realizó cada dos años, comparado con el grupo control (64). En los estudios Británico y Danés la pesquisa cada dos años demostró una reducción en la mortalidad, pero menor que la reportada en el estudio de Minnesota, lo que puede ser parcialmente explicado por no rehidratar las muestras.

Un estudio de casos y controles realizado por Selby y colaboradores encontró una reducción en la mortalidad en personas pesquisadas cada dos años, pero los intervalos de confianza eran muy amplios. Este resultado pudo haber sido fruto del azar (75).

3.1.6. Complicaciones

Las complicaciones de la FOBT resultan principalmente de la evaluación diagnóstica de las personas con prueba positiva, ya sea con colonoscopia o con colon por enema. Adicionalmente a estos riesgos, puede existir, como con cualquier otra prueba de pesquisa, efectos negativos, como ansiedad en personas con pruebas falsa positiva y el peligro de seguridad equivocada en personas con prueba falsa negativa.

3.1.7. Participación y aceptabilidad

Las tasas de aceptación en los estudios de pesquisa para FOBT varían para los individuos y el personal de salud. Las tasas de participación varían entre el 30 y el 90% (64,76,77).

Sin embargo, en la mayoría de estos estudios, las ratas tendieron a disminuir en la medida que el estudio progresó: por ejemplo, de 70 %- 80 % al inicio de un estudio a 20% al año y 16% a los dos años (67). Los participantes jóvenes son los más propensos a abandonar la pesquisa (16). Los factores ligados con altas tasas de participación con la FOBT incluyen conocimiento del CCR (68,69); altos niveles de educación (80) y el creer en la importancia de los chequeos de salud en general y del diagnóstico del CCR en particular (81). Es más probable que las mujeres completen la prueba que los hombres(81). Las razones más frecuentemente dadas para no completar la prueba son la ausencia de síntomas, lo engorroso y desagradable de la prueba, el deseo de no saber de problemas de salud y las dificultades técnicas con la prueba (82).

El personal de salud juega un papel crucial en estimular una buena participación. Los clínicos que le dan una prioridad alta a los servicios preventivos, tienden a lograr ratas de participación mayores entre sus pacientes (83). Se ha demostrado que la intervención educativa y los recordatorios aumentan la aceptación y participación, tanto para los pacientes (84) como para los clínicos (85).

3.1.8. Conclusiones y recomendaciones.

De todas las pruebas de pesquisa discutidas, la FOBT realizada anualmente es la única que ha demostrado utilidad con evidencia (nivel I) directa que disminuye la mortalidad por CCR. Sin embargo, es claro también que ésta estrategia tiene limitaciones. Muy pocos pólipos adenomatosos (sólo una pequeña proporción de los grandes) sangran, así que la prueba está dirigida principalmente a detectar cáncer ya desarrollado, más que a encontrar y remover lesiones precancerosas.

Debido a que los carcinomas sangran en forma intermitente, hay un límite superior exitoso en la utilización de FOBT. Finalmente, hay una rata muy alta de resultados falsos positivos con la prueba rehidratada, que es más sensitiva. Esto lleva a que gran número de personas pasen por la ansiedad, inconvenientes, y riesgos asociados con una evaluación diagnóstica completa con colonoscopia o colon por enema, además del aumento en los costos debido al proceso que la prueba genera.

3.2. Sigmoidoscopia

Se debe ofrecer sigmoidoscopia con un endoscopio flexible cada cinco años (evidencia nivel I, III.1 y III.2). Los pólipos menores de un cm deben ser biopsiados, y si se encuentran pólipos adenomatosos o cáncer, se debe ofrecer colonoscopia total para remover los pólipos, biopsiar los cánceres y examinar el resto del colon. Si se encuentran pólipos mayores de un cm se debe recomendar colonoscopia.

Los pacientes con adenomas tubulares menores de un cm, especialmente si son tubulares y sin displasia, deben decidir conjuntamente con su médico si es necesario realizar una colonoscopia; la posibilidad de encontrar asociadas lesiones proximales más avanzadas es muy baja, y el riesgo de CCR no es mayor que el de la población general (87) (Recomendación Grado A) .

La sigmoidoscopia flexible utilizando el endoscopio flexible de 60 cm (86), tiene tres ventajas sobre la FOBT como prueba de pesquisa: 1- Le permite a los clínicos visualizar el colon directamente; 2- Las lesiones pueden ser biopsiadas como parte del procedimiento y 3- Tiene una sensibilidad y especificidad mayores para pólipos y para detectar tumores tempranos. Ofrece la posibilidad de reducir la incidencia de CCR por medio de la detección y subsecuente remoción de pólipos adenomatosos.

Su limitación como única estrategia de pesquisa es que sólo puede visualizar alrededor de la mitad de los pólipos y CCR, o sea aquellos localizados en el colon izquierdo. De la misma manera que con La FOBT, se debe realizar una evaluación diagnóstica completa en aquellos pacientes con la prueba positiva.

3.2.1. Definición de una sigmoidoscopia positiva

Es claro que lesiones polipoideas cuya biopsia resulta ser un pólipo hiperplásico no son una indicación para examinar todo el colon con colonoscopia, ya que no son lesiones premalignas. La prueba se debe considerar positiva si se encuentra un cáncer o un pólipo mayor de un cm.

3.2.2. Desempeño

El desempeño de la sigmoidoscopia se ha establecido sobre todo por lo que se conoce del desempeño de la colonoscopia, examen para el cual hay una información muy extensa. Esta información sugiere que pueden ser identificados todos los tumores y pólipos mayores de un cm, y el 75-85 % de los pólipos menores de un cm en el segmento examinado (88).

El desempeño del rectosigmoidoscopio rígido es inferior al desempeño del endoscopio flexible; un estudio comparando el desempeño de los dos instrumentos, demostró la superioridad del equipo flexible (89). La proporción de pólipos y tumores detectados con el equipo de 60 cm es mayor que los detectados con el de 30 cm o con el rígido; el primero debe detectar 40-60 % de los pólipos y CCR localizados hasta la unión del colon descendente con el sigmoide (90).

El hallazgo de un pólipo adenomatoso en la sigmoidoscopia implica un riesgo aumentado de la existencia de pólipos proximales; este riesgo está

presente en un tercio de los pacientes (91). La detección y resección de un pólipo adenomatoso en el rectosigmoide no solo elimina una fuente posible de cáncer, sino que también implica que pueden existir otros adenomas más allá del alcance del endoscopio. Por esto la práctica aceptada es proseguir con una colonoscopia (92). Las características de los adenomas proximales al parecer se correlacionan con las características de los adenomas del rectosigmoide; así, si se encuentran adenomas menores de un cm en el rectosigmoide, el riesgo de que existan adenomas proximales con patología avanzada (aquellos mayores de un cm, con displasia severa o cáncer invasivo) será muy bajo (evidencia nivel I) (87).

Un tercio de los pacientes con pólipos adenomatosos proximales no tienen pólipos distales (93). Esto significa que la sensibilidad de la estrategia global de seguir con colonoscopia total después de una sigmoidoscopia positiva es de dos tercios.

3.2.3. Efectividad

No se han realizado hasta la fecha estudios randomizados y controlados evaluando la efectividad de la pesquisa con sigmoidoscopia.

La mejor evidencia (nivel III.1) de la efectividad de la sigmoidoscopia para reducir la mortalidad por CCR se ha obtenido con estudios de casos y controles. A pesar de las limitaciones de los estudios de casos y controles, el estudio de Selby y col. es fuerte; ellos encontraron que la rectosigmoidoscopia rígida se asoció con una reducción de la mortalidad del 59% (odds ratio, 0.41; 95% CI, 0.25-0.69) en la parte del colon alcanzada por el rectosigmoidoscopia rígido (94).

Un estudio de casos y controles realizado por Newcomb y col. (95) reportó una reducción del 80% en el riesgo de morir por cáncer del rectosigmoide en pacientes que se practicaron una o más rectosigmoidoscopias, comparados con aquellos que nunca se sometieron al examen (odds ratio, 0.21; 95% CI, 0.08-0.52). Estos estudios son con equipo rígido y no con flexible y por lo tanto solo proveen evidencia indirecta de la efectividad de la sigmoidoscopia flexible para reducir la mortalidad por CCR.

La otra evidencia también indirecta se ha obtenido de estudios comparativos entre el desempeño de los endoscopios rígidos y los flexibles, demostrándose que los segundos detectan más pólipos y cáncer que los primeros (96).

3.2.4. Frecuencia de la pesquisa

Se recomienda una frecuencia de pesquisa con sigmoidoscopia flexible cada cinco años basada en evidencia nivel I y III.1. El estudio de casos y controles de Selby y col. (evidencia nivel III.1) (94) encontró que la efectividad de la pesquisa con sigmoidoscopia era tan buena para los pacientes que habían sido sometidos al examen 9-10 años antes, como para los que se sometieron al examen más recientemente (75).

Los resultados de otro estudio de casos y controles son consistentes con un efecto protector de al menos seis años (397). En un estudio hecho

por Rex y col. (98), a 259 personas asintomáticas con riesgo promedio (edad igual o mayor a 50 años) y con sigmoidoscopia negativa se les practicó un segundo examen tres a cuatro años en promedio después del primero. El segundo examen encontró adenomas en 6% de las personas, pero ningún pólipo o cáncer.

3.2.5. Complicaciones

La mayor complicación de la sigmoidoscopia es la perforación del colon. Datos de series grandes muestran una frecuencia de 1-2 por 10.00 exámenes (99-100). No se encontró evidencia directa en la literatura de mortalidad debida a este procedimiento.

Los endoscopios de fibra óptica tienen el potencial de transmitir infecciones; pero en general la creencia es que ese riesgo es muy bajo y que sobre todo la transmisión de virus es muy improbable(101).

3.2.6. Participación y aceptabilidad

La rata de la participación de las personas en la pesquisa con sigmoidoscopia varía ampliamente en los diferentes estudios. Se han reportado ratas hasta del 10% en personas mayores de 50 años con historia familiar de CCR (102). Mientras que en otro estudio de personas mayores de 50 años sin historia familiar que fueron invitados por carta a participar en la pesquisa la rata de participación fue de 1.3% (103).

Las ratas de participación al igual que con otros programas de pesquisa, se pueden mejorar si los profesionales de la salud le dan suficiente importancia a este aspecto del cuidado médico.

3.3. Combinación de sigmoidoscopia flexible y sangre oculta en materia fecal

Ofrecer una pesquisa que incluya tanto una sigmoidoscopia flexible como FOBT puede corregir algunas de las limitaciones de cada método utilizado solo. Aunque los componentes individuales de esta estrategia se apoyan en evidencia muy fuerte (evidencia nivel 1 para la FOBT y evidencia nivel 1 y nivel III.1 para la sigmoidoscopia), el valor adicional de su combinación, aunque presente teóricamente, no está soportado por evidencia investigativa (Recomendación Grado A).

En un estudio randomizado y controlado, dos tercios de los carcinomas que no detectó la FOBT fueron encontrados en el área del rectosigmoide (74). La evidencia de la mejoría en el desempeño al combinar las dos pruebas viene de un estudio controlado no randomizado (evidencia nivel III.1) de FOBT en personas en quienes se realizó pesquisa con sigmoidoscopia (67). Después de 5-11 años de seguimiento, la mortalidad por CCR fue menor en quienes se les practicó FOBT y sigmoidoscopia.

Esta estrategia se asoció con tumores más tempranos y mayor sobrevida en los individuos en quienes se realizó el programa combinado (70% vs. 48%). La mayor desventaja de esta propuesta es que las personas incurren en los costos y complicaciones de ambas pruebas con una ganancia incierta en efectividad.

3.4. Colon por enema y colonoscopia

La utilización del colon por enema con doble contraste y de la colonoscopia como herramientas de pesquisa, no están apoyadas en estudios randomizados, no randomizados o estudios de casos y controles, que demuestren que ellos reducen la mortalidad por CCR.

La evidencia de la efectividad del colon por enema, examen que puede proporcionar imágenes de todo el colon detectando pólipos grandes y cáncer tan bien como la colonoscopia, es indirecta y proviene del hecho que detectar pólipos y cáncer temprano reduce la incidencia y la mortalidad del CCR, y de que el colon por enema por doble contraste detecta muchas de estas lesiones (sensibilidad para pólipos menores de un cm 50-80%; para pólipos mayores de un cm 70-90% y 55-85% para tumores tempranos) (88, 104-105).

Sin embargo, este examen puede dejar sin diagnosticar lesiones pequeñas, no permite la biopsia o remoción de lesiones y es más susceptible que la colonoscopia para identificar artefactos (leídos como pólipos), por lo que los pacientes con un examen positivo se les debe realizar una colonoscopia. El colon por enema ofrece el riesgo potencial de la perforación, tiene además los inconvenientes de la preparación más vigorosa que la de la sigmoidoscopia y puede ser doloroso y mal tolerado por algunos pacientes.

No hay estudios que evalúen si la colonoscopia sola reduce la incidencia o la mortalidad de CCR en personas con riesgo promedio. Sin embargo, este examen ha sido una parte integral de los estudios controlados y no controlados de FOBT que han mostrado una mortalidad menor en pacientes pesquisados. Además, su desempeño es análogo al de la sigmoidoscopia; como ya se mencionó, hay evidencia directa de reducción de la incidencia y de la mortalidad por CCR en grupos en quienes se ha aplicado esta estrategia.

La evidencia es igualmente indirecta, si proviene de estudios de evaluación diagnóstica o de seguimiento. Este estudio es considerado como el estándar de oro en la evaluación del colon; en la mayoría de los casos el examinador es capaz de llegar al ciego (93); además detecta la mayoría de las lesiones mayores de un cm (88) pero puede no hacerlo en 15% de las lesiones menores de un cm. Hay también evidencia indirecta en cuanto a mortalidad por CCR se refiere, pues se ha demostrado que la detección y remoción de pólipos reduce la incidencia de CCR (66), y que detectar tumores tempranos baja la mortalidad; además, la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones.

La colonoscopia acarrea mayores inconvenientes y riesgos (perforación, sangrado y hasta muerte) para el paciente (93,107,108) que la FOBT o que la sigmoidoscopia, además de ser un estudio más costoso, y de que su disponibilidad en los centros de atención no es tan amplia. La preparación para la colonoscopia al igual que la del colon por enema es incómoda, el examen requiere sedación y en muchos pacientes es incómoda y mal tolerada (109).

Por lo anteriormente expuesto, tanto el colon por enema como la colonoscopia, aunque tienen sensibilidad y especificidad buenas y son efectivos, no se deben recomendar en nuestro medio como pruebas de pesquisa.

3.5. Tacto rectal

Tradicionalmente el tacto rectal se ha utilizado como herramienta de pesquisa de CCR, seguido de toma de muestra para sangre oculta. Solo una proporción muy pequeña de los tumores están al alcance del dedo examinador (5-10%), y la muestra obtenida provee solo un espécimen único que puede ser falso negativo por muestreo inadecuado (111). El examen por sí mismo no ha demostrado que sea una prueba para pesquisa efectiva de CCR. Sin embargo, el tacto rectal es una parte de las otras estrategias de pesquisa.

4. RECOMENDACIONES PARA PESQUISA DE INDIVIDUOS CON RIESGO AUMENTADO DE CANCER COLORRECTAL

A las personas con familiares cercanos (padre, hijo, hermano) que han tenido CCR o pólipos adenomatosos se les deben ofrecer las mismas opciones que se les ofrecen a personas con riesgo promedio, pero empezando con el programa a los 40 años. Si al familiar cercano se le diagnosticó el CCR antes de los 55 años o un pólipo antes de los 60 años, se debe insistir para que la persona acepte el programa.

En la medida en que el riesgo sea mayor, igualmente será mayor el beneficio potencial de la pesquisa en estas personas.

4.1. Historia familiar de CCR

Hay buena evidencia de que los carcinomas en pacientes con antecedentes familiares empiezan a una edad más temprana que en las personas de riesgo promedio. El riesgo de una persona de 40 años con historia familiar de CCR es comparable al riesgo de una persona con riesgo promedio de 50 años (111). Es también claro que la incidencia en este grupo es el doble y que este riesgo aumentado es mayor en adultos jóvenes que en edades más avanzadas. El riesgo es mayor si el familiar desarrolló el tumor a edad temprana (111).

No hay evidencia de que los carcinomas se desarrollen más rápidamente en personas con historia familiar de CCR. Igualmente, la distribución de los tumores es aparentemente la misma en personas con historia familiar y en personas con riesgo promedio.

Los hermanos y los padres de pacientes con pólipos adenomatosos tienen también un riesgo elevado de CCR, este riesgo es mayor cuando el pólipo es diagnosticado antes de los 60 años (112).

4.2. Síndromes genéticos

Las personas con historia familiar de poliposis adenomatosa familiar (FAP) deben recibir consejo genético y evaluación médica especializada. Esta entidad es muy infrecuente entre nosotros (en la Universidad del Valle solo se ha detectado un caso en un período de 12 años). El grupo de riesgo debe ser evaluado con fondo de ojo, sigmoidoscopia, y se debe ofrecer proctocolectomía total en aquellos pacientes portadores de pólipos puesto que ésta es la única estrategia de prevención posible.

Tanto en este grupo de personas como en el CCR hereditario no polipósico, la pesquisa no tiene sentido, ya que son enfermedades raras, su evaluación y detección es compleja y costosa, y la única prevención posible, una vez descubierta la enfermedad, es la cirugía.

4.3. Personas con historia familiar de CCR hereditario no polipósico

Las personas con historia familiar de CCR en múltiples parientes cercanos, especialmente si los tumores se presentan a edad temprana y se localizan en el colon derecho, deben recibir consejo genético y evaluación médica especializada. Igual que FAP, ésta entidad es infrecuente entre nosotros (en la Universidad del Valle se han detectado dos familias en un período de 12 años). A estas personas se les debe ofrecer colonoscopia cada año o dos, empezando a los 25 años hasta los 40 (113).

4.4. Vigilancia

1. Vigilancia después de remoción de pólipos adenomatosos (Recomendación Grado A)

Las principales opciones para vigilancia son la colonoscopia y el colon por enema. La mejor evidencia de la efectividad de la vigilancia se ha obtenido con colonoscopia.

En el Estudio Nacional de Pólipos de los Estados Unidos se siguió con colonoscopia, durante un promedio de 5.9 años, una cohorte de 1.418 pacientes en quienes se había resecado uno o más pólipos adenomatosos. Las tasas de cáncer fueron entre 76% y 90% menores que las esperadas ($p < 0.001$), al compararlos con tres grupos de referencia a los que no se les realizó vigilancia (116).

En aquellos pacientes en que la primera colonoscopia fue negativa, el riesgo de encontrar nuevos pólipos fue muy bajo. En este trabajo también se estudió la frecuencia óptima de vigilancia y se concluyó que la primera pesquisa después de polipectomía debe ser realizada a los tres años

2. Vigilancia de pacientes después de resección curativa de CCR (Recomendación Grado A)

Las personas que hayan tenido un CCR tienen un riesgo mayor que la población general de desarrollar un tumor metacrónico, aparte de su riesgo esperado de desarrollar una recurrencia. No hay estudios acerca de la efectividad de las estrategias de vigilancia en esta situación.

La información disponible sugiere que los tumores metacrónicos tienen

un comportamiento igual al del primer tumor, excepto por su mayor ocurrencia. Estos tumores están precedidos por pólipos adenomatosos; por lo tanto, por analogía ellos deben ser enrolados en un programa de pesquisa igual al de los pacientes en quienes se realizó polipectomía. La colonoscopia permite la remoción de los pólipos que ocurren con una frecuencia mayor en este grupo de personas.

3. Vigilancia de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Recomendación Grado C)

La vigilancia en este grupo de pacientes está orientada a detectar tempranamente la presencia de displasia moderada o severa o de cáncer temprano. Usualmente se debe realizar con colonoscopia y biopsia múltiples.

Aunque la necesidad de vigilancia es ampliamente aceptada, la evidencia de su utilidad en reducir la mortalidad o en ayudar a definir el mejor momento para realizar la proctocolectomía total es muy débil. La conducta más frecuentemente recomendada es realizar colonoscopia anual después de ocho años de enfermedad en pacientes con compromiso pancolónico, y después de 15 años de enfermedad en pacientes con compromiso del colon izquierdo.

5. COMENTARIOS SOBRE COSTO-BENEFICIO

El estudio más reciente y completo sobre costo-efectividad en pesquisa de cáncer colorrectal, fue realizado por la OTA (Office of Technology Assesment) del Congreso de los Estados Unidos (117). Se examinó el costo-efectividad de cuatro estrategias de pesquisa, individualmente y en combinación (FOBT, sigmoidoscopia, colon por enema y colonoscopia).

Del análisis resultaron varias conclusiones: 1) La pesquisa para CCR está dentro del rango de costo-efectividad comúnmente aceptado para otras pruebas de pesquisa y otras intervenciones. 2) La pesquisa representa una inversión rentable a largo plazo, en términos de años de vida salvados. 3) Ninguna estrategia se puede descartar solamente en términos de costo-efectividad. Los investigadores hacen la salvedad que el análisis dependió marcadamente en estimados de crecimiento celular (dwel time), que son inciertos, y que no se tomó en cuenta todos los elementos de la decisión, incluyendo aceptabilidad, cómo se paga por los exámenes y el número y competencia del personal de salud necesarios para completar la pesquisa.

La sigmoidoscopia sola es menos efectiva que las otras estrategias de pesquisa, y el costo-efectividad de las otras estrategias implementadas con diferentes intervalos, es comparable.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Para realizar recomendaciones acerca de una pesquisa se deben considerar varios aspectos; entre los que se debe analizar, qué tan grande,

como problema de salud pública, es la enfermedad en consideración, cuál es la fuerza de la evidencia que existe en la literatura, y finalmente, qué tan factible es la implementación del programa.

Como se mostró en el texto, el CCR ocupa el cuarto lugar en incidencia en Cali (13 por 100.000 habitantes), muy por debajo de la incidencia de carcinoma de cérvix (48 por 100.000 habitantes). Este aspecto, sumado a las limitaciones económicas de nuestro medio, hace que los recursos se deban dirigir a otras pesquisas prioritarias.

Por lo anterior, se podría recomendar la pesquisa de CCR sólo en aquellas personas que consultan al sistema de seguridad social (ISS) por cualquier causa; obteniendo como efecto indirecto de la campaña, una mayor sensibilidad del personal de salud para diagnosticar esta patología en estadios curables.

La pesquisa en cáncer, colorrectal está dirigida a aquella población que no tiene síntomas colorrectales. Aquellas personas que presenten sangrado rectal de cualquier magnitud, cambio en el hábito intestinal o cambio en la forma del bolo fecal, deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica adecuada. Se deben evaluar los riesgos familiares y personales cuando se van a implementar programas de pesquisaje.

La pesquisa para cáncer colorrectal y pólipos colorrectales se debe ofrecer a todo hombre o mujer sin factores de riesgo (población general), iniciando el proceso a los 50 años.

La prueba de sangre oculta en materia fecal (FOBT) se debe realizar anualmente, tomando dos muestras en tres evacuaciones sucesivas se debe continuar con colonoscopia total o colon por enema con doble contraste cuando la prueba sea positiva en cualquiera de las seis muestras. Cuando la opción evaluativa sea colon por enema, este se debe combinar con sigmoidoscopia flexible.

La combinación de FOBT con sigmoidoscopia flexible tiene la ventaja de corregir algunas de las limitaciones de cada método por separado. La sigmoidoscopia flexible se realiza simultáneamente con la FOBT, si las pruebas son negativas; la primera se continúa realizando cada cinco años y la segunda anualmente. Por la menor fuerza de la evidencia y los costos y morbilidad indirecta que se puede originar de esta combinación, esta alternativa no es recomendable en este momento.

Los pólipos menores de un cm deben ser biopsiados, y si se encuentran pólipos adenomatosos o cáncer, se le debe ofrecer al paciente colonoscopia total para remover pólipos, biopsiar tumores y examinar el resto del colon. Cuando los pólipos sean mayores de un cm se debe recomendar fuertemente la colonoscopia. Los pacientes con adenomas tubulares menores de un cm, deben decidir con su médico la pertinencia de realizar la colonoscopia total.

Las personas con familiares (hermanos, padres o hijos) que hayan tenido CCR o un pólipo adenomatoso se les debe ofrecer el mismo programa, pero iniciando la pesquisa a los 40 años. El riesgo es mayor si el familiar cercano presentó CCR antes de los 55 años, o si presentó un pólipo antes de los 60 años.

Las personas con historia familiar de poliposis adenomatosa familiar o múltiple, con historia familiar de CCR no polipósico, deben recibir valoración especializada obrando en consecuencia según cada caso particular.

Los individuos en quienes se encontró y removió durante una colonoscopia un pólipo grande (mayor de un cm) o múltiples pólipos adenomatosos, deben de ser evaluados tres años después de la colonoscopia inicial. El intervalo para las colonoscopias subsiguientes se determinará según el tipo de hallazgos.

Los pacientes en quienes se resecó un CCR, si se les realizó evaluación colónica completa, deberán ser revisados tres años después; si este examen es normal, posteriormente se deberán examinar cada cinco años.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de más de 10 años de evolución con compromiso extenso, se debe realizar colonoscopia total cada uno a dos años con biopsias para buscar displasia y según su resultado poder recomendar proctocolectomía total.

Se debe efectuar seguimiento (vigilancia) después de realizar el tratamiento de cualquier cáncer colorrectal, o después de resecar uno o varios pólipos colorrectales, o también en algunos grupos particulares de pacientes que presenten colitis ulcerativa (enfermedad premaligna).

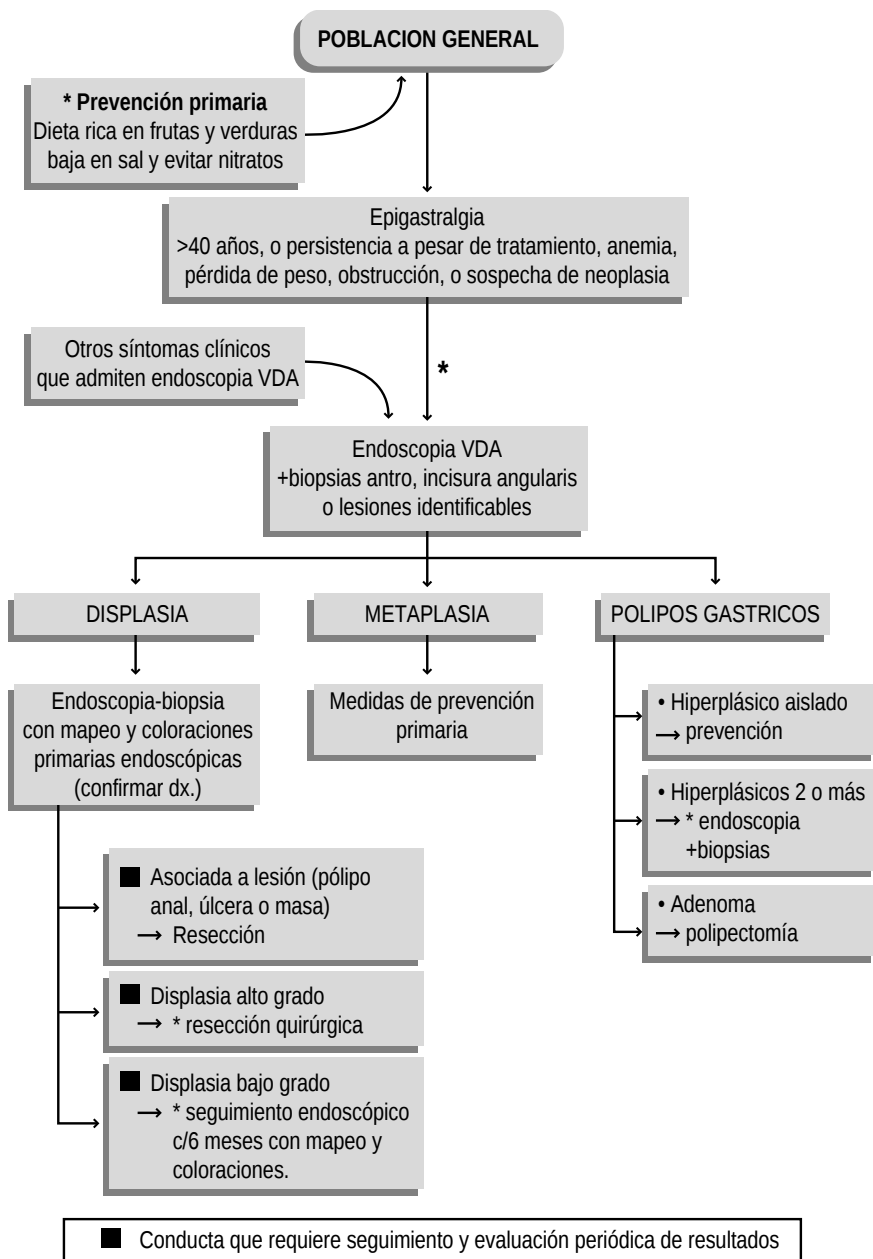
El personal de salud que realice las pruebas deberá tener el entrenamiento suficiente, y las pruebas deberán ser efectuadas correctamente.

La pesquisa debe estar acompañada de esfuerzos para optimizar la participación de la población y del personal de salud, tanto en la etapa de pesquisa como en la etapa de seguimiento diagnóstico.

La población candidata a la pesquisa debe ser adecuadamente informada de los riesgos y beneficios de las diversas modalidades de pesquisa, teniendo especial cuidado en no crear angustia innecesaria.

La pesquisa, la evaluación diagnóstica y las estrategias de seguimiento se presentan como opciones aceptables basadas en la evidencia presentada. Las opciones difieren en la fuerza de la evidencia, tamaño del beneficio, desempeño clínico, efectividad en prevenir cáncer colorrectal (CCR), seguridad, simplicidad, aceptabilidad por las personas, costo y costo-efectividad. Para la escogencia de las opciones, tanto por las personas como por el personal de salud, es preciso tener en cuenta todos los aspectos mencionados.

Finalmente hay varios estudios en curso que se espera produzcan evidencia de nivel I (57), lo cual, permitirá afirmar algunas de las recomendaciones aquí presentadas. Lo anterior implica que esta guía deberá ser revisada en cinco años.



Flujograma.

BIBLIOGRAFIA

1. Cáncer en afiliados al seguro social. Cali 1962-1991. Llanos G, Carrascal E, Collazos T, Concha A, Serra M. Registro poblacional de Cáncer de Cali. Corporación Editora Médica del Valle. Pag 90-93.1997.
2. Cancer incidence in five continents. Volume VI. IARC (International agency for research on cancer) W.H.O. Eds: Parkin DM, Muir CS, Whelton SL, Gao Y-T, Ferlay J and Powell J. IARC scientific publications # 120. Lyon, 1992.
3. Hirota T, Ming SC, Itabashi M. Pathology of Early Gastric Cancer. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E. eds. Gastric Cancer. Springer-Verlag, Tokio, 1993.
4. Tsukuma T, Mishima T, Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer. Int J. Cancer 31: 421-426 ;1983.
5. Hisamichi A, Fukao A, Sugawara N et al. Evaluation of mass screening programme for stomach cancer in Japan. In: Miller AB, Chamberlain J, Day EN, Hakama M, Prorok PC (eds) Cancer Screening. International Union Against Cancer. Cambridge University Press, Cambridge, pp 357-370. (1991)
6. Correa P. The gastric precancerous process. Cancer Surv 2: 437-450; 1983.
7. Kato I, Tominaga S, Ito Y et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn J Cancer Res. 83: 1137-42; 1992.
8. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Clin Pathol 33: 801-810; 1980.
9. Kekki M, Samloff MI, Varis K, Ihmaki T. Serum pepsinogen I and Serum Gastrin in the Screening of Severe Atrophic Corpus Gastritis. Scand J Gastroenterol 26 (suppl 186), 109-116; 1991.
10. Knight T, Wyatt J, Wilson A et al. Helicobacter pylori and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high-risk groups. Br J Cancer 73: 819-24; 1996.
11. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB et al. Clinical application of Serum Pepsinogen I and II Levels for Mass Screening to Detect Gastric Cancer. Jpn J. Cancer Res 84: 1086-1090, 1993.
12. Hatori Y, Tashiro H, Kawamoto T y Kodama Y. Sensitivity and Specificity of Mass Screening for Gastric Cancer Using the Measurement of Serum Pepsinogens. Jpn J Cancer Res 86: 1210-1215, 1995.
13. Wang B, Yanagawa H, Sakata K Gastric cancer screening programme in Japan: how to improve its implementation in the community. J.Epidemiol Community Health 48:182-187; 1994.
14. Hisamichi S, Fukao A, Tsubono Y.Evaluation of Mass Screening for Stomach Cancer. In:Gastric Cancer. Nishi M, Ichikawa H, Nakajima et al. Eds. Springer-Verlag, Tokio. 1993.
15. Kampschoer GHM, Fujii A, Masuda Y. Cancer screening detected by Mass Survey. Scand J. Gastroenterol. 24: 813-817; 1989.
16. Hisamichi A, Fukao A, Sugawara N et al. Evaluation of mass screening programme for stomach cancer in Japan. In: Miller AB, Chamberlain J, Day EN, Hakama M, Prorok PC (eds) Cancer Screening. International Union Against Cancer. Cambridge University Press, Cambridge, pp 357-370; 1991.
17. Oshima A, Fujimoto I. Cancer of the stomach. In: GJ Bourke (ed). The epidemiology of cancer, pp 115-130, Croom Helm, Kent. 1983.
18. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, Umeda K, Fujimoto I. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. Int J. Cancer 38: 829-833; 1986

19. Fukao A, Tsubono Y, Tsujo I et al. The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Int. J. Cancer* 60: 45-48, 1995.
20. Oliver WE, Anderson L, Cano E, et al. Screening of gastric cancer in the Venezuelan Andes. Report of the GI Cancer Center, San Cristobal, Venezuela. 1991.
21. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 33:711-721 ; 1980.
22. Walker IR, Strickland RG, Ungar B, MacKay IR. Simple atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gut* 12: 906-11; 1971.
23. Rugge M, Farinati F, DiMario F et al. Gastric Epithelial Dysplasia: A prospective Multicenter Follow-up Study From the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Hum. Pathol* 22:1002-1008.
24. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: Statistical calculations of cross-sectional data. *Int J. Cancer* 35: 173-177, 1985.
25. Morson BC. Precancerous lesions of upper gastrointestinal tract. *JAMA* 179: 311-5; 1962.
26. Filipe MI: Histochemistry of intestinal mucins. In: *Gastrointestinal and Oesophageal pathology*, 1st ed. R. Whitehead (ed). Edinburgh, Churchill Livingstone, p 71, 1989
27. Craanen ME, Blok P, Willem D, Ferwerda J and Tytgat GN. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig Dis Sci* 36: 1529-1536, 1991.
28. Filipe MI, Munoz M, Matko I et al. Intestinal metaplasia types and risk of gastric cancer: A cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 57: 324-329, 1994.
29. Tosi P, Filipe MI, Luzi P et al. Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. *J. Pathol* 169:73-78, 1993.
30. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE: Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 32: 1110-1113, 1991.
31. Mosbech J, Videbaek A. Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Br Med J* 1950 ; ii: 390-4.
32. Jorgensen J. The mortality among patients with pernicious anemia in Denmark and the incidence of gastric carcinoma among the same. *Acta Med Scand* 1951; 139: 472-81.
33. Schell RF, Dockerty MB, Comfort MW. Carcinoma of the stomach associated with pernicious anaemia: clinical and pathologic study. *Surg Gynec Obstet* 1954; 98: 710-20.
34. Zamcheck N, Grable E, Ley A, Norman L. Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1955; 252: 1103-10.
35. Armbrecht U, Stockbrugger, Rode J, Menon CG and Cotton PB. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut* 10: 1105-9; 1990.
36. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patients subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res.* 1990; 20: 6486-9.
37. Offerhaus G, Tersmette A, Giardiello F et al Evaluation of endoscopy for early detection of gastric-stump cancer. *The Lancet* 340: 33-35, 1992.
38. Marrero JM, de Caestecker JS, Corbishley CM, McCormick Cm Northfield TC. Gastric DNA content in postgastrectomy patients. *Cancer* 1996; 77: 19-24.

39. Schmitz J, Stolte M. Gastric polyps as precancerous lesions. In: *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 7: 29-46, 1997.
40. Sefert E, Gail K, Weismuller J: Gastric polypectomy, long term results (survey of 23 centres in Germany). *Endoscopy* 15:8, 1983.
41. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonego F, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: A multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology* 107: 1288-1296; 1994.
42. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A et al. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* ; 190 (1): 61-8, 1994.
43. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 88(10): 1714-9, 1993.
44. Farinati F, Rugge M, Di Mario F, Valiante F, Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D Interdisciplinary Group On Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy*, 4: 261-4; 1993
45. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JWL (1990). Early detection of gastric cancer. *Br Med J* 301: 513-515.
46. Kasumi A. A Japanese View of American Early Gastric Cancer Detection. *Gastroenterology* 99: 1189-90; 1990. (letter)
47. Forman D. H. pylori and Gastric Cancer. *Scand. J. Gastroenterol.*; 31 Suppl 215: 48-51, 1996.
48. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 61. Lyon: IARC, 1994.
49. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 325 1127-31; 1991.
50. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325: 1127-31; 1991.
51. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325: 1132-6; 1991.
52. Forman D, Webb P, Parsonnet J H.pylori and gastric cancer. *Lancet* 343:243-4;1994 (letter).
53. Smoot DT, Hamilton FA. Summary of the National Institutes of Health Consensus Development Conference on *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Diseases Today* 4 :1-10; 1995.
54. Cuello C, Correa P, Haenszel W, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *JNCI* 57: 1015-20; 1976.
55. Hirayama T The epidemiology of cancer of the stomach in Japan, with special reference to the role of diet. *Gan Monogr* 3: 15-27; 1968.
56. Haenszel W, Kurihata M, Segi M et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J. Natl Cancer Inst.* 49: 969-988; 1972.
57. Haenszel W, Correa P, Cuello C et al. Gastric cancer in Colombia II. Case-control epidemiologic study of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst* 57: 1021-6 ; 1976.
58. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia in the stomach of Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 44:297, 1970.

59. Graham S, Schotz W, Martino P. Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. *Cancer* 1972; 30: 927-38.
60. Bjelke e. Epidemiological studies of cancer of the stomach, colon and rectum; with special emphasis on the role of diet. *Scand J Gastroenterol* 9 (suppl): 1-235; 1979.
61. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ et al. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 142: 9, 955-60, 1995.
62. Cáncer en afiliados al seguro Social. Cali 1962-1991
63. Corporación Editora Médica del Valle. 1997.
64. Young GP, St. John JB. Selecting an occult blood test for use as a screening tool for large bowel cancer. *Front Gastrointest Res* 1991;18:135-156.
65. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.
66. Macrae FA, St. John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers and adenomas. *Gastroenterology* 1982;82:891-898.
67. Kronborg O, Fenger C, Worm J, Pedersen SA, Hem S, Bertelsen K, Olsen J. Causes of death during the first 5 years of a randomised trial of mass sceening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:47-52.
68. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:131-1318.
69. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Fecal occult blood sceening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer* 1986; 58:397-403.
70. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Hanglind E, Ahren C. Results of screening, rescreeing, and follow-up in a prospective randomised study for detection of colorectal cancer by fecal occult blod testing. Results of 68.308 subjets. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-473.
71. Ransohoff DF, Lang CA. Small adenomas detected during fecal occult blood test screening for colorectal cancer. The impact of serendipity. *JAMA* 1990;264:76-78.
72. Mandel JS, Church TR, Ederer F. Screening for colorectal cancer (Letter). *N Engl J Med* 1993;329:1353-1354.
73. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, mar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised contorlled trial of feacal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* (in press). Citado en *Gastroenterol* 1997; 112:594-642.
74. Kronberg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood at Funen in Denmark. *Lancet* (in press) Citado en *Gastroenterol* 1997; 112:594-642.
75. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD, Balfour TW, Armitage NC, Moss SM. Randomised, controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for fist 107.349 subjects. *Lancet* 1989; May 27;1:1160-1164.
76. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Effect of fecal occult lood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993; 118:1-6.
77. Morris JB, Stellato TA, Guy BB, Gordon NH, Berger NA. A critical analysis of the largest reported mass fecal occult blood screening program in the United States. *Am J Surg* 1991; 161:101.105.

78. Myers RE, Balshem M, Wolf TA, Ross EA, Millner L. Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Med Care* 1993; 31:508-519.
79. Brown ML, Potosky AL, Thompson GB, Kessler LG. The knowledge and use of screening tests for colorectal and prostate cancer: data from the 1987 National Health Interview Survey. *Prev Med* 1990; 19: 562-574.
80. Weinrich SP, Weinrich MC, Boyd MD, Johnson E, Frank-Stromborg M. Knowledge of colorectal cancer among older persons. *Cancer Nurs* 1992;15: 322-330.
81. Podelnak AP. Knowledge of colorectal cancer and use of screening tests among higher-risk persons. *J Cancer Educ* 1990; 5: 115-124.
82. Dent OF, Bartrop R, Goulston KJ, Chapuis PH. Participation in fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Soc Sci Med* 19983; 17: 17-23.
83. Vernon SW. Adherence to colorectal cancer screening. A brief overview. *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 292-295.
84. Neale AV, Deinert RY, Hennen S. Compliance with colorectal cancer screening in high-risk occupational group. *J Occup Med* 1989; 31: 1007-1012.
85. Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Jepson C, Miller L. Behavioral interventions to increase adherence in colorectal cancer screening. *Med Care* 1991; 29: 1039-1050.
86. Struwing JP, Pape DM, Snow DA. Improving colorectal cancer screening in a medical residents primary care clinic. *Am J Prev Med* 1991; 7:75-81.
87. Rodney WM, Albers G. Flexible sigmoidoscopy: primary care outcomes after two types of continuing medical education. *Am J Gastroenterol* 19986;83:133-137.
88. Zarchy TM, Ershoff D. Do characteristics of adenomas on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? *Gastroenterology* 1994; 106: 1501-1504.
89. Hixson LJ, Fenerty MB, Sampliner RE, Mc Gee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1769-1772.
90. Weissman GS, Winawer SJ, Baldwin MP, Miller CII, Cumins RL, Ephraim R, Talbott TM, Dixon JA, Schapiro M. Multicenter evaluation of training of non-endoscopists in 30-cm flexible sigmoidoscopy. *CA* 1987; 37:26-30.
91. Selby JV, Friedman GD. US Preventive Task Force. Sigmoidoscopy in the periodic health examination of asymptomatic adults. *JAMA* 1989; 261: 594-601.
92. Grossman S, Milos ML, Tewaka IS, Jewell NP. Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer. II. Past history of colorectal neoplasms. *Gastroenterology* 1989; 96: 299-306.
93. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Stewart ET, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Waye JD. The national polyp study .1. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992; 70(Suppl5):1236-1245.
95. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991; 100: 64-67.
96. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-657.
97. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz T, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1572-1575.

98. Bohlman TW, Katon RM, Lipshutz GR, McCool MF, Smith FW, Melnyk CS. Fiberoptic pansigmoidoscopy: an evaluation and comparison with rigid sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 1997; 72:644-649.
99. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer, *Arch Intern Med* 1995; 155: 1741-1748.
100. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, HawesRH, Helper DJ, Wiersema MJ, Langefeld CD, Li W. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 825-831.
101. Bolt RJ. Sigmoidoscopy in detection and diagnosis in the asymptomatic individual. *Cancer* 1971; 28:121-122.
102. Nelson RL. Iatrogenic perforation of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:305-308.
103. APIC guidelines committee. APIC guidelines for infection prevention and control in flexible endoscopy. *Am J Infect Control* 1994; 22:19-38.
104. Stephenson BM, Murday VA, Finan -, quirke P, Dixon MF, Bishop DT. Feasibility of family based screening for colorectal neoplasia: experience in one surgical practice. *Gut* 1993; 34:96-100.
105. Petravage J, Swedberg J. Patient response to sigmoidoscopy recommendations via mailed reminders. *J Fam Pract* 1988; 27:387-389.
106. Fork FT. Double contrast enema and colonoscopy in polyp detection. *Br J Surg* 1994; 8: 445-447.
107. Steine S, Stordahl A, Lunde OC, Loken K, Laerum E. Double contrast barium enema versus colonoscopy in the diagnosis of neoplastic disorders: aspects of decision-making in general practice. *Fam Pract* 1993; 10:288-291.
108. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH.
109. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977-1981.
110. Gordreau CJ. Office-based colonoscopy in a family practice. *Fam Pract Res J* 1992; 12:313-320.
111. Wayne JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 347-351.
112. Durdey P, Weston PMT, Williams NS. Colonoscopy or barium enema as initial investigations of colonic disease. *Lancet* 1987; 2:549-551.
113. Winawer SJ. Surveillance overview. In: Cohen AM; Winawer SJ. Eds. *Cancer of the colon, rectum, and anus*. New York:McGraw-Hill.1995:265.
114. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willet WC. A prospective study of family history and risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669-1674.
115. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Bond JH, Wayne JD Schapiro M,
116. Panish JF, Kurtz RC, Shike M, Ackroyd FW, Stewart ET, Skolnick M, Bishop DT . Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-87.
117. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:1405-1411.