

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**VALIDACIÓN DE LA COLONOGRAFÍA  
POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA  
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS  
PÓLIPOS Y MASAS COLORRECTALES**

**TESIS DOCTORAL**

**MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ**

**Madrid, 2009**



El trabajo titulado “Validación de la colonografía por tomografía computarizada para el diagnóstico de los pólipos y masas colorrectales” recogido en la presente memoria ha sido realizado por MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ, bajo la dirección del Dr. José Maté Jiménez, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y de la Dra. Lourdes del Campo del Val, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

### **Opta al grado de Doctor**

MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ

VºBº El Director  
Fdo: Dr. Maté Jiménez

VºBº El Director  
Fdo: Dr. Pérez Gisbert

VºBº La Directora  
Fdo: Dra. del Campo del Val

**JOSÉ MATÉ JIMÉNEZ**, JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, **JAVIER PÉREZ GISBERT**, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, **LOURDES DEL CAMPO DEL VAL**, JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, Directores de la Tesis presentada por Doña MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ.

**INFORMAN:**

Que Doña MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina titulado “VALIDACIÓN DE LA COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PÓLIPOS Y MASAS COLORRECTALES”, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Este trabajo ha generado varios artículos en revistas internacionales y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, tanto en forma de *abstract* como de presentaciones orales. El trabajo alcanza los objetivos planteados, aporta datos originales y nuevas perspectivas sobre la aplicación de esta técnica diagnóstica en nuestro medio. Por todo ello, se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

**En Madrid, a 16 de abril de 2009**

**Fdo: José Maté Jiménez**

**Fdo: Javier Pérez Gisbert**

**Fdo: Lourdes del Campo del Val**

*A Fede, por su amor y por hacerme feliz*

*A Pablo, lo mejor de nuestras vidas*

*A mis padres, Antonio y Toñi, y a mi hermano Antonio, por todo y más*

# **AGRADECIMIENTOS**

A José Maté, mi director de tesis, por su inestimable ayuda en la elaboración de este trabajo y por haber pensado en mí para realizarlo. Gracias por haberme transmitido una visión más práctica de la Medicina y de la vida.

A Javier P. Gisbert, mi director de tesis, por despertar en mí el interés por la investigación. Por confiar en mí al ofrecerme la primera oportunidad de trabajar con él y por todas las demás. Por su inmensa generosidad al compartir conmigo sus conocimientos, experiencia y proyectos.

A Lourdes del Campo, mi directora de tesis, por todo el esfuerzo que ha invertido en este trabajo. Como siempre, ha sido un placer trabajar con ella, por su gran valor en el ámbito personal y en el profesional.

A Ricardo Moreno, por creer en mí y ayudarme con todos los medios a su alcance. Por acogerme en el Servicio en el que he aprendido mi profesión.

A mis compañeros y amigos del Sº de Aparato Digestivo, adjuntos y residentes, por su apoyo y su cariño.

A José Cantero, Juan Arévalo y Marisa España que, de forma desinteresada, han colaborado en la realización de esta Tesis Doctoral.

A las enfermeras, auxiliares, técnicos de radiología, secretarias y todos los que hacen posible el desarrollo diario de nuestra profesión.

A Antonio, Sam y David que pusieron en marcha este trabajo.

A los pacientes que generosamente han participado en el estudio.

A Sandra por tantos años de amistad.

A mis padres y hermano, a quienes debo todo lo que hago y todo lo que soy.

A Fede y Pablo, que son el motor de mi vida, por todo el tiempo que me cedieron para la elaboración de este trabajo, y que les pertenecía.

# **RESUMEN**

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor en incidencia a nivel mundial y es la primera causa de muerte por cáncer, sin división por sexo. La supervivencia de los pacientes está estrechamente relacionada con el estadio tumoral en el que se realiza el diagnóstico. Además, tanto estudios prospectivos y aleatorizados como estudios observacionales han demostrado una disminución en la mortalidad relacionada con la detección precoz de la enfermedad y la resección de pólipos adenomatosos.

En la actualidad, existen varias técnicas de cribado del CCR que han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad asociadas al CCR. A pesar de esto, la participación de los pacientes en los programas de cribado es inferior a lo que cabría esperar. Este bajo cumplimiento no se debe sólo a la falta de concienciación médica y social, sino también al rechazo del ciudadano a las actuales técnicas de cribado.

Desde su introducción, la colonografía por tomografía computarizada (CTC) ha sido una herramienta atractiva para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales, por ser mínimamente invasiva y asociarse con bajo riesgo de complicaciones. A pesar de haber sido aceptada para el cribado de CCR, los estudios que han evaluado su exactitud diagnóstica han mostrado resultados muy heterogéneos.

Nuestro objetivo fue evaluar la exactitud diagnóstica de la CTC en nuestro hospital, para la detección de pólipos y masas colorrectales, considerando como patrón oro la colonoscopia convencional (CC).



Con este fin se incluyeron 60 pacientes que tenían indicada una CC por su médico y se les invitó a realizarse previamente una CTC. Se calculó la dosis efectiva de radiación que recibiría un paciente estándar con el equipo de escáner y los parámetros que se iban a emplear durante el estudio. La preparación del colon se efectuó con solución de polietilenglicol. En primer lugar se realizó la CTC y, posteriormente, se llevó a cabo la CC por un endoscopista que era ciego para los resultados de la CTC. Se registró el tiempo de duración de ambas pruebas, así como la preferencia de los pacientes si tuvieran que repetirse alguna de ellas en el futuro.

La CTC mostró una sensibilidad del 100% para la detección de pólipos mayores de 10 mm y para la identificación de pacientes con pólipos de ese tamaño. La sensibilidad fue moderada para lesiones de entre 5 y 10 mm y baja para lesiones menores de 5 mm. La especificidad fue próxima al 100% para la detección de pólipos y de pacientes con pólipos de cualquier tamaño. La duración de la CC fue significativamente menor que la de la CTC, que fue la prueba preferida por la mayoría de los pacientes.

A la luz de nuestros resultados podemos concluir que, en nuestro medio, la CTC podría llegar a ser una herramienta útil para el cribado de CCR en pacientes de riesgo medio, aunque previamente habría que mejorar la técnica para aumentar su sensibilidad en la detección de lesiones menores de 10 mm y realizar estudios más amplios en población asintomática.

# **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

**ABC:** Área bajo la curva ROC.

**ACG:** American College of Gastroenterology.

**ACR:** American College of Radiology.

**ACRIN:** American College of Radiology Imaging Network.

**ACS:** American Cancer Society.

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**AJCC:** American Joint Comité of Cancer.

**APC:** Adenomatous polyposis coli.

**CC:** Colonoscopia Convencional.

**CCHNP:** Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

**CCR:** Cáncer colorrectal.

**CEA:** Antígeno carcinoembrionario.

**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de carbono.

**CPN:** Cociente de probabilidad negativo.

**CPP:** Cociente de probabilidad positivo.

**CTC:** Colonografía por Tomografía Computarizada.

**DAC:** Detección asistida por computador.

**DE:** Desviación estándar.

**ESGAR:** European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology.

**ET:** Error típico de la media.

**GI:** Grados de libertad.

**HDB:** Hemorragia digestiva baja.

**IC:** Intervalo de confianza.

**PAF:** Poliposis adenomatosa familiar.

**PET:** Tomografía por emisión de positrones.

**RNM:** Resonancia nuclear magnética.

**SOH:** Sangre oculta en heces.

**TC:** Tomografía computarizada.

**USMSTF-CRC:** US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer.

**VPN:** Valor predictivo negativo.

**VPP:** Valor predictivo positivo.

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
	1. Epidemiología del CCR.....	2
	2. Historia natural del CCR.....	4
	3. Factores de riesgo del CCR.....	5
	4. Factores protectores en el CCR.....	10
	5. Manifestaciones clínicas del CCR.....	11
	6. Diagnóstico del CCR.....	12
	7. Estadificación del CCR.....	13
	8. Pronóstico de los pacientes con CCR.....	15
	9. Tratamiento del CCR.....	16
	10. Cribado del CCR.....	17
	11. Colonografía por tomografía computarizada.....	27
II.	OBJETIVOS.....	41
	1. Objetivo primario.....	43
	2. Objetivos secundarios.....	43
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	44
	1. Diseño del estudio.....	45
	2. Criterios de inclusión .....	45
	3. Criterios de exclusión.....	46
	4. Definiciones.....	46
	5. Cálculo de la dosis de radiación efectiva recibida por los pacientes por la realización de la CTC.....	48

6. Preparación del colon.....	48
7. Colonografía por tomografía computarizada.....	49
8. Colonoscopia convencional.....	50
9. Comparación de datos.....	50
10. Análisis estadístico.....	51
IV. RESULTADOS.....	54
1. Pacientes.....	55
2. Dosis efectiva de radiación recibida por los pacientes por la realización de la CTC.....	55
3. Colonoscopia convencional.....	55
4. Colonografía por tomografía computarizada.....	62
5. Duración de las exploraciones.....	64
6. Preparación de los pacientes.....	66
7. Valor diagnóstico de la CTC para la detección de pólipos y masas colorrectales.....	68
8. Valor diagnóstico de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales.....	71
9. Comparación del tamaño de los pólipos en la CTC y la CC.....	74
10. Comparación del tiempo empleado en la CTC y en la CC.....	76
11. Preferencia de los pacientes.....	78
12. Análisis mediante regresión logística .....	81

V.	DISCUSIÓN.....	90
	1. Capacidad de la CTC para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales.....	92
	2. Importancia de las lesiones no detectadas con la CTC.....	98
	3. Dosis de radiación efectiva recibida.....	100
	4. Comparación de la duración de la CC con la duración de la CTC.....	101
	5. Preferencia de los pacientes.....	102
	6. Correlación del tamaño de las lesiones en la CTC y la CC.....	103
	7. Recomendaciones para el uso de la CTC como técnica de cribado del CCR.....	104
	8. Factores que podrían mejorar la exactitud diagnóstica de la CTC.....	105
VI.	CONCLUSIONES.....	109
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	111
VIII.	ANEXOS.....	125



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Supervivencia a los 5 años de los pacientes con CCR en función del estadio TNM...	15
Tabla 2. Características demográficas e indicaciones para la realización de la CC en los pacientes del estudio.....	57
Tabla 3. Estimación dosimétrica de la CTC en un paciente estándar.....	55
Tabla 4. Distribución de pólipos y masas colorrectales en los pacientes incluidos.....	58
Tabla 5. Localización de los pólipos y masas colorrectales en la CC.....	59
Tabla 6. Histología de los pólipos y masas colorrectales en la CC.....	60
Tabla 7. Histología de los pólipos y masas colorrectales en función del tamaño.....	61
Tabla 8. Localización de los pólipos en la CTC.....	63
Tabla 9. Duración de la CC (polipectomía incluida en el caso de que fuese necesario) y la CTC (tiempo de adquisición de las imágenes e interpretación por el radiólogo.....	65
Tabla 10. Análisis por pólipo de la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la CTC.....	69
Tabla 11. Capacidad diagnóstica de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales.....	73
Tabla 12. Tamaño de los pólipos en la CTC y en la CC (muestras independientes).....	75
Tabla 13. Tamaño de los pólipos en la CC y la CTC (muestras apareadas).....	76
Tabla 14. Tiempos empleados por el radiólogo, el endoscopista y tiempo de obtención de las imágenes de la CTC.....	77
Tabla 15. Cuestionario de tolerancia.....	80
Tabla 16. Análisis de regresión logística con una variable independiente para pólipos de cualquier tamaño.....	81
Tabla 17. Cálculo del área bajo la curva ROC de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales de cualquier tamaño.....	83
Tabla 18. Modelo de regresión logística de la capacidad diagnóstica de la CTC respecto de la CC, ajustado por edad y sexo.....	84
Tabla 19. Cálculo de área bajo la curva ROC, ajustado por edad y sexo, de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales de cualquier tamaño.....	85
Tabla 20. Análisis de regresión logística con una variable independiente para pólipos mayores de 5 mm.....	86
Tabla 21. Cálculo del área bajo la curva ROC de la CTC para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 5 mm.....	88
Tabla 22. Modelo de regresión logística de la capacidad diagnóstica de la CTC respecto de la CC para pacientes con pólipos mayores de 5 mm, ajustado por la edad y el sexo.....	89
Tabla 23. Sensibilidad por pólipos y por pacientes de la CTC en los estudios multicéntricos...	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Preparación del colon en la CC, según el endoscopista.....	67
Figura 2. Preparación del colon en la CTC, según el radiólogo.....	67
Figura 3. Visualización de pólipos cólicos en la CC (A) y las mismas lesiones en la CTC (B).....	70
Figura 4. Curva ROC y área bajo la curva ROC, no ajustadas, de la capacidad diagnóstica de la CTC para la detección de pacientes con pólipos colorrectales de cualquier tamaño.....	82
Figura 5. Curva ROC y área bajo la curva ROC, ajustadas por las variables de confusión edad y sexo, de la capacidad diagnóstica de la CTC para la detección de pacientes con pólipos colorrectales de cualquier tamaño.....	85
Figura 6. Curva ROC y área bajo la curva ROC, no ajustadas, de la capacidad diagnóstica de la CTC para la detección de pacientes con pólipos colorrectales mayores de 5 mm.....	87
Figura 7. Reconstrucción en 3D de una CTC con una imagen sospechosa de pólipo marcada por el DAC (azul).....	108



# **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo y la primera causa de muerte por cáncer en los países industrializados<sup>1</sup>. El 95% de los casos de cáncer colorrectal corresponde histológicamente a un adenocarcinoma, repartiéndose el 5% restante entre el linfoma de colon, tumores carcinoides, carcinomas epidermoides y sarcomas.

La epidemiología del CCR varía mucho con la localización geográfica, siendo relativamente poco frecuente en Asia, África y América del Sur y con alta incidencia en el Norte de Europa, norte de América y Australia<sup>2</sup>. La probabilidad estimada de padecer CCR a lo largo de la vida es del 6% y la probabilidad de fallecimiento por esa causa es del 3%<sup>3</sup>. En el año 2000 se diagnosticaron 943.000 nuevos casos y se produjeron 510.000 muertes asociadas al CCR<sup>4</sup>.

En Europa el CCR es el tumor maligno más frecuente cuando se cuentan ambos sexos conjuntamente, con más de 400.000 nuevos casos diagnosticados cada año. Es el segundo cáncer en frecuencia en mujeres, después de cáncer de mama, y el tercero en varones, después de cáncer de pulmón y el de próstata. En lo que se refiere a mortalidad, es el primero de los tumores malignos<sup>2</sup>.

En España el CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer, registrándose más de 11.000 muertes por año. En incidencia, es también la segunda neoplasia más frecuente, después del cáncer de pulmón en hombre y

del cáncer de mama en la mujer, pero ocupa el primer lugar si no se hace distinción por sexo, detectándose anualmente más de 25.000 nuevos casos al año.

En EE.UU. se observó un descenso en la incidencia de CCR de aproximadamente un 3% entre 1998 y 2000, tras haber permanecido estable desde 1992<sup>5</sup>. Durante este mismo período se produjo un aumento de la incidencia de cáncer de colon localizado en colon ascendente, principalmente en mujeres<sup>5</sup>. Este aumento en la incidencia de los tumores de colon derecho no sólo ha sido comprobado en EE.UU<sup>5-7</sup>, sino también en el resto de los países<sup>8,9</sup>. Como ejemplo, según los datos obtenidos del Nacional Cancer Database, la proporción de tumores cólicos proximales al ángulo esplénico ha aumentado del 51 al 55% de todos los tumores cólicos de 1988 al 1993<sup>7</sup>, siendo este aumento mucho mayor en los tumores de localización cecal<sup>10,11</sup>.

El descenso en la incidencia del CCR junto con el cambio en la distribución anatómica del mismo puede estar justificado por un aumento en el número de sigmoidoscopias de cribado y la realización de polipectomías de los pólipos encontrados durante la realización de las mismas<sup>9-11</sup>.

Estas evidencias hacen que la prevención del CCR sea considerada un área prioritaria por las instituciones sanitarias de nuestro país.

## 2. HISTORIA NATURAL DE CCR

La gran mayoría de los CCR se desarrollan a partir de adenomas. Los pólipos adenomatosos son muy frecuentes en los países desarrollados, en especial a partir de los 50 años, siendo su localización superponible a la del CCR. En los hallazgos de autopsias, la prevalencia oscila entre un 31% y un 64%. En los estudios endoscópicos, la prevalencia descrita es del 25% al 41% en sujetos mayores de 40 años<sup>12</sup>.

El potencial maligno de los adenomas aumenta en función del tamaño (>1 cm), el tipo histológico (velloso) y el grado de displasia (alto grado). Por estos motivos se ha utilizado en la literatura el término de “adenoma avanzado” para definir el pólipo adenomatoso que presenta alguna de estas características: tamaño mayor o igual a 10 mm, componente velloso o displasia de alto grado<sup>12</sup>.

El proceso de carcinogénesis cólica ocurre a lo largo de varios años y es consecuencia de la adquisición secuencial de una serie de mutaciones genéticas somáticas críticas para el mantenimiento de la estabilidad genómica, la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. Se han caracterizado diferentes cambios genéticos asociados con la progresión, desde el epitelio normal del colon hasta el cáncer invasivo (secuencia adenoma-carcinoma).

La primera alteración corresponde a una mutación en el gen APC (*adenomatous polyposis coli*), localizado en el cromosoma 5q, que inactiva este gen, conduciendo a la proliferación celular epitelial no controlada y al desarrollo

de carcinoma precoz. Otras alteraciones genéticas posteriores incluyen la activación de oncogenes (gen k-ras), y pérdida de genes supresores de tumores (delección en el gen DDC en el cromosoma 18q y mutación del gen p53 en el cromosoma 17p).

### **3. FACTORES DE RIESGO DE CCR**

Los avances en los estudios genéticos y los conocimientos procedentes de estudios epidemiológicos, han permitido identificar a aquellos sujetos que presentan un riesgo aumentado de padecer CCR. Aproximadamente un 70-80% de todos los CCR se desarrollan en sujetos que no refieren antecedentes familiares ni enfermedades predisponentes, es decir, en personas en las que los únicos factores de riesgo son la edad y los factores ambientales<sup>13-15</sup>. Este grupo de población se considera de riesgo bajo o riesgo promedio para desarrollar CCR. La incidencia de CCR en esta población es de un 5% a lo largo de la vida<sup>13</sup>.

#### **3.1. Edad:**

La edad es el principal factor de riesgo para el cáncer colorrectal no hereditario. El diagnóstico de CCR es raro antes de los 40 años, y su incidencia comienza a aumentar significativamente a partir de la quinta década de la vida<sup>16</sup>; de este modo el 90% de los tumores colorrectales se diagnostican a partir de los 50 años.



### **3.2. Poliposis adenomatosa familiar:**

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes (Síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada) constituyen el factor predisponente de menos del 1% de los tumores colorrectales<sup>13</sup>.

La PAF típica, se caracteriza por la existencia de múltiples pólipos adenomatosos cólicos desde la infancia. La PAF se asocia con una mutación en las líneas germinales del gen APC que está localizado en el cromosoma 5<sup>13</sup>. El mismo gen APC, pero con una mutación diferente, se relaciona con la forma atenuada de la PAF<sup>17</sup>.

El CCR aparece en el 90% de los pacientes no tratados previamente con colectomía<sup>13</sup>. En la forma atenuada, los síntomas son similares pero los pacientes presentan un menor número de adenomas y la edad media de aparición del CCR es algo más tardía, aproximadamente a los 54 años<sup>13</sup>.

En el 6% de los judíos Ashkenazi se ha observado una mutación en el gen APC, lo que se asocia con un 20-30% de riesgo de CCR no asociado a poliposis<sup>18</sup>.

### **3.3. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis:**

El CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) es un síndrome autosómico dominante, más frecuente que la PAF, que constituye el factor etiológico del 2-6 % de todos los adenocarcinomas de colon<sup>14</sup>.

En estos pacientes el CCR aparece a una edad temprana y, preferentemente, localizado en colon derecho, detectándose lesiones sincrónicas o metacrónicas en el 10% de los casos<sup>14</sup>.

### **3.4. Historia personal o familiar de tumores colorrectales esporádicos o pólipos adenomatosos.**

Los pacientes con historia personal de CCR o pólipos adenomatosos tienen un mayor riesgo de desarrollar en el futuro CCR. En el 1,5 al 3% de los pacientes sometidos a cirugía por CCR aparecen tumores metacrónicos en los 5 años siguientes al diagnóstico inicial<sup>12</sup>.

El riesgo de CCR también está aumentado en los pacientes con antecedentes personales de pólipo mayores de 1 cm, vellosos o túbulovellosos, particularmente si son múltiples<sup>12</sup>.

Los antecedentes familiares también son un importante factor de riesgo en el CCR esporádico. Con un solo familiar afecto de primer grado el riesgo aumenta 1,7 veces con respecto a la población general, y es mucho mayor si son dos familiares de primer grado o si uno de ellos se diagnostica antes de los

55 años. La presencia de antecedentes familiares de adenomas cólicos parece ser tan importante como tener historia familiar de CCR<sup>19</sup>.

En el caso de pacientes con antecedentes familiares de CCR o pólipos adenomatosos en el colon, se recomienda realizar colonoscopias de cribado, empezando a los 40 años o 10 años antes de la edad de aparición de CCR en el familiar más joven<sup>13</sup>.

### **3.5. Enfermedad inflamatoria intestinal.**

Existe una relación bien documentada entre la colitis ulcerosa y el CCR, cuyos factores más determinantes son la extensión de la enfermedad y el tiempo de evolución de la misma.

Los pacientes con pancolitis tienen un riesgo de padecer CCR de 5 a 15 veces el riesgo de la población general y los pacientes con colitis izquierda un riesgo 3 veces mayor que el de la población general. No se ha observado un aumento de riesgo en los pacientes con colitis ulcerosa limitada al recto<sup>20</sup>.

El aumento en el riesgo de CCR comienza a los 8-10 años del diagnóstico en el caso de pancolitis y a los 15-20 años en el caso de la colitis izquierda<sup>21</sup>. Aunque la evidencia es menor que en el caso de los pacientes con colitis ulcerosa, se ha observado que en la enfermedad de Crohn con afectación cólica también existe un mayor riesgo de aparición de tumores malignos en el colon<sup>22</sup>.

### **3.6. Otros factores de riesgo**

3.6.1. Diabetes Mellitus: Existe una evidencia cada vez más clara de una mayor incidencia de CCR en los pacientes con diabetes mellitus<sup>23-28</sup>. Una explicación posible que justificaría el aumento de CCR en la población diabética sería la presencia de hiperinsulinemia, ya que la insulina es un potente factor estimulante de las células de la mucosa del colon y potenciaría el crecimiento de las células tumorales de la mucosa del colon<sup>29-31</sup>.

3.6.2. Colectomía: En algunos estudios se ha descrito un aumento de la incidencia de CCR localizado en colon ascendente y ciego en los individuos con colectomía. Algunos meta-análisis han confirmado esta asociación<sup>32-34</sup>, pero también se han publicado estudios con resultados contradictorios<sup>33, 35</sup>.

3.6.3. Alcohol: En varios estudios se ha observado un aumento en la incidencia de CCR en los pacientes con consumo excesivo de alcohol<sup>36-41</sup>. Con un consumo de alcohol superior a 45 g/dl de etanol al día el riesgo relativo que se ha observado es de 1,41<sup>42</sup>.

3.6.4. Tabaco: El hábito tabáquico se relaciona con un aumento en la incidencia y en la mortalidad por CCR<sup>43, 44</sup>.

3.6.5. Anastomosis ureterocólica: Se ha relacionado con un aumento en la incidencia de CCR proximal al estoma del uréter<sup>45</sup>.

3.6.6. Radioterapia pélvica: El antecedente de radioterapia pélvica se ha relacionado con un aumento de la incidencia de CCR similar a la observada en pacientes con antecedentes familiares de adenomas cólicos, por lo que estaría indicada la vigilancia en estos pacientes<sup>46</sup>.

## **4. FACTORES PROTECTORES EN EL CCR**

### **4.1. Dieta**

Se han realizado varios estudios epidemiológicos en los que se ha observado un efecto protector de la ingesta de frutas y verduras en la aparición de cáncer colorrectal<sup>47-49</sup>. El riesgo relativo de CCR es de 0,5 en el grupo con ingesta abundante de fruta y verduras con respecto al grupo con ingesta escasa de estos alimentos aunque se desconoce cuál es el mecanismo por el que estos alimentos ejercen su efecto protector<sup>49</sup>.

### **4.2. Fibra**

Existen resultados contradictorios acerca del efecto protector de la ingesta de fibra en la aparición de CCR, por lo que su posible beneficio no puede establecerse hasta que no exista evidencia obtenida por la realización de estudios intervencionistas<sup>50-52</sup>.

### **4.3. Ácido fólico**

Diversos estudios en humanos y en animales han demostrado que el ácido fólico inhibe el desarrollo de ciertos tumores, entre los que se encuentra el CCR<sup>53</sup>.

#### **4.4. Fármacos**

La prevención primaria del CCR mediante la utilización de agentes farmacológicos, también conocido como quimiopprofilaxis, es una línea de investigación en auge. La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido los fármacos más ampliamente estudiados en la quimiopprofilaxis del CCR. Su efectividad se ha evaluado sobre todo en los síndromes de poliposis hereditaria, observándose una reducción en el número y en el tamaño de los adenomas<sup>54-56</sup>. En la población general se ha observado que el uso de aspirina y de otros AINE puede conferir cierto grado de protección contra el CCR.

### **5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CCR**

Los síntomas más frecuentes de los pacientes con CCR son: dolor abdominal (44%), alteraciones del hábito intestinal (43%), hematoquecia o melena (40%), anemia (11%) y pérdida de peso (6%)<sup>57, 58</sup>.

#### **5.1. Dolor abdominal:**

Las principales causas de dolor abdominal en los pacientes con CCR son la pseudobstrucción intestinal, la diseminación peritoneal del tumor o la perforación intestinal con peritonitis asociada<sup>57, 58</sup>.

#### **5.2. Hemorragia:**

La hematoquecia aparece con más frecuencia en el cáncer de recto que en el cáncer de colon. La hemorragia oculta depende más de la localización

que del estadio de la enfermedad, con pérdidas mayores en los tumores localizados en ciego y colon ascendente que en los que aparecen en otras localizaciones<sup>57, 58</sup>.

### 5.3. Alteraciones en el hábito intestinal:

Las alteraciones en el hábito intestinal son más frecuentes en los tumores localizados en el colon izquierdo, ya que éstos suelen afectar gran parte de la circunferencia, con una morfología en corazón de manzana o en servilletero<sup>57, 58</sup>.

### 5.4. Metástasis:

Un 15-20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico<sup>59</sup>. Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través de la vena porta, el primer lugar de asiento de metástasis es el hígado, seguido de los pulmones y el hueso. Los tumores que se originan en el recto suelen dar metástasis pulmonares en primer lugar, ya que el drenaje venoso se realiza a través de la vena cava inferior.

## **6. DIAGNÓSTICO DEL CCR**

El diagnóstico del CCR debe sospecharse cuando aparecen uno o varios de los síntomas mencionados anteriormente o puede realizarse de forma incidental durante una colonoscopia de cribado en pacientes asintomáticos. La mayoría de los tumores malignos de colon y recto son adenocarcinomas que se originan en la mucosa, por lo que la colonoscopia convencional (CC) es la exploración más sensible y específica para el diagnóstico de CCR, ya que

permite localizar las lesiones, tomar biopsias y descartar la presencia de lesiones sincrónicas.

## **7. ESTADIFICACIÓN DEL CCR**

Una vez establecido el diagnóstico de CCR debe realizarse un estudio de extensión para llevar a cabo una correcta decisión terapéutica y estimar el pronóstico.

En la actualidad se emplean dos sistemas para definir la extensión de la enfermedad, que son la clasificación de Dukes y el Sistema TNM del American Joint Committee of Cancer (AJCC). La clasificación de Dukes se modificó por Astler-Coller aportando un método organizado para clasificar la extensión de la enfermedad, establecer un plan terapéutico y estimar el pronóstico del paciente<sup>60</sup>. El sistema TNM evolucionó del mismo modo, y la última versión de 2002 (que divide el estadio III en A, B y C dependiendo de la profundidad que alcanza el tumor primario y del número de ganglios afectados) es el sistema de estadificación que se emplea en la actualidad para el CCR<sup>61</sup>.

En los pacientes diagnosticados de CCR debe realizarse una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis que permita descartar la extensión regional del tumor, la afectación linfática y las metástasis a distancia<sup>62, 63</sup>. La sensibilidad de la TC para la detección de metástasis a distancia es del 75 al 87%, del 45 al 73% para la detección de afectación nodal y del 50 % para la detección de invasión transmural<sup>62, 64, 65</sup>.



La resonancia nuclear magnética (RNM) con contraste intravenoso es más sensible que la TC para la detección de metástasis hepáticas<sup>66</sup>. Además, es de gran importancia en el estadificación preoperatoria del cáncer de recto, ya que permite determinar con gran sensibilidad la afectación de ganglios linfáticos regionales y la invasión circunferencial del tumor<sup>66</sup>.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica complementaria útil en aquellos pacientes en los que se ha observado un aumento de los marcadores tumorales durante el seguimiento sin encontrar enfermedad con las técnicas de imagen habituales y para completar el estudio en los pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas<sup>67-69</sup>.

La ultrasonografía endoscópica es la prueba de elección para conocer la invasión en profundidad del tumor, ya que su exactitud diagnóstica es del 80 al 95% frente al 65-75% de la TC y el 75-85% de la RNM.

Los marcadores tumorales asociados al CCR, principalmente el antígeno carcinoembrionario (CEA), tienen una baja sensibilidad y especificidad, por lo que no se recomiendan para el cribado del CCR<sup>70, 71</sup>. A pesar de ello, el CEA tiene significación pronóstica en los pacientes diagnosticados de CCR. Los pacientes que presentan un CEA >5 ng/mL tienen peor pronóstico que aquellos con un CEA inferior a esta cifra. Un CEA elevado que no se normaliza tras la resección quirúrgica indica la presencia de enfermedad y obliga a la realización de exploraciones más exhaustivas<sup>70</sup>.

## 8. PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

El estadio tumoral en el momento del diagnóstico es el principal indicador del pronóstico a largo plazo en el CCR. Los datos más relevantes son la presencia de extensión local, de metástasis a distancia y la presencia de adenopatías.

La supervivencia a los 5 años estimada en 119.000 pacientes de 1991 a 2000 en función del estadio TNM se presenta en la tabla 1<sup>72</sup>.

**Tabla 1. Supervivencia a los 5 años de los pacientes con CCR en función del estadio TNM.**

Estadio tumoral		Supervivencia a 5 años
I	T1-2N0	93%
IIA	T3N0	85%
IIB	T4N0	72%
IIIA	T1-2N1	83%
IIIB	T3-4N1	64%
IIIC	N2	44%
IV		8%

## **9. TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL**

### **9.1 Tratamiento quirúrgico**

#### **9.1.1. Principios generales**

La cirugía es el único tratamiento curativo del cáncer colorrectal. Los objetivos de la cirugía son la resección completa del segmento cólico afecto, con márgenes libres de enfermedad, la linfadenectomía amplia y la restauración del tránsito cólico siempre que sea posible.

#### **9.1.2. Pólipos malignos**

Los adenomas que contienen áreas de carcinoma representan el estadio más precoz del CCR<sup>73</sup>. En el caso de que en un pólipo se encuentren áreas de carcinoma invasor (esto es, que haya invasión de la *muscularis mucosae*), la resección endoscópica es el tratamiento definitivo si el pedículo y los márgenes de resección no están afectados, y si no hay invasión vascular<sup>74</sup>.

En el caso de que haya invasión linfovascular, afectación del pedículo o de los bordes de resección, invasión de la submucosa o en el caso de que la polipectomía no se haya podido realizar de forma completa, está indicada la resección quirúrgica con la extirpación de los ganglios linfáticos locorreregionales<sup>75, 76</sup>.

#### **9.1.3. Cirugía del cáncer de colon con finalidad paliativa**

En los pacientes con enfermedad irresecable la cirugía tiene fines paliativos, como solucionar una obstrucción o controlar la hemorragia del tumor<sup>77, 78</sup>.

## **9.2 Tratamiento adyuvante**

La quimioterapia se divide en dos grupos según su intención:

- a) Preventiva o adyuvante: su objetivo es reducir la tasa de recidivas locales y/o a distancia tras la cirugía.
- b) Paliativa o de enfermedad avanzada: se administra cuando la cirugía es impracticable o no resolutive, cuyo objetivo es prolongar la supervivencia y el aumento de índices en la calidad de vida del paciente.

## **10. CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

El objetivo del cribado del CCR es la detección de pacientes asintomáticos en estadios precoces de la enfermedad, mejorando de este modo el pronóstico de los pacientes.

El CCR es una patología susceptible de cribado por varias razones: tiene alta prevalencia e incidencia, siendo la causa de muchos fallecimientos en todo el mundo; el período de transformación de los pólipos adenomatosos en neoplasias malignas es largo (unos 10 años); los pólipos adenomatosos, que son las lesiones precursoras del CCR, se pueden resear endoscópicamente antes de su transformación en tumores invasivos; y la supervivencia del paciente depende directamente del estadio del tumor.

El riesgo de desarrollar CCR no es el mismo en todos los sujetos, por lo que las recomendaciones para el cribado del CCR se basan en las características de cada paciente.

## 10.1 Tests para el cribado del CCR

### 10.1.1. Sangre oculta en heces (SOH)

Los tests que detectan la presencia de hemoglobina en heces son sencillos, baratos y poco agresivos. Los adenomas de gran tamaño y los CCR tienen tendencia a sangrar, por lo que la detección de SOH es útil como herramienta de cribado.

El test Guayaco es el más empleado en la práctica clínica y se basa en el cambio de color de un reactivo por la actividad peroxidasa de la hemoglobina<sup>79</sup>.<sup>80</sup>. El test se realiza tomando tres muestras de heces de deposiciones consecutivas. Los días previos a la toma de las muestras los individuos no deben tomar aspirina ni otros AINE, vitamina C, carnes rojas, pescado y algunas verduras, por la interacción de algunos componentes de la dieta con los reactivos del test<sup>81</sup>.

La sensibilidad y especificidad de este test para la detección de pólipos y neoplasias colorrectales varía ampliamente de unas series a otras en función de varios factores como son la técnica de recogida de muestras<sup>82</sup>, el número de muestras obtenidas<sup>81</sup>, la rehidratación de las muestras de heces (aumenta de forma considerable la sensibilidad del test, reduciendo su especificidad), la interpretación de los resultados, etc<sup>80</sup>. Allison *et al* comunicaron una sensibilidad del 31% con el test Hemoccult II con heces no rehidratadas<sup>83</sup> y del 79,4% para el test Hemoccult SENSA (test de alta sensibilidad) para la detección de CCR<sup>84</sup>.

La especificidad de los test de SOH también es variable; los test de baja sensibilidad, como Hemocult II, son muy específicos y los test con alta sensibilidad como Hemocult SENSA, muestran una especificidad menor. Allison *et al* observaron una especificidad para la detección de adenomas avanzados y de CCR del 97,7% y del 98,1% respectivamente con Hemocult II, con una especificidad para la detección de ambas lesiones de 98,1%<sup>83</sup>. Con Hemocult SENSA, que tiene una alta sensibilidad para la detección de lesiones cólicas, la especificidad fue del 86,7% y 87,5% para la detección de cáncer y adenomas avanzados respectivamente<sup>84</sup>.

Los tests inmunológicos de SOH fueron descritos por primera vez en 1970<sup>85</sup> y su comercialización comenzó en los años ochenta. Se basan en la detección del grupo globina de la hemoglobina humana mediante el empleo de anticuerpos específicos; por lo tanto, no requieren restricciones dietéticas antes de su realización, ya que los alimentos no interfieren con el test<sup>86</sup>. Además, debido a que la globina se degrada por enzimas del tracto digestivo superior, es más específico para la detección de sangrado en el tracto digestivo bajo y, por tanto, para el diagnóstico de CCR. Morikawa<sup>87</sup> *et al* realizaron un estudio en el que compararon un test de SOH inmunológico (Magstream 1000) con la CC para la detección de CCR y adenomas avanzados en una población de 21.805 individuos asintomáticos. El test inmunológico mostró una sensibilidad del 27,1% para la detección de adenomas avanzados y una sensibilidad del 65,8% para la detección de CCR. La especificidad para la detección de CCR fue del 87,5%.

Estudios aleatorizados<sup>88</sup> y estudios poblacionales han mostrado que la realización anual o bienal de determinación de SOH en pacientes de entre 50 y 80 años reduce la mortalidad asociada al CCR entre un 13 y un 33% (a los 10 años de seguimiento).

La detección de SOH podría parecer en principio un buen test para el cribado de CCR por ser una prueba sencilla, segura y barata. Sin embargo cuenta con notables inconvenientes, como son su baja sensibilidad diagnóstica (alrededor del 50% o incluso menor<sup>89</sup>) en comparación con otros métodos de cribado, y la necesidad de que esta determinación sea realizada con una periodicidad anual para aumentar su eficacia. No obstante, el *American Collage of Gastroenterology (ACG)*, *Amerian Cancer Society (ACS)*, *el US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (USMTF-CC)* y *American Collage of Radiology (ACR)* aceptan la determinación de SOH como herramienta válida para el cribado de CCR en la población de riesgo medio, recomendando su realización con una periodicidad anual y seguida de la realización de una CC, en caso de tener un resultado positivo<sup>90</sup>.

#### 10.1. 2. DNA en heces.

Mediante el análisis del ADN fecal es posible identificar alteraciones moleculares presentes en las células de los adenomas y de los CCR<sup>91</sup>.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia del análisis del ADN fecal en el cribado del CCR en términos de incidencia o mortalidad<sup>92-97</sup>. En un estudio de cohortes multicéntrico en una población de riesgo medio, compuesta por 5.486 individuos mayores de 50 años, se mostró

que la prueba de ADN multigenica, que incluyó la detección de 21 mutaciones en los genes *TP53*, *KRAS* y *APC*, marcadores de inestabilidad de microsatélites y análisis de la integridad del ADN, tiene mayor sensibilidad que la prueba de SOH para la detección del CCR (del 52 frente al 13%), CCR y adenomas con displasia de alto grado (el 41 frente al 14%) y neoplasias colorrectales avanzadas (18 frente al 11%), con una especificidad similar (94 frente al 95%)<sup>98</sup>.

La principal ventaja de este test es que se basa en la detección de las mutaciones genéticas que se producen en el ADN celular en el CCR y, por lo tanto, es más reproducible que el test de SOH, cuyo resultado puede modificarse por muchos factores. Además es una prueba no invasiva y ampliamente aceptada por los pacientes y los médicos. Sin embargo, como test para el cribado de CCR presenta varias limitaciones. En primer lugar, la técnica se basa en la detección de las mutaciones conocidas que aparecen en el genoma de la mayoría de los pacientes con displasia o CCR, pero pueden existir otros genes implicados en la patogenia del CCR que aún no se hayan identificado. Por otro lado, se desconoce la relevancia clínica de un resultado positivo en un paciente con CC negativa<sup>90</sup>. El elevado coste y la peor relación coste-efectividad en comparación con otras técnicas de cribado limitan su aplicabilidad. Finalmente, no se dispone de pruebas científicas sobre el intervalo apropiado entre dos determinaciones<sup>90</sup>.

A pesar de que en la anterior guía de recomendaciones para el cribado del CCR la detección mutaciones de ADN en heces no había sido aceptada por



la ACS y la USMSTF-CRC, ha sido incluida en sus últimas recomendaciones como herramienta de cribado de CCR en individuos de riesgo medio<sup>90, 99</sup>.

### 10.1.3. Sigmoidoscopia

La sigmoidoscopia consiste en la exploración endoscópica del recto y los últimos centímetros del colon. En la actualidad se emplea como herramienta de cribado del CCR. La principal ventaja de la sigmoidoscopia con respecto al test de SOH es su capacidad para la detección de pequeños pólipos que no sangran y, en general, pasan desapercibidos con la SOH<sup>100</sup>. La realización de la sigmoidoscopia no requiere sedación, y es más barato y rápido que la realización de una colonoscopia. La preparación consiste en la administración por el propio paciente de un enema, lo que conlleva menos molestias que la preparación del colon con solución evacuante por vía oral. El procedimiento es seguro en manos de endoscopistas expertos, con una tasa de complicaciones muy baja, un 0,005% de perforaciones y un 0,01% de hemorragias<sup>101</sup>.

La principal limitación de la sigmoidoscopia es que no se explora la totalidad del colon, por lo que pueden quedar sin diagnosticar lesiones que se encuentren en tramos más proximales del colon. Sólo el 20-30% de los CCR localizados en el colon proximal se asocian con la existencia de pólipos en colon distal<sup>102</sup>. Estudios de cribado de CCR basados en la CC muestran que el 50% de las neoplasias proximales avanzadas (adenomas >1 cm, adenomas vellosos, adenomas con alto grado de displasia o cáncer invasivos) quedarían sin diagnosticar con el cribado basado en la sigmoidoscopia<sup>103, 104</sup>.

En los estudios poblacionales sólo una minoría de los pacientes que tienen indicación de cribado (aproximadamente 10-30%) se han realizado una sigmoidoscopia en los 3-5 años previos<sup>105</sup>. Las principales razones que mencionan los médicos y los pacientes de la falta de participación en los programas de cribado son el miedo, el coste de la prueba, la falta de cobertura sanitaria y la necesidad de personal entrenado<sup>106</sup>.

#### 10.1.4. Sigmoidoscopia en combinación con SOH

La realización de una sigmoidoscopia cada 5 años junto con la determinación anual de SOH es una estrategia de cribado de CCR aceptada, aunque no se ha demostrado su efectividad en ensayos clínicos controlados<sup>90</sup>. Existen datos contradictorios sobre la eficacia de la combinación de los dos tests por los distintos autores; algunos concluyen que se observa un aumento de la sensibilidad con la combinación de ambos<sup>107, 108</sup>, mientras que otros autores no encuentran diferencias<sup>109</sup>.

#### 10.1.5. Enema opaco

En la actualidad no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre el empleo del enema opaco como herramienta de cribado del CCR.

La sensibilidad del enema opaco para la detección de pólipos y CCR varía ampliamente en función de las distintas series publicadas. Los datos recogidos en el Nacional Polyp Study, en el que se compara la sensibilidad del enema opaco con la colonoscopia, muestran una sensibilidad del 32% para la

detección de adenomas menores de 5 mm, del 53% para pólipos entre 6 y 10 mm y del 48% para pólipos mayores de 10 mm<sup>110</sup>.

La principal ventaja del enema opaco en comparación con otras pruebas de cribado es su bajo coste<sup>111</sup>. Sus principales limitaciones son la necesidad de limpieza del colon, su baja sensibilidad, sobre todo para la detección de pólipos pequeños y pólipos planos y que no permite la toma de biopsias ni realización de polipectomías en el caso de que sea necesario. En la actualidad, el enema opaco se acepta como herramienta de cribado del CCR por algunas sociedades científicas<sup>112</sup>; otras, sin embargo, recomiendan que esta prueba sea sustituida por la CTC, ya que tiene mayor sensibilidad para la detección de pólipos y masas colorrectales y es mejor tolerada por los pacientes<sup>99</sup>.

#### 10.1.6. Colonoscopia convencional

La CC es el método de cribado de CCR más ampliamente aceptado y el preferido por la mayoría de las sociedades médicas<sup>113</sup>. No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la CC para el cribado del CCR. Sin embargo, diversos estudios apoyan la eficacia de la CC de forma indirecta, y han demostrado que esta prueba no sólo favorece la detección del CCR en fases iniciales, sino que también permite reducir la incidencia de CCR, a través de la identificación y resección de los pólipos<sup>114</sup>. Así, en el ensayo clínico aleatorizado de detección de SOH realizado en Minnesota, la disminución de la mortalidad asociada al CCR se atribuyó al mayor número de CC efectuadas, ya que se indicaron en el caso de que el test de SOH fuera positivo. De manera similar, diversos estudios de cohortes han demostrado que la extirpación de

pólipos disminuye la incidencia de CCR entre el 76 y el 90%, y que la CC detecta la mayoría de estas lesiones<sup>115</sup>. Finalmente, según los datos recogidos por varios grupos de trabajo, entre los que se encuentra en Nacional Polyp Study Workgroup, la polipectomía protege de la aparición en un futuro del CCR<sup>12, 116 117, 118</sup>.

Las principales ventajas de la CC con respecto a las otras técnicas de cribado son su capacidad para visualizar la totalidad de la mucosa del colon y que, en el mismo acto, permite la toma de biopsias y la realización de polipectomías<sup>119, 120</sup>; y su gran exactitud diagnóstica, con una sensibilidad del 95% para la detección de pólipos mayores de 5 mm y una especificidad del 100%, lo que permite espaciar mucho dos exploraciones consecutivas, recomendándose una CC cada 10 años en pacientes mayores de 50 años.

Los inconvenientes de la CC son las molestias que ocasiona la prueba al paciente, la necesidad de sedación (incrementando el tiempo de recuperación de la prueba y el coste de la misma), la necesidad de personal más cualificado y la mayor tasa de complicaciones (0,33-0,56%) con respecto a otras pruebas de cribado<sup>115</sup>.

## **10.2 Recomendaciones de cribado del CCR**

La participación de la población general en los programas de cribado de CCR es muy baja. En un registro nacional de EE.UU. realizado en 1999 entre

los habitantes mayores de 50 años, sólo el 33% se había realizado una colonoscopia o una sigmoidoscopia en los últimos 5 años <sup>118</sup>.

Para aumentar la aceptabilidad de los programas de cribado deben darse dos circunstancias. En primer lugar, la sociedad debe convencerse de la importancia del mismo y de la necesidad de realizar las exploraciones en la población susceptible asintomática. En segundo lugar, los facultativos deben ofrecer a los pacientes la posibilidad de realización de la prueba. El *ACG*, la *ACS*, el *USMTF-CC* y el *ACR* recomiendan comenzar a los 50 años con el cribado del CCR mediante la determinación de SOH anualmente y sigmoidoscopia cada 5 años o mediante la realización de una CC cada 10 años <sup>90, 121</sup>. En los pacientes con historia familiar de CCR el cribado debe comenzarse a los 40 años o 10 años antes de la edad en la que fue diagnosticado el familiar más joven <sup>90, 121</sup>.

El cribado de CCHNP es eficaz y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos así como a la detección de carcinomas en las fases iniciales de su desarrollo <sup>118</sup>. Un ensayo clínico no aleatorizado en individuos pertenecientes a familias con CCHNP con seguimiento a 15 años muestra que el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asocia a una disminución del 62% en la incidencia de CCR y del 66% en la mortalidad en relación a la no realización de cribado <sup>122</sup>. No existen estudios dirigidos específicamente a establecer el intervalo idóneo entre exploraciones, aunque se ha descrito la aparición de CCR a los 2 o 3 años de haberse realizado una colonoscopia negativa <sup>122</sup>. Esta circunstancia, junto con el hecho de que la

progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el CCHNP que en los tumores esporádicos<sup>123</sup>, justificaría un intervalo más corto (1 o 2 años) entre exploraciones. Así mismo, aunque no existe evidencia directa, se recomienda iniciar el cribado endoscópico a partir de los 25 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR en el familiar afecto más joven, escogiendo la opción que primero se produzca<sup>124, 125</sup>. Existen evidencias de que el cribado endoscópico de los individuos de riesgo pertenecientes a familias con CCHNP es efectivo y menos costoso que no efectuar cribado<sup>126</sup>.

Para otras situaciones como poliposis adenomatosa familiar, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn existen recomendaciones específicas.

## **11. COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA**

La Colonografía por Tomografía Computarizada (CTC) es una técnica mínimamente invasiva que permite la exploración del colon mediante la adquisición de imágenes obtenidas por TC. Los datos se transfieren a una consola de trabajo que genera imágenes en 2 y 3 dimensiones para, posteriormente, ser interpretadas por el radiólogo. La endoscopia virtual se había empleado en aplicaciones en el aparato respiratorio y en el sistema circulatorio, pero en el colon no se describió hasta el año 1994, cuando Vining y Gelford obtuvieron por primera vez imágenes que simulaban la imagen endoluminal del colon que se observa en la CC <sup>127</sup>.

### 11.1. Preparación del colon

Aunque hay varios métodos de preparación del colon, todavía existe controversia sobre cual es el procedimiento óptimo. El objetivo es obtener un colon lo más limpio posible que facilite la detección de pólipos y minimice el porcentaje de falsos positivos. Un colon limpio y bien distendido facilita la detección de alteraciones y mejora la capacidad para distinguir entre pólipos, haustras y restos fecales. La mayoría de los pacientes consideran que la limpieza del colon es la parte más molesta de la prueba.

Existen tres tipos de agentes comercializados para la preparación del colon: las soluciones de citrato de magnesio, fosfosoda y polietilenglicol. La mayoría de los autores coinciden en que la solución de polietilenglicol deja mayor cantidad de residuos líquidos en el colon. Esta preparación es adecuada para la realización de la CC, pero la presencia de restos fecales limita considerablemente la eficacia de la CTC. Los residuos líquidos pueden aspirarse durante la realización de la CC, mientras que durante la realización de la CTC solo podemos cambiar al paciente de decúbito supino a decúbito prono para movilizar los residuos. A pesar de esta maniobra, no conseguiremos ver la totalidad de la superficie del colon si los residuos son muy abundantes. La preparación con fosfosoda ha demostrado dejar menos residuos líquidos que el resto de las preparaciones, por lo que sería de elección para la CTC por permitir la evaluación de una mayor superficie mucosa<sup>128</sup>. Se deben administrar dos dosis de 45 ml de fosfosoda, una la noche antes y otra la mañana de la exploración, con excelentes resultados de limpieza del colon<sup>129</sup>.

El polietilenglicol debe emplearse en la preparación de pacientes con patología cardíaca o con insuficiencia renal, debido a que no produce alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico, siendo más seguro que otras soluciones en estos pacientes.

### 11.2. Espasmolíticos

El uso de espasmolíticos en la CTC se ha debatido recientemente. En EEUU suele emplearse glucagón, mientras que en Europa se emplea habitualmente buscapina. Los espasmolíticos deben administrarse antes de la exploración para prevenir los espasmos que producen la contracción indeseada del colon, lo cual es un problema importante principalmente para la exploración del sigma<sup>130</sup>.

### 11.3. Marcaje fecal

Se han desarrollado métodos para el marcaje de las heces y de los residuos líquidos debido a que la preparación del colon con agentes catárticos es molesta para el paciente y que los residuos líquidos pueden dificultar la exploración del colon mediante CTC <sup>131</sup>. El marcaje fecal se realiza mediante la ingesta de pequeñas cantidades de solución bario o de contraste iodado con las comidas antes de la realización de la CTC; de este modo el contraste con alta atenuación se incorpora a las heces del paciente, favoreciendo su diferenciación con los pólipos colorrectales<sup>131</sup>.



#### 11.4. Contraste intravenoso

Algunos investigadores han observado que el empleo de contraste intravenoso puede facilitar la detección de pólipos colorrectales con la CTC<sup>132</sup> ya que, tras su administración, los pólipos colorrectales realzarían en la imagen aunque se encontraran sumergidos en residuos líquidos. Por otro lado, el empleo rutinario de contraste intravenoso conlleva un aumento en el precio y la invasividad de la prueba, ya que hace necesario un acceso venoso y pueden presentarse reacciones anafilácticas en pacientes con alergia al yodo. Estas desventajas hacen que la mayoría de los autores no administren de forma rutinaria contraste intravenoso para la realización de la CTC.

#### 11.5. Distensión del colon

La distensión del colon debe llevarse a cabo por una enfermera/o un técnico específicamente entrenado. Inmediatamente antes de la adquisición de las imágenes debe invitarse al paciente a evacuar los restos fecales y residuos rectales. Para la distensión del colon puede emplearse tanto dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), como aire ambiente<sup>133</sup>.

Para insuflar el gas en el interior del colon se emplea un catéter de goma de pequeño calibre colocado en el recto a través del ano. Se pide a los pacientes que retengan el aire (CO<sub>2</sub> o aire ambiente) y que pongan en conocimiento del técnico que realiza la insuflación el momento en el que comienza a sentir molestias, ya que esto indica generalmente que el colon está bien distendido. La distensión óptima del colon es muy importante para la adquisición de las imágenes y su posterior interpretación. Si la insuflación se

realiza manualmente (mediante la compresión de una pera de aire) son necesarios habitualmente unos 40 puffs. Si la insuflación se realiza mediante un insuflador automático de CO<sub>2</sub>, suelen ser necesarios unos 2L, aunque esto es variable dependiendo del tamaño del colon y de la competencia de la válvula ileocecal.

Después de la insuflación el catéter se deja en el recto y se obtiene una radiografía con el paciente en decúbito supino para comprobar que el colon está suficientemente distendido. Si la distensión cólica es suficiente se procede a la realización de la CTC, si no fuera así se insuflaría más aire hasta comprobar la correcta distensión del colon. Una vez distendido el colon se obtienen las imágenes de CTC en decúbito supino en sentido craneocaudal para obtener imágenes del colon y el recto. A continuación, se coloca al paciente en decúbito prono y se repite el proceso de obtención de imágenes. La obtención de imágenes en decúbito supino y decúbito prono supone que el paciente recibe el doble de radiación, pero es esencial para una óptima distensión del colon, y para la movilización de residuos líquidos que pueden ocultar pólipos. Esta maniobra permite distinguir entre pólipos y residuos fecales sólidos, ya que estos últimos se desplazan al cambiar de postura el paciente<sup>134</sup>.

#### 11.6. Obtención de datos

En la última década se han realizado importantes cambios en la obtención de imágenes con CTC. Se ha reducido la dosis de radiación que recibe el paciente, se ha mejorado la característica de los cortes de la CTC y se

han acortado los tiempos de duración de la prueba<sup>129</sup>. Estos avances se han realizado gracias al desarrollo de los escáneres con multidetectores. Estos escáneres permiten la obtención de 4 a 64 secciones con un único giro del tubo de rayos-X. El tiempo de rotación del tubo de rayos-X también se ha acortado, siendo, en estos escáneres, inferiores a 0,5 segundos.

En una CTC, con un escáner simple, los datos se adquieren con una sección de 5 mm de grosor, requiriéndose entre 35 y 40 segundos para obtener imágenes de todo el abdomen y la pelvis. Usando un escáner de 16 detectores se obtienen secciones de unos 0,75 mm, que se pueden reconstruir con un grosor de 1 mm, empleando para ello de 15 a 20 segundos, que se reduciría a 10 segundos si tuviera 64 detectores. Por tanto, podemos observar grandes diferencias en función del escáner que empleemos.

Las secciones de grosor inferior a 1 mm mejoran la especificidad y la sensibilidad para la detección de pólipos de pequeño tamaño. Al realizar cortes con grosores de mayor tamaño se emplea un menor miliamperaje, por lo que la radiación recibida es menor, pero se obtienen menos imágenes, y la calidad de las reconstrucciones en 2D y 3D disminuye.

### 11.7. Dosis de radiación

Los beneficios de la realización de una exploración para la detección precoz de una enfermedad deben compararse con sus riesgos potenciales, entre los que se encuentra, en el caso de la CTC, la exposición a radiación ionizante<sup>135</sup>. Todo procedimiento de radiodiagnóstico debe estar justificado,

ponderando el beneficio del diagnóstico frente al detrimento que la radiación puede causar, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de técnicas alternativas disponibles, que no impliquen la exposición a radiaciones ionizantes (RD 815/2001). Adicionalmente se deben establecer procesos de optimización de dosis, de forma que ésta sea la mínima compatible con una calidad de imagen apta para el diagnóstico. Muchos autores proponen la optimización dosimétrica mediante la disminución de los mAs<sup>136-138</sup>, pero esto implica una disminución de la relación señal ruido de la imagen, y por tanto este proceso no se puede acometer sin un control simultáneo de la calidad de imagen.

Esta evaluación exige realizar estimaciones dosimétricas en base a la magnitud dosimétrica de dosis absorbida en órganos, y de dosis efectiva. En el caso del TC estas magnitudes se derivan a partir de las medidas de los indicadores dosimétricos: CTDI (Índice de dosis en TC) y DLP (Producto dosis por longitud), mediante factores de conversión calculados por métodos de simulación de Monte Carlo<sup>139</sup>.

En los estudios iniciales en los que se empleaban escáneres secuenciales se usaban técnicas con valores de miliamperios de 110 a 300 mA, lo que suponía una dosis efectiva de más de 18 mSv por exploración. Estas dosis suponen un alto miliamperaje por segundo debido a la doble adquisición de imágenes<sup>137, 138</sup>. En 2002 se realizó un estudio en el que se comparó la CTC con la CC en 105 pacientes, mostrando que la sensibilidad de la CTC era mayor del 90% para la detección de pólipos de más de 10 mm, con

un miliamperaje de 50 mA<sup>140</sup>. La dosis efectiva resultante tras realizar la exploración en decúbito supino y prono era de 5,0 mSv en hombres y 7,8 mSv en mujeres. Esta dosis efectiva es similar a la que el paciente recibe durante la realización de un enema opaco<sup>141</sup>. Desde esta primera publicación se han realizado otros estudios, evidenciando que la dosis de radiación puede disminuirse aun más sin que la técnica pierda sensibilidad<sup>136-138</sup>.

### 11.8. Interpretación de los datos

Una vez que el colon se ha preparado, se ha insuflado aire en su interior y se han obtenido las imágenes, debe procederse a la interpretación de las mismas.

#### 11.8.1. Interpretación de los datos en dos dimensiones.

Hasta ahora, la mayor parte de los investigadores han revisado, en primer lugar, las imágenes en dos dimensiones. En este caso, se evalúa el colon completo mediante la interpretación de planos transversales. Si se detecta una anomalía se pueden reconstruir imágenes de planos sagitales, coronales o endoluminales para poder determinar si una lesión es un pólipo, un haustra o materia fecal.

Se utilizan tres criterios para distinguir si una imagen corresponde a residuos fecales o pólipos. En primer lugar, la presencia de gas o áreas de mayor atenuación sugieren que la lesión corresponde a material fecal, ya que los pólipos presentan una atenuación homogénea<sup>142, 143</sup>. El segundo criterio es la morfología. Los pólipos y los pequeños tumores suelen presentar los bordes

lisos y redondeados. Los restos fecales pueden presentar una morfología similar, pero con frecuencia tienen forma geométrica, con los bordes irregulares. La movilidad de la lesión es el tercer criterio que se emplea para distinguir los restos fecales de las verdaderas lesiones cólicas. Los restos fecales suelen movilizarse cuando el paciente pasa del decúbito supino al decúbito prono <sup>142, 144</sup>, mientras que los pólipos mantienen su posición en la mucosa cólica a pesar de que se modifique la posición del paciente.

#### 11.8.2. Interpretación de las imágenes en tres dimensiones:

Cuando se adquieren las imágenes del CTC con un escáner de un solo detector o cuando se emplea un escáner de multidetectores con una colimación mayor de 3 mm, la capacidad de generar imágenes en tres dimensiones es limitada, por la escasa resolución espacial. La reconstrucción de imágenes en tres dimensiones es posible gracias a los escáneres multidetectores que realizan cortes finos. Además, las nuevas estaciones de trabajo han permitido disminuir los tiempos de interpretación de las imágenes en tres dimensiones siendo, en la actualidad, la aproximación diagnóstica de elección. Las nuevas estaciones de trabajo incorporan programas informáticos que permiten la navegación virtual a lo largo de la luz del colon en sentido proximal y distal, simulando una CC.

A pesar del optimismo asociado a la interpretación primaria de las imágenes en tres dimensiones, se han asociado una serie de limitaciones a esta técnica de imagen. En primer lugar, con las imágenes en tres dimensiones se generan puntos ciegos en el colon<sup>145</sup>. Para disminuir el número de estos

puntos ciegos y visualizar la totalidad de la mucosa del colon serían necesarios cuatro navegaciones a lo largo de la luz cólica: en supino y en prono, anterógrada y retrógrada, lo que aumentaría de forma considerable el tiempo de interpretación, sin mejorar la sensibilidad de la prueba con respecto a la interpretación primaria de las imágenes en dos dimensiones<sup>146</sup>.

Una segunda limitación de la navegación virtual es que las imágenes en tres dimensiones no pueden generarse cuando un segmento del colon no está bien distendido. Finalmente, se ha observado que las lesiones planas se detectan mejor en los cortes transversales en dos dimensiones que en las reconstrucciones tridimensionales<sup>130</sup>.

#### 11.9. Hallazgos extracólicos

La CTC no sólo permite identificar lesiones del colon sino que, además, permite la observación de patología extracólica. No todas las alteraciones que se identifican con la CTC tienen significado clínico, pero promueven la realización de posteriores investigaciones y tienen implicación médico legal. En un estudio realizado en 681 pacientes en los que se realizó CTC con contraste intravenoso<sup>147</sup> se encontraron hallazgos extracólicos en un 69% de los casos. Un 10% de los pacientes tenían hallazgos extracólicos de gran importancia (aneurismas de aorta de gran tamaño, masas, nódulo pulmonar, adenopatías y parásitos). Un 27% de los pacientes presentaron hallazgos extracólicos de importancia media (pequeñas masas adrenales, pseudoquistes pancreáticos, calcificaciones en las arterias coronarias), y un 50% de los pacientes hallazgos extracólicos de poca importancia (granuloma, calcificación vascular,

diverticulosis, quiste y hernias). A pesar del alto coste de las exploraciones que se realizaron a los pacientes por estos hallazgos, sólo se realizó un tratamiento médico o quirúrgico por esa causa en un 1,3% de los casos. Hara et al<sup>148</sup>, encontraron hallazgos extracólicos importantes en 30 de los 264 pacientes en los que realizaron la CTC. Seis de los pacientes tuvieron que someterse a una intervención quirúrgica por estos hallazgos (carcinoma de células renales, aneurisma de la aorta abdominal, neumotórax y hernia inguinal). Pickhardt et al<sup>131</sup> encontraron hallazgos extracólicos de importancia clínica en un 4,5% de los 1.233 pacientes que exploraron. El estudio de los hallazgos extracólicos requiere de estudios para valorar el riesgo, coste y beneficio de la realización de estudios posteriores. El empleo de protocolos con baja dosis de radiación, sin contraste intravenoso, hace que la resolución de la CTC para la detección de hallazgos extracólicos sea más baja todavía que la encontrada por estos autores.

#### 11.10. Indicaciones

En la actualidad hay varias situaciones clínicas en las que la CTC puede tener un papel importante para el estudio de los pacientes. Estas situaciones son el estudio del colon en el caso de que no se haya podido completar una CC, y en el caso de pacientes pluripatológicos que no sean subsidiarios de la realización de una CC. Finalmente, la CTC podría ser una herramienta útil para el cribado de CCR, ya que es una prueba segura, eficaz y rápida que permite la exploración de todo el colon descartando la presencia de lesiones de tamaño relevante.



#### 11.10.1. CC incompleta:

En un 5% de las CC no se consigue intubar el ciego debido a intolerancia del paciente, a la presencia de un colon tortuoso o por la presencia de adherencias postquirúrgicas. Hasta ahora el enema opaco era la prueba de elección para el estudio del colon en estos casos. Se han realizado dos estudios<sup>149, 150</sup> que han demostrado la utilidad de la CTC después de una CC incompleta. La CTC puede realizarse el mismo día que la CC, sin la necesidad de que el paciente realice una nueva preparación del colon y con la insuflación de una pequeña cantidad de aire, siendo mucho mejor tolerada por el paciente que el enema opaco.

#### 11.10.2. Estudio del colon proximal a una lesión obstructiva:

En ocasiones, la presencia de un carcinoma estenosante impide la exploración endoscópica del colon proximal al mismo. Esto es importante, ya que con mucha frecuencia podemos encontrar pólipos y, hasta en un 5% de los casos, carcinomas sincrónicos<sup>151</sup>. En esta situación la CTC ha demostrado ser útil para el estudio de lesiones sincrónicas proximales a la lesión estenosante del colon. En el caso de que la estenosis producida por la lesión sea muy crítica puede que la preparación del colon proximal sea muy deficiente, lo que supondría una limitación a la realización de la CTC.

#### 11.10.3. Contraindicación para la realización de la CC o negativa del paciente:

La edad avanzada del paciente o la presencia de comorbilidad grave puede hacer que el gastroenterólogo rechace la realización de una CC, a pesar de que el paciente presente síntomas muy sugestivos de tener una lesión

cólica. En estos casos la CTC es una alternativa segura para excluir neoplasias del colon.

En otras ocasiones, el paciente rechaza la realización de una CC a pesar de tener indicación para ello. El hecho de que la CTC sea una prueba indolora que puede descartar la presencia de lesiones importantes en el colon puede hacer que el paciente la acepte con más facilidad. Una vez que se detecte una lesión sospechosa con la CTC es más probable que el paciente acepte la CC para la realización de una polipectomía.

#### 11.10.4. Cribado del CCR

Desde sus comienzos, la CTC ha sido una herramienta atractiva para el cribado del CCR, ya que es poco invasiva y, por lo tanto, poco molesta para el paciente y con bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, los estudios publicados han mostrado una gran variabilidad en cuanto a la capacidad diagnóstica de esta prueba y las razones de estas diferencias todavía no se conocen. En 2003, Pickhardt *et al*<sup>131</sup> realizaron el primer estudio multicéntrico prospectivo en población asintomática en el que se incluyeron 1233 individuos, comparando la sensibilidad de la CTC con la de la CC para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales. En este trabajo, la sensibilidad de la CTC fue del 93,8% para la detección de pólipos adenomatosos mayores de 10 mm de diámetro, del 93,9% para pólipos de al menos 8 mm y del 88,7% para pólipos de al menos 6 mm de diámetro. Por, tanto, estos autores concluyeron que la CTC es una herramienta válida para el cribado del CCR en población

asintomática, porque su sensibilidad es casi tan buena como la de la CC para la detección de pólipos mayores de 6 mm<sup>131</sup>.

Dos años más tarde, *Rockey et al*<sup>152</sup> publicaron un estudio prospectivo en 600 individuos, con una metodología en la realización de la CTC idéntica a la empleada por *Pickhardt*<sup>131</sup>. Cuando analizaron los resultados observaron que la sensibilidad de la CTC fue del 59% para la detección de pacientes con pólipos mayores o iguales de 10 mm y del 51% para pacientes con pólipos de 6 a 9 mm de diámetro<sup>152</sup>.

La causa de la disparidad entre los resultados de los distintos estudios hizo que las sociedades médicas no aceptaran inicialmente la CTC como prueba de cribado de CCR, por no conocerse su verdadera exactitud diagnóstica. En 2008 se llevó a cabo el estudio *ACRIN*<sup>153</sup>, auspiciado por el National Cancer Institute, en el que se incluyeron 2600 individuos asintomáticos, encontrando una sensibilidad del 90% para la detección de pólipos mayores de 10 mm y del 78% para pólipos mayores de 5 mm. A la luz de este estudio, la CTC ha sido aceptada, aunque rodeada de gran controversia, como herramienta de cribado de CCR por el *ACS*, *USMSTF* y *ACR*<sup>90</sup>.

## **II. OBJETIVOS**

El CCR es el segundo tumor en incidencia a nivel mundial y es la primera causa de muerte por cáncer, sin división por sexo<sup>59</sup>. La supervivencia de los pacientes está estrechamente relacionada con el estadio tumoral en el que se realiza el diagnóstico; de este modo, la supervivencia a los 5 años es del 90% si la enfermedad está limitada a la mucosa de la pared cólica, del 68% si existe extensión regional en el momento del diagnóstico (afectación de los ganglios linfáticos), y sólo del 10% si hay metástasis a distancia<sup>72</sup>. Además, diversos estudios prospectivos, randomizados y estudios observacionales han demostrado disminución en la mortalidad relacionados con la detección precoz de la enfermedad y la resección de pólipos adenomatosos<sup>118, 154</sup>.

En la actualidad, existen varias técnicas de cribado del CCR recomendadas por la ACS, USMSTF-CC y ACR que han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad asociadas al CCR<sup>90</sup>. A pesar de esto, la participación de los pacientes en los programas de cribado es baja: sólo el 30-45% de las personas susceptibles aceptarán realizarse la exploración<sup>155, 156</sup>. Esta baja adherencia no sólo se debe a la falta de concienciación médica y social, sino también al rechazo del ciudadano a las actuales técnicas de cribado.

En este contexto, en 1994 se describe por primera vez la CTC por Vining *et al*<sup>127</sup>, como una opción menos invasiva y menos molesta para el paciente para el estudio de los pólipos y masas colorrectales. Desde entonces se han llevado a cabo diversos estudios comparando la CTC con la CC con resultados muy heterogéneos<sup>129, 131, 134, 140, 144, 146, 151-153, 157-194</sup>. Distintos metaanálisis con los

estudios publicados han intentado encontrar las causas de esta heterogeneidad con subanálisis en función de distintas variables, sin conseguirlo<sup>195-199</sup>.

Por este motivo se diseñó para este trabajo de Tesis Doctoral un estudio de una cohorte prospectiva de pacientes que tenían indicada por su médico la realización de una CC, con los objetivos que se describen a continuación:

## **1. OBJETIVO PRIMARIO**

Evaluar la exactitud diagnóstica de la CTC para la detección de pólipos y masas colorrectales tomando como referencia la CC.

## **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

2.1. Conocer la dosis de radiación efectiva que reciben los individuos que se realizan una CTC en nuestro medio.

2.2. Comparar el tiempo de realización de la CTC, incluido el tiempo de adquisición de las imágenes y el tiempo de interpretación de las mismas por el radiólogo, con el tiempo de realización de la CC.

2.3. Conocer la correlación entre la medición de los pólipos con la CTC y con la CC.

2.4. Conocer la preferencia de los pacientes por la CTC o la CC, una vez realizadas ambas pruebas.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego, en el que se evalúa la exactitud diagnóstica de la CTC para la detección de pólipos y masas colorrectales en pacientes sintomáticos que tenían indicación de CC, tomando esta última como patrón oro.

El estudio se realizó entre Febrero de 2006 y Enero de 2007 en la Unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo y el Servicio de Radiología del Hospital Universitario de La Princesa en Madrid. Se seleccionaron los pacientes de forma consecutiva entre aquellos que tenían indicada una CC, ofreciéndoles la posibilidad de participar en el estudio. Todos los pacientes se sometieron a una CTC y, a continuación, a una CC.

Al término de la CC se invitó a cada paciente a responder a unas preguntas sobre la preparación del colon, y a qué exploración se someterían si tuvieran que repetirla en el futuro.

El protocolo fue aprobado por el comité ético de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

## **2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron pacientes remitidos a la Unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo de nuestro centro, mayores de 18 años, que



hubieran aceptado previamente la participación en el estudio y que hubieran realizado correctamente la preparación del colon.

### **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de exclusión fueron la incapacidad para firmar el consentimiento informado, la negativa a participar, la cirugía cólica previa, el diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal, la contraindicación para la realización de una CC, la edad menor de 18 años y el embarazo.

### **4. DEFINICIONES**

4.1. Adenoma avanzado: Adenoma que reúne algunas de las características siguientes: tamaño mayor o igual de 10 mm, presencia de componente veloso o presencia de displasia de alto grado.

4.2. Carcinoma *in situ*: Presencia de proliferación celular en el interior de las criptas de la mucosa cólica que deja intacta la membrana basal que rodea la glándula.

4.3. Carcinoma invasor: Presencia de células neoplásicas que se extienden a través de la *muscularis mucosae*.

4.4. Detección precoz: Identificación del CCR antes de que aparezcan manifestaciones clínicas asociadas.

4.5. Displasia de alto grado: Clasificación de la displasia de los adenomas colorrectales que incluye la displasia grave y el carcinoma *in situ*.

4.6. Displasia de bajo grado: Clasificación de la displasia de los adenomas colorrectales que incluye la displasia leve y moderada.

4.7. Displasia grave: Presencia de gran estratificación y pleomorfismo de los núcleos, nucleolos más numerosos y prominentes, aumento de la relación nucleocitoplásmica y apiñamiento glandular extremo.

4.8. Displasia leve: Presencia de células con núcleos hipercromáticos, ligeramente aumentados de tamaño y alargados, aunque de tamaño uniforme y sin nucleolo prominente. Desde el punto de vista arquitectural las glándulas de la mucosa cólica manifiestan ramificación y gemación y están más agrupadas entre sí.

4.9. Displasia moderada: Presencia de núcleos estratificados y pleomórficos con nucleolos prominentes, pérdida de mucina de las células caliciformes y aumento del apiñamiento glandular.

4.10. Población de riesgo medio: Individuos que presentan un riesgo medio para el desarrollo del CCR, es decir, individuos de más de 50 años, sin factores de riesgo adicionales.

4.11. Población de riesgo elevado: Individuos con un riesgo para el desarrollo de CCR superior al de la población general debido a la presencia de factores de riesgo adicionales.

4.10. Pólipo: Protrusión circunscrita, pediculada o sésil, de la mucosa. Se clasifican según su histología en adenomatosos, hiperplásicos, hamartomatosos e inflamatorios

4.11. Preparación inadecuada del colon: Presencia de restos fecales en el interior del colon que no permiten la visualización de la totalidad de la mucosa.

4.12. Preparación adecuada del colon: Presencia restos fecales líquidos en el interior del colon que pueden aspirarse con el endoscopio en su totalidad.

4.13. Preparación buena del colon: Ausencia de restos fecales.

## **5. CÁLCULO DE LA DOSIS DE RADIACIÓN EFECTIVA RECIBIDA POR LOS PACIENTES POR LA REALIZACIÓN DE LA CTC**

Como paso previo a la puesta en marcha de este estudio, se realizó la evaluación dosimétrica en un paciente estándar mediante el programa informático ImPACT CT Patient Dosimetry Calculador (versión 0.99u, 12/12/2003), utilizando los parámetros del escáner que iban a emplearse (scanner helicoidal multicorte de 4 cortes, 120 kV; 50 mA, tiempo de rotación de 1s, pitch de 1,375, colimación, 4x2 mm, e intervalo de reconstrucción 1,25 mm, y longitud del scan de 40 cm).

Se consideraron como órganos de mayor riesgo: colon, ovarios, vejiga y testículos. Además de la dosis absorbida en órganos se estimó la dosis efectiva como valor dosimétrico que nos permite la comparación con otros estudios.

## **6. PREPARACIÓN DEL COLON**

La limpieza del colon se realizó mediante la administración de una solución de polietilenglicol (Solución evacuante Bohm, Laboratorios Bohm S.A., Madrid, España) 24 horas antes de la exploración. Se instó a los pacientes a que hicieran restricción de fibra en la dieta las 72 horas previas a la exploración.

## 7. COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Sin administración de medicación previa ni contraste intravenoso, se colocó al paciente en decúbito lateral, se insufló aire ambiental a través de una cánula introducida en el recto hasta la aparición de molestias abdominales (aproximadamente 2 litros de aire). La correcta distensión del colon se comprobó mediante la visualización de un topograma.

Para la realización de la CTC se empleó un scanner helicoidal multicorte de 4 cortes (Toshiba-Asteión, Japón) con los siguientes parámetros: 120 kV; 50 mA; tiempo de rotación de 1s, pitch de 1,375, colimación, 4x2 mm, e intervalo de reconstrucción 1,25 mm, y longitud del scan de 40 cm.

Se realizó una TC helicoidal abdominopélvica en decúbito supino y, posteriormente, se repitió la exploración en decúbito prono. Tras su adquisición, las imágenes fueron transferidas a una consola de trabajo (Vitrea 2. Vital Images Plymouth, Minn). Un radiólogo con experiencia, siempre el mismo, evaluó las imágenes reconstruidas multiplanares 2D axiales, coronales y sagitales. Simultáneamente se realizaron reconstrucciones endoluminales en 3D.

Se registraron todas las imágenes cólicas sugerentes de lesiones y se recogieron las siguientes variables; número, tamaño, localización por segmentos (recto, sigma, colon descendente, ángulo esplénico, colon transversal, ángulo hepático, colon ascendente y ciego). Se midió el tiempo de obtención y de interpretación de las imágenes de la CTC.

## **8. COLONOSCOPIA CONVENCIONAL**

Las exploraciones endoscópicas fueron realizadas únicamente por dos endoscopistas expertos mediante un endoscopio Olympus CF-EC-200 MR, Fujimon, Japón, en la Unidad de Endoscopias, según la técnica habitual. No se administró medicación sedante ni analgésica durante la exploración. Durante la introducción del endoscopio hasta ciego, el explorador no tuvo conocimiento de los hallazgos de la CTC. La retirada del endoscopio se realizó por segmentos. Tras retirar el endoscopio de un segmento el colon, se reveló al explorador los hallazgos de la CTC en dicho segmento. En caso de observarse una lesión en la CTC no identificada en la CC se reintrodujo el endoscopio para reexplorar ese tramo del colon. Tras reexaminar el segmento se prosiguió la exploración tramo por tramo hasta la extracción del endoscopio. Todas las lesiones fueron registradas por localización y tamaño. Las lesiones se midieron tomando como referencia una pinza de biopsia de tamaño conocido totalmente abierta. Del mismo modo, se procedió a la resección de todos los pólipos identificados, que se remitieron a anatomía patológica para su diagnóstico histológico.

Se registró la duración de la CC, con polipectomía incluida, en el caso de que fuera necesario.

## **9. COMPARACIÓN DE DATOS**

La localización y el tamaño de las lesiones determinados por la CC se consideraron de referencia. Una lesión detectada con la CTC se correspondía con una identificada con la CC en cuanto a la localización si se encontraba en el mismo segmento del colon o en otro adyacente. En cuanto al tamaño, para

realizar la correspondencia entre una lesión de la CC y otra de la CTC se permitió una diferencia de un 50% con respecto al criterio estándar, que fue la medida de la lesión con la CC.

En caso de disparidad entre la CTC y la CC en los hallazgos de cada tramo, se consideró diagnóstico de certeza el obtenido en la segunda revisión del endoscopista.

El análisis del rendimiento diagnóstico de la CTC se realizó tanto de manera individual para cada pólipo como por paciente.

## **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar. En las variables categóricas se calculó el porcentaje y su intervalo de confianza (IC) (95%).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN) de la CTC para identificar pacientes con pólipos o masas colorrectales (al menos una lesión de un determinado tamaño) tomando como referencia la CC. Del mismo modo, fue calculada la sensibilidad de la CTC para identificar lesiones de forma global y específicamente, según el tamaño de las mismas. La especificidad de la prueba para detección de lesiones no se calculó porque el número de lesiones verdaderas negativas en la CC no pueden determinarse.

El tiempo medio de realización de la CC y de la realización de la CTC se comparó mediante el test estadístico t de Student para muestras apareadas, ya que la variable diferencia de duración (duración de la CTC menos duración de la CC) se distribuyó según la normalidad (no significación estadística en la prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La diferencia del tamaño de los pólipos y masas colorrectales se calculó para muestras independientes y para muestras apareadas. La comparación de las medias de los tamaños de todos los pólipos y masas encontradas en la CC, con las medias de los tamaños de las lesiones encontradas en la CTC, se realizó con el test U de Mann-Whitney, ya que las muestras no seguían una distribución normal. Posteriormente, se compararon los tamaños para muestras apareadas, es decir, sólo de los pólipos que se habían identificado en ambas exploraciones, mediante la prueba de muestras apareadas.

La preferencia de los pacientes por cada una de las pruebas se comparó con el test de la  $\chi^2$ .

Se realizó un análisis mediante regresión logística binaria con el fin de estudiar con mayor precisión el valor diagnóstico de la CTC. Se creó un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente era la variable binaria “presencia o ausencia de pólipo en la CTC” y la variable independiente era la variable binaria “presencia o ausencia de pólipo en la CC”. Este modelo de regresión logística pronostica o predice la probabilidad de detectar pólipos

mediante CTC cuando han sido detectados mediante la CC, es decir la sensibilidad, y también cuando no han sido detectados mediante la CC, es decir el complementario de la especificidad ( $1 - \text{especificidad}$ ). Se ha realizado para pólipos de cualquier tamaño y para pólipos mayores de 5 mm. Este modelo nos permite analizar dos aspectos:

a) El valor diagnóstico de la CTC mediante el valor del exponencial del coeficiente  $B - \exp(B)$  - de la variable binaria CC que expresa la razón de Odds de la CTC. Permite realizar un análisis multivariante mediante la introducción en el modelo de otras variables que potencialmente sean variables de confusión, como la edad y el sexo, de forma que se pueda calcular el valor diagnóstico de la CTC ajustado por estas variables y compararlo con el valor bruto o no ajustado.

b) Realizar curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) entre la variable binaria presencia o ausencia de pólipo en la CTC y la variable que indica la probabilidad predicha por el modelo. De esta forma se obtiene una medida gráfica del poder de discriminación del modelo que refleja el valor diagnóstico de la CTC. Este valor diagnóstico se puede cuantificar mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (ABC).

El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v15.00 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EEUU).



## **IV. RESULTADOS**

## 1. PACIENTES

Se incluyeron 60 pacientes que tenían solicitada una CC por su médico y aceptaron la invitación a participar en el estudio, llevándose la CC tras la realización de la CTC. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 59,3 años (DE, 17) con un rango de 25 a 83 años. Las características demográficas de los pacientes incluidos, así como las indicaciones para la realización de la CC, se recogen en la tabla 2. No se describieron complicaciones derivadas de la CC ni de la CV.

## 2. DOSIS EFECTIVA DE RADIACIÓN RECIBIDA POR LOS PACIENTES POR LA REALIZACIÓN DE LA CTC

La estimación dosimétrica en un paciente estándar dio el siguiente resultado:

PACIENTE	Dosis efectiva mSv	Dosis vejiga MGy	Dosis Colon MGy	Dosis Ovarios mGy	Dosis testículos mGy
Hombre	6,4	11,8	11,2		2,2
Mujer	7,2	11,8	11,2	9,8	

## 3. COLONOSCOPIA CONVENCIONAL

### 3.1 Distribución de los pólipos en la CC.

Se detectaron un total de 43 pólipos en 22 pacientes (tabla 4), con una incidencia de lesiones en nuestra cohorte del 36%. Entre ellos, se encontraron 3 pacientes con adenocarcinoma, y 3 pacientes con adenoma avanzados

(mayores de 10 mm, con displasia de alto grado y/o con componente túbulo-velloso). La distribución de pólipos por paciente se muestra en la tabla 4.

### **3.2. Localización de los pólipos en la CC.**

La distribución de los pólipos localizados en el colon se expone en la tabla 5. Prácticamente la mitad de los pólipos (45,5%) se encontraron en recto y sigma, y más de la mitad (50,1%) en los tramos distales del colon (colon descendente, sigma y recto).

**Tabla 2. Características demográficas e indicaciones para la realización de la CC en los pacientes del estudio.**

Edad (años)	
Media	59,3
Rango	25-83
Sexo , n (%)	
Femenino	28 (47)
Masculino	32 (53)
Indicaciones para la realización de CC, n (%)	
Hemorragia digestiva baja	15 (27,3)
Revisión de polipectomías	13 (23,6)
Cribado de CCR	10(18,2)
Anemia	7 (12,7)
Alteración del ritmo intestinal	6 (11)
Dolor abdominal	4 (7,3)

**Tabla 4. Distribución de los pólipos y masas en los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>Pacientes (n)</b>	<b>Número de pólipos o masas en cada paciente</b>
38	0
12	1
6	2
1	3
1	4
1	5
1	8

**Tabla 5. Localización de los pólipos y las masas colorrectales en la CC.**

SEGMENTO CÓLICO	Nº DE LESIONES (%)
Sigma	12 (28%)
Recto	8 (18,5%)
Ascendente	7 (16%)
Ángulo hepático	5 (11,5%)
Transverso	5 (11,5%)
Ángulo esplénico	3 (7%)
Descendente	2 (5%)
Ciego	1 (2,5%)

### **3.3. Histología de los pólipos encontrados en la CC.**

El estudio anatomopatológico de los pólipos que se encontraron en la CC reveló que la mayoría (62,8%) eran adenomas con displasia leve, el 20,9% de las lesiones eran pólipos hiperplásicos y un 7% eran adenocarcinomas (Tabla 6).

#### **3.3.1. Histología de los pólipos menores de 5 mm.**

Un 65% de los pólipos menores de 5 mm analizados fueron adenomas, sin encontrarse displasia de alto grado en ninguno de los casos. Un 28% de los pólipos de este tamaño fueron hiperplásicos y el resto mucosa cólica normal (tabla 7).

### 3.3.2. Histología de los pólipos mayores de 5 mm de diámetro.

Un 54,5% de los pólipos analizados eran adenomas con displasia leve, 9% adenomas con displasia moderada y un 27% adenocarcinomas (tabla 7).

### 3.3.3. Histología de los pólipos entre 5 y 10 mm de diámetro.

La mayoría de los pólipos de este tamaño fueron adenomas con displasia leve, tal como se expone en la tabla (tabla 7).

### 3.3.4. Histología de los pólipos mayores o iguales de 10 mm de diámetro.

Un 25% de los pólipos de este tamaño analizados eran adenomas con displasia leve y un 75% adenocarcinomas (tabla 7).

**Tabla 6. Histología de los pólipos encontrados con la CC.**

<b>HISTOLOGÍA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Mucosa normal	2	4,8%
Hiperplásico	9	20,9%
Adenoma con displasia leve	27	62,8%
Adenoma con displasia moderada	1	2,3%
Adenocarcinoma	3	7%
Desconocida	1	2,3%

**Tabla 7. Histología de los pólipos y masas en función del tamaño.**

**Pólipos menores o iguales de 5 mm**

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Mucosa normal	2	6,3%
Hiperplásico	9	28,1%
Adenoma con displasia leve	21	65,6%

**Pólipos de 5 a 10 mm**

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenoma con displasia leve	6	71,4%
Adenoma con displasia moderada	1	14,3%
Desconocida	1	14,3%

**Pólipos mayores de 5 mm**

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenoma con displasia leve	6	54,5%
Adenoma con displasia moderada	1	9,1%
Adenocarcinoma	3	27,3%
Desconocida	1	9,1%

**Pólipos mayores de 10 mm**

HISTOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenoma con displasia leve	1	25%
Adenocarcinoma	3	75%



### **3.4. Intubación cecal.**

La intubación cecal se consiguió en el 90% de los pacientes. La CC fue incompleta en 6 pacientes (10%) por las razones que a continuación se detallan: en cuatro de los pacientes la exploración se interrumpió por dolor, un paciente presentó una masa estenosante en la unión del colon descendente con el sigma que no permitió la progresión del endoscopio a segmentos más proximales del colon; y en un paciente se interrumpió en ángulo hepático por mala preparación del colon, encontrándose abundantes restos fecales que no permitieron una adecuada valoración de la mucosa.

## **4. COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.**

### **4.1. Distribución de los pólipos en la CTC.**

La CTC detectó 18 lesiones compatibles con pólipos o masas en 12 de los 60 pacientes explorados. En un paciente se detectaron 4 pólipos, 3 pólipos en otro paciente, 2 en otro y un pólipo en cada uno de los 9 pacientes restantes.

### **4.2. Localización de los pólipos en la CTC.**

En la CTC más del 40% de las lesiones se localizaron en recto y sigma, tal y como se detalla en la tabla 8.

**Tabla 8. Localización de los pólipos en la CTC.**

SEGMENTO CÓLICO	N DE LESIONES (%)
Ciego	1 (5,6%)
Ascendente	2 (11,1%)
Ángulo hepático	4 (22,2%)
Transverso	1 (5,6%)
Ángulo esplénico	1 (5,6%)
Descendente	1 (5,6%)
Sigma	6 (33,3%)
Recto	2 (11,1%)

## **5. DURACIÓN DE LAS EXPLORACIONES.**

### **5.1 Colonoscopia convencional.**

La duración de la CC desde la introducción del endoscopio hasta el final de la retirada del mismo fue de 27 minutos (IC, 95%: 24-30,2), incluyendo el tiempo empleado en la realización de polipeptomías en los pacientes en los que fue necesario. El tiempo mínimo empleado en la realización de la CC fue de 10 minutos y el máximo 60 minutos (tabla 9).

### **5.2. Colonografía por tomografía computarizada.**

La duración media de la CTC fue de 33,16 minutos (IC,95%: 31-35,2), con un mínimo de 20 minutos y un máximo de 55 minutos (tabla 9). El tiempo empleado en la obtención de las imágenes mediante TC, desde la entrada hasta la salida de la sala de Radiología, fue de 13,5 minutos (IC, 95%: 13,3-15), con un mínimo de 10 y un máximo de 25 minutos en las exploraciones realizadas. El tiempo medio empleado por el radiólogo en el estudio de las imágenes de la CTC fue de 19,5 minutos (IC, 95%: 17,8-21,3), con un mínimo de 10 y un máximo de 45 minutos.

**Tabla 9. Duración de la CC (polipectomía incluida en el caso de que fuera necesario) y la CTC (tiempo de adquisición de las imágenes e interpretación por el radiólogo).**

			Estadístico	Error tít.
Duración de la CC con polipectomía incluida	Media		<b>27,14</b>	1,523
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	24,08	
		Límite superior	30,20	
	Media recortada al 5%		26,63	
	Mediana		25,00	
	Varianza		113,583	
	Desv. tít.		10,658	
	Mínimo		10	
	Máximo		60	
	Rango		50	
	Amplitud intercuartil		13	
	Asimetría		,863	,340
	Curtosis		,979	,668
	Tiempo total empleado en la CTC	Media		<b>33,16</b>
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	31,05	
		Límite superior	35,26	
Media recortada al 5%			32,68	
Mediana			30,00	
Varianza			63,064	
Desv. tít.			7,941	
Mínimo			20	
Máximo			55	
Rango			35	
Amplitud intercuartil			8	
Asimetría			,970	,316
Curtosis			,901	,623

## **6. PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES.**

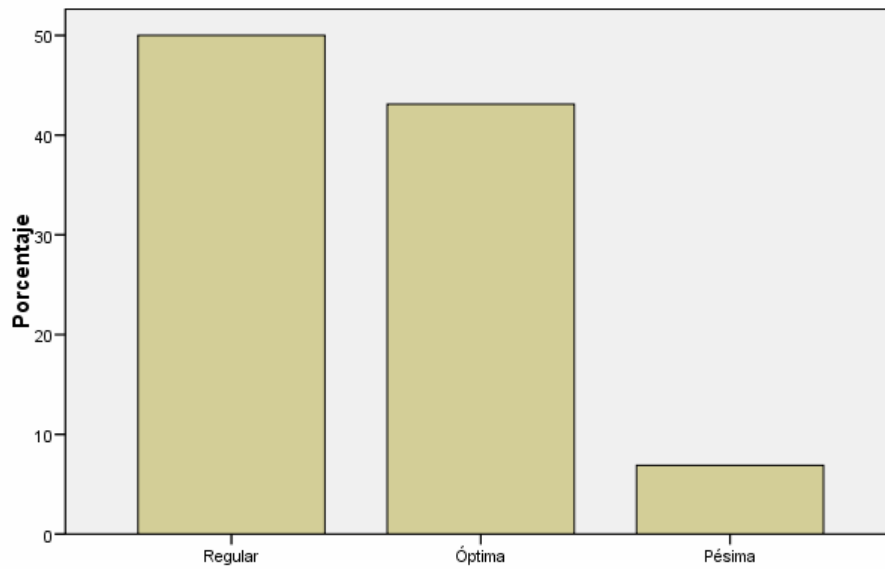
### **6.1. Preparación de los pacientes según el endoscopista.**

Según el endoscopista un 43% de los pacientes tenía una óptima preparación del colon, un 50% una preparación regular y un 7% de los pacientes una preparación pésima (Figura 1).

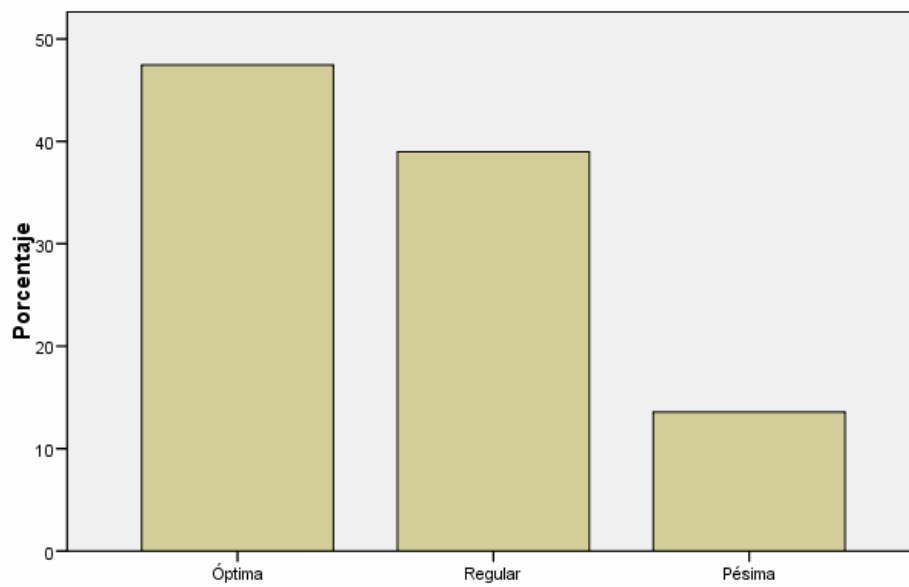
### **6.2. Preparación de los pacientes según el radiólogo.**

El radiólogo consideró que un 47,5% de los pacientes tenían una preparación óptima del colon, un 39% de los pacientes una preparación regular y un 13,6% de los pacientes una preparación pésima (Figura 2).

**Figura 1. Preparación del colon en la CC según el endoscopista.**



**Figura 2. Preparación del colon en la CTC según el radiólogo.**



## **7. VALOR DIAGNÓSTICO DE LA CTC PARA LA DETECCIÓN DE PÓLIPOS Y MASAS COLORRECTALES.**

### **7.1. Sensibilidad.**

La CTC identificó 7 de los 11 pólipos mayores de 5 mm que se habían detectado en la CC; por tanto, la sensibilidad para el diagnóstico de lesiones de este tamaño fue del 64% (IC 95%: 31-89%). (tabla 10)

Las 4 lesiones mayores de 10 mm identificadas con la CC en nuestra cohorte de pacientes fueron diagnosticadas con la CTC, presentando por tanto una sensibilidad del 100% (IC 95%: 40-100%) para pólipos y masas cólicas mayores de 10 mm (tabla 10) (figura 3).

La sensibilidad de la CTC para la detección de pólipos o masas de cualquier tamaño, incluidas las lesiones menores de 5 mm, fue del 24% (IC 95%: 12-39%) lo que se debe, principalmente, a que la sensibilidad para la detección de la CTC para lesiones menores o iguales de 5 mm fue tan solo del 9,4%.

### **7.2. Valor predictivo positivo.**

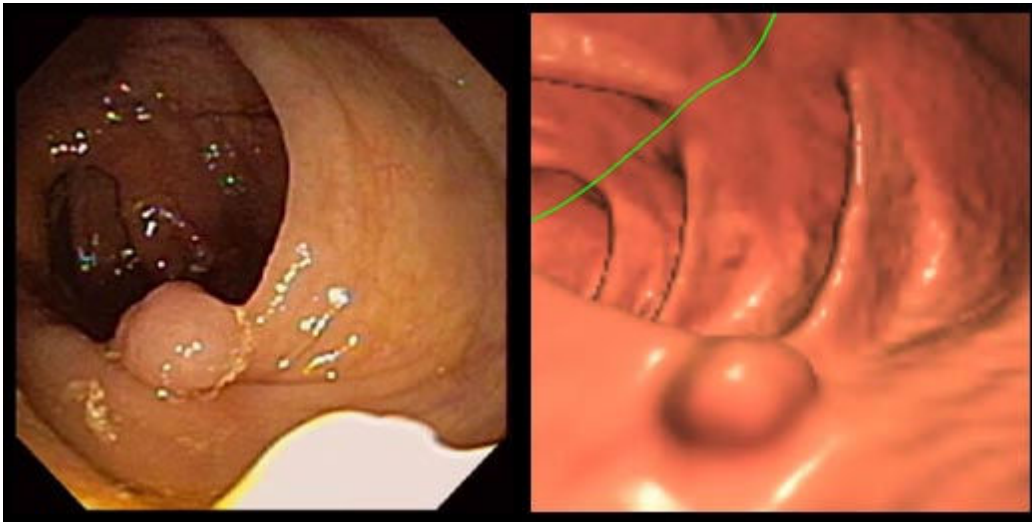
El VPP de la CTC para la detección de lesiones mayores de 5 mm fue del 70% (IC 95%: 35-93%) y del 67% (IC 95%: 22-96%) para lesiones mayores de 10 mm (tabla 10).

**Tabla 10. Análisis por pólipo de la sensibilidad y del valor predictivo positivo de la CTC.**

<b>TAMAÑO DE PÓLIPO</b>		
	<b>&gt;5 mm</b>	<b>&gt;10 mm</b>
<b>Sensibilidad (%)</b>	64	100
<b>IC (95%)</b>	31-89	40-100
<b>VPP</b>	70	67
<b>IC (95%)</b>	35-93	22-96

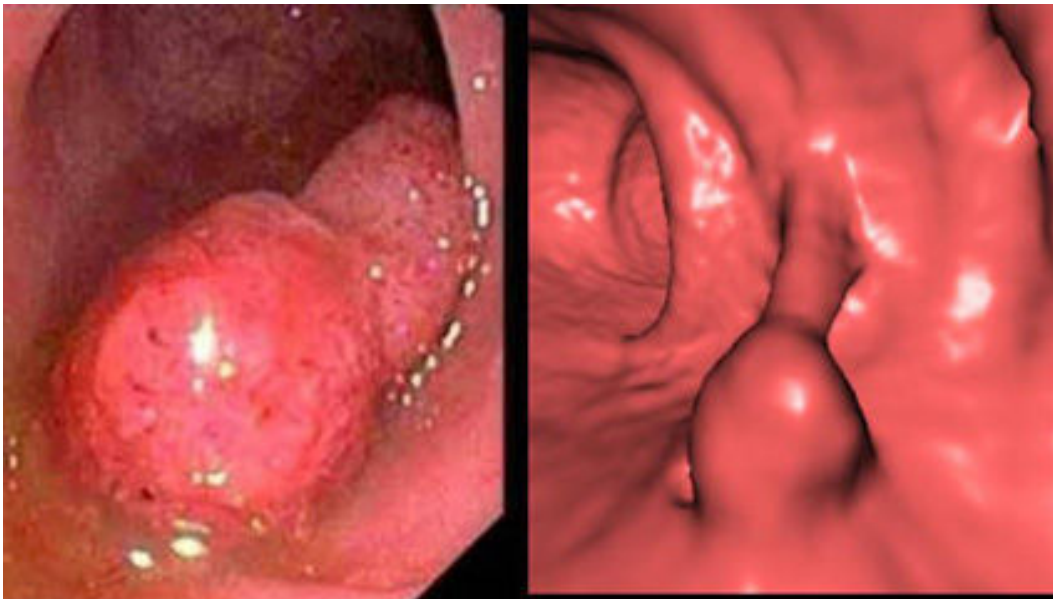


**Figura 3. Visualización de pólipos cólicos en la CC (A) y las mismas lesiones en la CTC (B).**



A.

B.



A.

B.

## **8. VALOR DIAGNÓSTICO DE LA CTC PARA LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON PÓLIPOS Y MASAS COLORRECTALES.**

### **8.1. Sensibilidad**

La CTC detectó 6 de los 9 pacientes en los que encontramos pólipos mayores de 5 mm con la CC, por lo que la sensibilidad fue del 67% (tabla 11).

Los 4 pacientes que en la CC presentaron pólipos o masas colorrectales mayores de 10 mm fueron identificados con la CTC, siendo la sensibilidad de la CTC del 100 % en este grupo de pacientes (tabla 11).

Si incluimos los pacientes que presentaron lesiones diminutas en la CC, esto es lesiones menores o iguales de 5 mm, la sensibilidad de la CTC para la detección de pacientes con pólipos fue del 41% (tabla 11).

### **8.2. Especificidad**

La especificidad global de la CTC para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales fue del 92%.

La especificidad de la CTC para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 5 mm fue del 100% (tabla 11).

La CTC mostró una especificidad de 98% para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 10 mm.

### **8.3. Valores predictivos positivos y negativos.**

Los VPP y VPN de la CTC para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales de cualquier tamaño en la CC fueron 75% y 73% respectivamente.

Los VPP y VPN de la CTC para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 5 mm fueron de 100% y 94% (tabla 11).

El VPP de la CTC fue del 80% y el VPN del 96% para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales mayores de 10 mm (tabla 11).

### **8.4. Cocientes de probabilidad positivos y negativos.**

El CPP de la CTC fue de 5,12 y el CPN de 0,65 para pacientes con pólipos o masas colorrectales de cualquier tamaño.

Para pacientes con pólipos mayores de 5 mm el CPP fue infinito porque la especificidad para pacientes con estas lesiones fue del 100% y el CPN de 0,0034 (tabla 11).

El CPP de la CTC para pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 10 mm fue de 50 y el CPN fue de 0 (tabla 11).

**Tabla 11. Exactitud diagnóstica de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales.**

<b>Tamaño de pólipo</b>		
	<b>&gt; 5 mm</b>	<b>&gt; 10 mm</b>
<b>Sensibilidad (%)</b>	67	100
<b>IC (95%)</b>	30-92	38-100
<b>Especificidad (%)</b>	100	98
<b>IC (95%)</b>	93-100	90,5-100
<b>VPP (%)</b>	100	80
<b>IC (95%)</b>	54-100	28-99,5
<b>VPN (%)</b>	94	96
<b>IC (95%)</b>	85-99	93,5-100
<b>CPP</b>	Infinito	50
<b>CPN</b>	0,0034	0

## **9. COMPARACIÓN DEL TAMAÑO DE LOS PÓLIPOS EN LA CTC Y EN LA CC.**

El tamaño medio de los pólipos y masas colorrectales detectados en la CC fue de 6,38 mm. El pólipo de menor tamaño midió 1 mm y el de mayor tamaño 45 mm (tabla 12).

El tamaño medio de los pólipos detectados con la CTC fue de 12,6 mm, siendo de 3 mm el menor de los pólipos y de 45 el mayor (tabla 12).

La diferencia de medias del tamaño de los pólipos en la CC y la CTC fue de 5,7 mm, resultando estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (figura 4). Cuando tuvimos en cuenta sólo el tamaño de los pólipos verdaderos positivos, es decir, los pólipos que se encontraron en la CTC que se correspondieron con un pólipo visualizado en la CC, la media del tamaño en la CTC fue de 19,5 mm (DE:16) y la media de tamaño de esos mismos pólipos en la CC de 19 mm (DE: 18) (tabla 13) . El coeficiente de correlación de Pearson entre las mediciones de los pólipos con la CC y los mismos pólipos con la CTC fue del 90% ( $p = 0,002$ ). La diferencia de medias del tamaño de estos pólipos apareados fue de 0,56 mm ( $p = 0,84$ ).

**Tabla 12. Tamaño de pólipos en la CC y en la CTC (muestras independientes)**

TIPO DE COLONOSCOPIA		ESTADÍSTICO	
Tamaño del pólipo (cm)	Convencional	Media	6,38
		IC (95%)	3,3-9,4
		Mediana	2,5
		Varianza	99
		DE	9,9
		Mínimo	1
		Máximo	4,5
		Rango	44
	CTC	Media	12,6
		IC (95%)	6,3-19
		Mediana	6
		Varianza	161
		DE	12,7
		Mínimo	3
		Máximo	45
Rango		42	

IC: Intervalo de confianza; D.E.: Desviación estándar.

**Tabla 13. Tamaño de los pólipos en la CC y la CTC (muestras apareadas).**

	Media	N	D. E.	E. T.
Tamaño del pólipo en CTC (mm)	19,5	10	16	4,67
Tamaño del pólipo en CC (mm)	18,9	10	18	5,22

N: número de pólipos apareados; D.E.: desviación estándar; E.T.: error típico de la media.

## **10. COMPARACIÓN DEL TIEMPO EMPLEADO EN LA CC Y EN LA CTC.**

La duración de media de la CTC fue 6 minutos mayor que la duración media de la CC (IC, 95%: 3,2-9,4), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0005$ ).

Si comparamos el tiempo que el paciente invirtió en la CC y en la CTC y el tiempo de ocupación de las instalaciones (sala de endoscopias y sala de radiología, respectivamente), obtuvimos que el tiempo medio de ocupación del cuarto de endoscopias fue de 27 minutos (IC 95%: 24-30 minutos) y la media de tiempo de ocupación de la sala de radiología fue de 13,5 minutos (IC 95%:

13-14 minutos), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (tabla 14).

La media del tiempo empleado por el radiólogo en la interpretación de las imágenes fue de 19,5 minutos (IC 95%: 18-21 minutos), siendo significativamente menor que el tiempo invertido por el endoscopista para la realización de la exploración (tabla 14).

**Tabla 14. Tiempos empleados por el radiólogo, el endoscopista y tiempo de obtención de las imágenes de la CTC.**

	Media	D.E.	E.T.
Tiempo empleado en la obtención de imágenes de CTC (minutos)	13,5	2,9	0,39
Tiempo empleado por el radiólogo en la interpretación de la CTC (minutos)	19,5	6,7	0,88
Duración de la CC con polipectomía incluida (minutos)	27	10,6	1,5

D.E.: desviación estándar; E.T.: error típico de la media.



## **11. PREFERENCIA DE LOS PACIENTES.**

El 100% de los pacientes completó el cuestionario de tolerancia que se ofreció tras la realización de la CC (tabla 15). El 82% de los pacientes respondió que no había tenido ninguna molestia o que esta había sido leve, al tomar la solución evacuante de polietilenglicol para la limpieza del colon. Un 10% consideró que la preparación había sido bastante molesta y un 8% que había sido muy molesta.

Más de la mitad de los pacientes (52%) respondió que la ingesta de solución evacuante para la limpieza del colon no había interferido en la realización de sus actividades habituales, el 36% refirió que había interferido poco en la realización de sus actividades habituales, el 6% consideró que habían tenido bastante dificultad para la realización de sus actividades habituales y sólo el 6% refirió haber tenido que interrumpir sus actividades por la preparación del colon con la solución evacuante.

La mayoría de los pacientes (78,5%) tuvo pocas molestias durante la realización de la CTC, un 13% dijeron no haber tenido ninguna molestia, un 6% bastante y un 2% muchas molestias.

Un 42% de los pacientes respondió que habían sufrido bastantes molestias por la realización de la CC, un 31% de los pacientes muchas y un 7,5% muchísimas molestias. Sólo un 15% y un 4% de los pacientes consideraron que las molestias durante la CC habían sido pocas o ninguna, respectivamente.

Al preguntar al paciente qué prueba elegiría si en el futuro tuviera que hacerse una nueva exploración del colon, el 84,5% de los pacientes respondió que preferiría la CTC, el 9,5% la CC y un 6% de los pacientes no manifestaron preferencia por ninguna.

**Tabla 15. Cuestionario de tolerancia.**

1. Indicar, puntuando de 1 a 5 el grado de discomfort experimentado durante la preparación con solución evacuante (1: nada, 5: mucho).
2. Indicar, puntuando de 1 a 5, el grado de molestias durante la realización de la CTC (1: nada, 5: mucho).
3. Indicar, puntuando de 1 a 5, el grado de molestias experimentado durante la realización de la CC (1: nada, 5: mucho).
4. Si en adelante tuviera que repetirse una de las dos pruebas (CC ó CTC), ¿cuál de las dos elegiría?

## 12. ANÁLISIS MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

### 12.1. PÓLIPOS DE CUALQUIER TAMAÑO

**Análisis con una variable independiente.** El modelo de regresión logística binaria en el que la variable dependiente es la variable binaria “presencia o ausencia de pólipo de cualquier tamaño en la CTC” y la variable independiente es la variable binaria “presencia o ausencia de pólipo de cualquier tamaño en la CC” (variable Polipo0CC) se muestra en la tabla 16.

**Tabla 16. Análisis de regresión logística con una variable independiente para pólipos de cualquier tamaño.**

Variables en la ecuación							I.C. 95,0% para EXP(B)	
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
<sup>a</sup> Pólipo0CC	2,089	,742	7,935	1	,005	8,077	1,888	34,552
Constante	-2,457	,602	16,677	1	,000	,086		

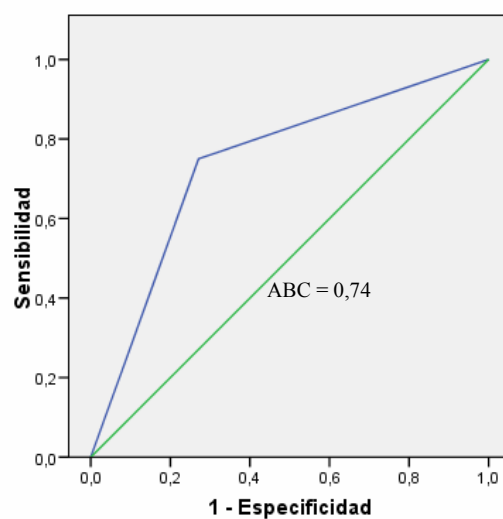
El exponencial del coeficiente B,  $\text{Exp}(B) = 8,07$  representa la razón de Odds de la CTC para la detección de pólipos de cualquier tamaño e indica que cuando la CC detecta pólipos de cualquier tamaño, la CTC detecta pólipos de cualquier tamaño 8,07 veces más frecuentemente que cuando la CC no detecta pólipos de cualquier tamaño. Obviamente, cuanto mayor sea el  $\text{Exp}(B)$  mayor será el valor diagnóstico de la CTC.

Este análisis permite realizar las predicciones de la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente para los diversos valores de la variable independiente. En este caso, cuando la CC detecta pólipos de cualquier tamaño la probabilidad de que la CTC detecte pólipos de cualquier tamaño es

41% que coincide con la sensibilidad calculada anteriormente. Cuando la CC no detecta pólipos de cualquier tamaño la probabilidad de que la CTC detecte pólipos de cualquier tamaño es 7,9% que coincide con el complementario de la especificidad calculada anteriormente.

Con la variable binaria presencia o ausencia de pólipo de cualquier tamaño en la CTC y la variable que indica la probabilidad predicha por el modelo se realizó la curva ROC que se muestra en la figura 4 y se calculó el área bajo la curva (ABC) (tabla 17). El ABC representa una medida del poder de discriminación del modelo, es decir, de la CTC, siendo el poder máximo 1. En este caso el ABC fue 0,74 (IC 95%: 0,57 a 0,9;  $p = 0,011$ ).

**Figura 4. Curva ROC y área bajo curva ROC (ABC) no ajustadas de la CTC para la detección de pacientes con pólipos colorrectales de cualquier tamaño.**



**Tabla 17. Cálculo del área bajo la curva ROC de la CTC para la detección de pólipos y masas colorrectales de cualquier tamaño**

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<b>,740</b>	,082	<b>,011</b>	<b>,579</b>	<b>,900</b>

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Análisis Multivariante**

El  $\text{Exp}(B) = 8,07$  calculado anteriormente es el efecto bruto o no ajustado de la validez diagnóstica de la CTC respecto a la CV. Realizamos un modelo de regresión logística similar al previo pero añadiendo la edad y el sexo como potenciales variables de confusión. Se obtiene un  $\text{Exp}(B)$  de 10,9 (IC 95%: 2,1-55,5), tabla 18, que es ajustado por la edad y el sexo y es clínicamente diferente del no ajustado, ya que la diferencia entre ambos supera el 10%.

**Tabla 18. Modelo de regresión logística de la capacidad diagnóstica de la CTC respecto de la CC ajustado por edad y sexo.**

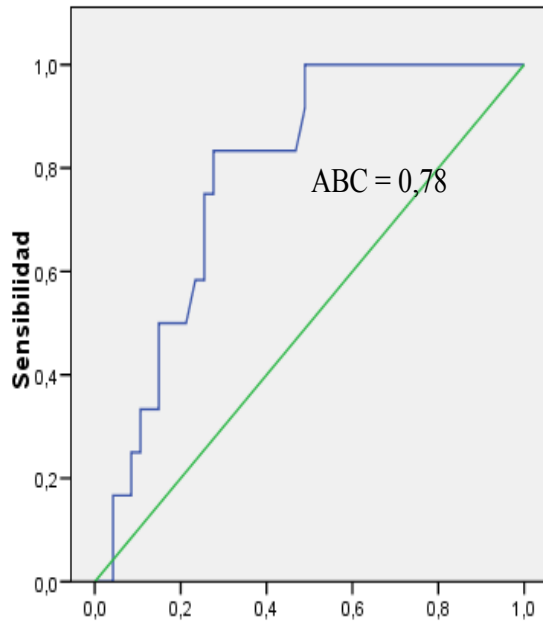
**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<sup>a</sup> <b>Pólipo0CC</b>	2,391	,829	8,317	1	<b>,004</b>	<b>10,925</b>	<b>2,151</b>	<b>55,483</b>
Edad	-,018	,024	,577	1	,447	,982	,937	1,029
Sexo	,259	,754	,118	1	,731	1,296	,296	5,677
Constante	-1,611	1,406	1,313	1	,252	,200		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Pólipo0CC, Edad, Sexo.

Con este modelo se puede predecir la probabilidad de que la CTC detecte pólipos o masas colorrectales de cualquier tamaño para cada combinación posible de las variables independientes detección de pólipos de cualquier tamaño mediante CC, edad y sexo. Se realizó la curva ROC y se calculó el ABC. El ABC fue de 0,78 (IC 95%: 0,66-0,9, p = 0,002) lo que indica mayor poder de clasificación o discriminación de este modelo respecto al anterior, como se puede apreciar también gráficamente (tabla 19) (figura 5).

**Figura 5. Curva ROC y área bajo curva ROC ajustada por las variables de confusión (edad y sexo)**



**Tabla 19. Cálculo del área bajo la curva ROC, ajustada por edad y sexo, de la CTC para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales de cualquier tamaño.**

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<b>,787</b>	<b>,061</b>	<b>,002</b>	<b>,668</b>	<b>,907</b>

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5



## 12.2. PÓLIPOS MAYORES DE 5 MM.

**Análisis con una variable independiente.** El modelo de regresión logística binaria en el que la variable dependiente es la variable binaria “presencia o ausencia de pólipos mayores de 5 mm en la CTC” y la variable independiente es la variable binaria “presencia o ausencia de pólipos mayores de 5 mm en la CC” (variable Polipo5CC) se muestra en la tabla 20.

**Tabla 20. Análisis de regresión logística con una variable independiente para pólipos mayores de 5 mm.**

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
<sup>a</sup> Pólipo5CC	21,896	5628,14	,000	1	,997	3E+009
Constante	-21,203	5628,14	,000	1	,997	,000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Pólipo5CC.

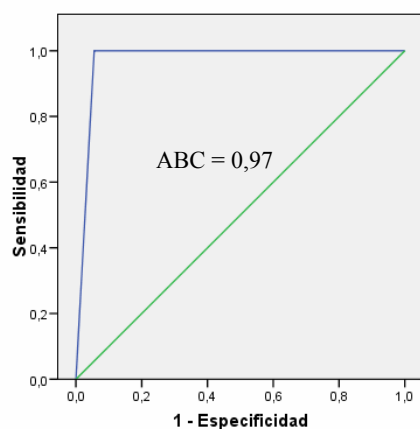
El exponencial del coeficiente B,  $\text{Exp}(B) = 3 \times 10^9$  representa la razón de Odds de la CTC para la detección de pólipos mayores de 5 mm e indica que cuando la CC detecta pólipos mayores de 5 mm, la CTC detecta pólipos  $3 \times 10^9$  veces más frecuentemente que cuando la CC no detecta pólipos mayores de 5 mm. Se observa que el  $\text{Exp}(B)$  para pólipos mayores de 5 mm es muy superior al obtenido para pólipos de cualquier tamaño.

Este análisis permite realizar las predicciones de la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente para los diversos valores de la variable independiente. En este caso, cuando la CC detecta pólipos mayores de 5 mm la probabilidad de que la CTC detecte pólipos mayores de 5 mm es 67%, que coincide con la sensibilidad calculada anteriormente. Cuando la CC no detecta

pólipos mayores de 5 mm la probabilidad de que la CTC detecte pólipos mayores de 5 mm es 0%, que coincide con el complementario de la especificidad calculada anteriormente.

Con la variable binaria “presencia o ausencia de pólipo mayores de 5 mm” en la CTC y la variable que indica la probabilidad pronosticada por el modelo se realizó la curva ROC que se muestra en la figura 6 y se calculó el ABC (tabla 21), que fue de 0,97 (IC 95%: 0,93-1;  $p < 0.0005$ ), que representa una medida del poder de discriminación del modelo, en este caso de la CTC, siendo el poder máximo 1. En este caso el valor está muy próximo a 1, lo que indica el gran poder de discriminación de la CTC para pólipos mayores de 5 mm.

**Figura 6. Curva ROC y área bajo curva ROC (ABC), no ajustadas, de la CTC para la detección de pacientes con pólipos colorrectales mayores de 5 mm.**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Tabla 21. Cálculo del área bajo la curva ROC de la CTC para la detección de pacientes con pólipos y masas colorrectales mayores de 5 mm.**

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<b>,972</b>	<b>,020</b>	<b>,000</b>	<b>,933</b>	<b>1,000</b>

La variable (o variables) de resultado de contraste: Probabilidad pronosticada tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Análisis Multivariante**

Introduciendo la edad y el sexo como potenciales variables de confusión se obtuvo un Exp(B) de  $3 \times 10^9$  (tabla 22), que es ajustado por la edad y el sexo y es clínicamente similar al no ajustado obtenido anteriormente y tanto la curva ROC como el ABC son similares a los anteriores. El análisis multivariante en este caso no mejora la capacidad de predicción de la CTC, lo que probablemente traduce que es difícil mejorar un modelo con una capacidad de predicción próxima al 100%.

**Tabla 22. Modelo de regresión logística de la capacidad diagnóstica de la CTC respecto de la CC para pacientes con pólipos mayores de 5 mm, ajustado por edad y sexo.**

**Variables en la ecuación**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<sup>a</sup> Pólipo5CC	21,825	5536,52	,000	1	,997	<b>3E+009</b>	,000	.
Edad	,045	,066	,473	1	,492	1.046	,919	1,191
Sexo	-,088	1,544	,003	1	,955	,916	,044	18,894
Constante	-24,016	5536,52	,000	1	,997	,000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Pólipo5CC, Edad, Sexo.

## **V. DISCUSIÓN**

El CCR es la segunda causa de muerte por cáncer en España y su incidencia se halla en aumento en los países occidentales<sup>170</sup>. Este hecho, junto con el establecimiento de la secuencia adenoma-carcinoma y la posterior demostración de que la resección endoscópica de los adenomas reduce la incidencia de CCR<sup>154, 200</sup>, justifica que esta neoplasia sea una enfermedad tributaria de cribado. Hoy en día la CC es el procedimiento que posee mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de los pólipos colorrectales, por lo que es el patrón oro para el cribado del CCR<sup>90, 154</sup>. A pesar de su elevada eficacia diagnóstica, la aceptación de la CC como técnica de cribado, tanto por parte de médicos como de la población general, es baja<sup>155, 156</sup>. Ello se debe fundamentalmente a que es una prueba molesta y no exenta de complicaciones. Por todo ello, en los últimos años ha aumentado el interés por la CTC, que al tratarse de una prueba mínimamente invasiva, algunos autores consideran el “sustituto” idóneo de la CC diagnóstica.

Existen diversos estudios que evalúan la exactitud de la CTC en la detección de pólipos colorrectales y señalan que esta técnica posee una elevada sensibilidad<sup>131, 201</sup>. Sin embargo, en muchos otros estudios, la capacidad diagnóstica de la CTC no es tan alta como cabría esperar. En España la introducción de la CTC es aún reciente y son pocos los datos publicados referentes a su utilidad<sup>170</sup>. Los datos obtenidos con este trabajo de investigación nos permiten evaluar la eficacia diagnóstica de la CTC para la detección de pólipos y masas colorrectales, con el fin de validar esta técnica en nuestro medio.

## **1. Capacidad de la CTC para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales.**

En nuestro estudio, la CTC presentó una sensibilidad del 100% para la detección de pólipos o masas colorrectales de 10 mm, siendo del 63% para lesiones con un tamaño superior a 5 mm. Estos resultados son similares a otros publicados en la literatura <sup>140, 146, 152, 160, 185, 187</sup>.

La identificación de pólipos colorrectales es importante para conocer la capacidad diagnóstica de la CTC, pero desde el punto de vista clínico es más importante la identificación de *individuos* que presenten pólipos, ya que esto va a hacer que el paciente tenga que realizarse una CC. En nuestro estudio, la CTC presentó una alta sensibilidad (100%) y especificidad (98%) para la identificación de pacientes con al menos una lesión cólica mayor de 10 mm. Observamos una menor capacidad diagnóstica para la detección de pacientes con pólipos mayores de 5 mm (sensibilidad del 67% y especificidad del 100%). Los estudios publicados hasta la fecha han comunicado un amplio rango de sensibilidades que van del 50 al 100% y una elevada especificidad, de aproximadamente el 90%, para la identificación de pacientes con pólipos mayores de 10 mm<sup>129, 131, 134, 140, 144, 146, 151-153, 157-194</sup>. Al igual que nosotros, estos investigadores encuentran que la CTC tiene una menor capacidad diagnóstica para la identificación de pacientes con pólipos mayores de 5 mm, con una sensibilidad que va del 20 al 91% y una especificidad del 89 al 91%.

Hasta el momento de la elaboración de este trabajo de Tesis Doctoral se han publicado sólo 5 estudios multicéntricos para conocer la sensibilidad y

especificidad de la CTC para el diagnóstico de pólipos y tumores colorrectales, teniendo como patrón oro la CC. A continuación comentaremos los resultados obtenidos en estos trabajos (tabla 23).

**Tabla 23. Sensibilidad por pólipo y por paciente de la CTC en los estudios multicéntricos.**

	Por paciente		Por pólipo	
	6 – 10 mm	> 10 mm	6 – 10 mm	> 10 mm
Johnson et al <sup>172</sup> , n(%)	69 (52)	47 (47,9)	51 (47)	41 (46)
Pickhardt et al <sup>131</sup> , n (%)	168 (89)	48 (94)	210 (86)	51 (92)
Cotton et al <sup>166</sup> , n (%)	76 (30)	42 (55)	119 (23)	55 (52)
Rockey et al <sup>152</sup> , n (%)	116 (51)	63 (59)	154 (47)	76 (53)
Johnson et al <sup>153</sup> , n (%)	210 (78)	109 (90)	270 (70)	76 (84)

En 2003 Johnson *et al*<sup>172</sup> publicaron el primer estudio multicéntrico en 703 individuos sintomáticos, para evaluar la exactitud diagnóstica de la CTC. Los pacientes recibieron fosfosoda como preparación oral y se empleó un CT con 4 detectores. En este estudio no se informaron las lesiones menores de 5



mm. Obtuvieron una sensibilidad del 46% para la detección de lesiones mayores de 10 mm, con una especificidad del 95%, concluyendo que la CTC no era tan sensible como se había publicado en estudios realizados previamente.

En 2003 Pickhardt *et al*<sup>131</sup> publicaron el primer estudio sobre la capacidad diagnóstica de la CTC en población asintomática. En este trabajo se incluyeron 1233 individuos asintomáticos en los que se comparó la CTC con la CC para el diagnóstico de pólipos colorrectales. Se empleó fosfosoda para la preparación del colon, marcaje fecal y, como novedad, para el estudio de las imágenes por el radiólogo se empleó navegación virtual a lo largo del colon y se reservaron las imágenes en dos dimensiones para el caso de que el radiólogo tuviera duda en la interpretación. Los radiólogos de este estudio eran expertos en CTC, habiendo realizado unas 100 CTC previas al estudio. La sensibilidad de la CTC fue del 94% para pólipos adenomatosos mayores de 10 mm y de 89% para pólipos adenomatosos mayores de 6 mm. A diferencia de lo que realizamos en nuestro estudio, los investigadores excluyeron para el análisis de exactitud diagnóstica los pólipos no adenomatosos y los pólipos adenomatosos menores de 5 mm. Los excelentes resultados comunicados por estos autores permitieron que la CTC comenzara a utilizarse como herramienta de cribado de CCR en algunos centros de EEUU.

En 2004, Cotton *et al* realizaron un estudio en 615 pacientes<sup>166</sup>. Las imágenes se obtuvieron con una TC helicoidal con 4 detectores y se reconstruyeron en 2 dimensiones; no se empleó contraste oral ni intravenoso.

La sensibilidad fue de 39% para la detección de pacientes con al menos un pólipo mayor de 6 mm y del 55% para pacientes con pólipos mayores de 10 mm. Los autores de este estudio atribuyeron la baja exactitud diagnóstica que obtuvieron con la CTC a la escasa experiencia de los radiólogos en la interpretación de esta prueba.

Con posterioridad a este estudio se publicó un trabajo realizado por Rockey *et al*<sup>152</sup> en 614 pacientes sintomáticos. En este caso no se administró marcaje fecal a los pacientes, se interpretaron los resultados con las imágenes en 2 dimensiones y se hicieron reconstrucciones en 3 dimensiones en caso de que el radiólogo tuviera duda diagnóstica. La sensibilidad de la CTC para el diagnóstico de lesiones mayores de 10 mm fue tan sólo del 59%.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, el ACRIN<sup>153</sup>, auspiciado por el National Cancer Institute, diseñado para evaluar la exactitud diagnóstica de la CTC, comparándola con la CC en población de riesgo medio. Con este objetivo se incluyeron 2.600 individuos asintomáticos, se utilizó marcaje fecal, limpieza del colon y un escáner de 16 detectores. Se registraron sólo las lesiones mayores de 5 mm de diámetro y se obtuvo una sensibilidad del 90 y 78% para la detección de pólipos mayores de 10 mm y mayores de 5 mm, respectivamente. La sensibilidad fue del 90% para la detección de pacientes con lesiones mayores de 10 mm.

Debido a que los estudios que han evaluado las características de la CTC como prueba diagnóstica han mostrado resultados muy heterogéneos, en los últimos años se han publicado varios metaanálisis con el objetivo de conocer la verdadera capacidad diagnóstica de la CTC y los factores que pueden influir en su exactitud<sup>195-199</sup>. El último de ellos fue realizado por nuestro grupo, incluyendo los estudios publicados hasta enero de 2009<sup>199</sup>. La sensibilidad de la CTC para la detección de pólipos mayores de 5 mm fue del 59% (rango de 16 a 90%) y para pólipos mayores de 10 mm del 76% (rango de 50-100%). La sensibilidad de la CTC para la detección de pacientes con pólipos mayores de 5 mm fue del 60% (rango 20 a 91%) y para pacientes con pólipos mayores de 10 mm del 83% (rango de 46 a 100%). La especificidad de la CTC fue del 90% (89-91%) para pacientes con pólipos entre 5 y 10 mm y del 92% para pacientes con pólipos mayores de 10 mm. Los distintos subanálisis que realizamos no explicaron totalmente la heterogeneidad entre los distintos estudios, pero detectamos que aquellos que emplearon una colimación menor de 3 mm, la preparación del colon con fosfosoda, marcaje fecal, y que utilizaban siempre el estudio de las imágenes en 3D presentaron una mayor sensibilidad y especificidad.

El único estudio de los publicados hasta ahora que calcula los VPP y VPN de la CTC es el estudio ACRIN<sup>153</sup>. EL VPP fue del 45% y del 23% para pacientes con pólipos mayores de 5 y mayores de 10 mm respectivamente, con un VPN del 95% para pacientes con pólipos mayores de 5 mm y del 99% para pacientes con pólipos mayores de 10 mm. Debido a que la prevalencia de lesiones fue mayor en nuestra cohorte, nosotros obtuvimos VPP más altos

(100% para pacientes con pólipos mayores de 5 mm y 80% para pacientes con pólipos mayores de 10 mm) y VPN más bajos (94% para pacientes con pólipos mayores de 5 mm y 96% para pacientes con pólipos mayores de 10 mm).

Los CP son características importantes de los tests diagnósticos, ya que permiten la extrapolación de los resultados de un test a nuestra población y la comparación entre distintos métodos diagnósticos. En nuestro estudio, el CPP fue infinito y 5000 para pacientes con lesiones mayores de 5 y 10 mm respectivamente. El CPN fue de 0,0034 y 0 para pacientes con pólipos mayores de 5 y mayores de 10 mm, respectivamente. Sin embargo, si incluimos en el análisis los pacientes con pólipos menores de 5 mm el CPP fue de 5 y el CPN de 0,6. Estos resultados indican que en nuestro medio la CTC es una prueba excelente para la detección de pólipos y masas colorrectales mayores de 5 mm<sup>202</sup>, pero que su exactitud disminuye considerablemente para las lesiones menores de este tamaño. Hasta la fecha, ninguno de los estudios publicados había calculado los CP de la CTC.

En este trabajo de Tesis Doctoral calculamos el ABC de la CTC para conocer la capacidad de la prueba para discriminar entre pacientes que tengan o no pólipos o masas colorrectales. Según nuestros resultados, la capacidad de discriminación de la CTC es muy alta para pacientes con pólipos mayores de 5 mm.

## **2. Importancia de las lesiones no detectadas con la CTC.**

En nuestro estudio, la CTC detectó sólo 3 de los 32 pólipos menores o iguales de 5 mm encontrados en la CTC, con una sensibilidad del 9,4%. En el estudio anatomopatológico encontramos que un 40% de estas lesiones correspondían a pólipos hiperplásicos o mucosa normal y el resto a adenomas con displasia leve. Estos resultados son similares a los comunicados por otros investigadores <sup>129, 134, 151, 182, 183, 191, 192, 203</sup>.

La probabilidad de que un pólipo se transforme en cáncer está relacionada directamente con su tamaño, y ésta es menor del 1% para los pólipos menores o iguales de 5 mm<sup>204, 205</sup>. Se estima que el tiempo para que se desarrolle un adenoma avanzado a partir de mucosa normal son 5 años, y otros 5 años para que un adenoma avanzado se transforme en carcinoma<sup>119, 205-207</sup>. En este sentido, desde el Working Group on Virtual Colonoscopy<sup>208</sup>, se ha sugerido que el objetivo de la CTC en el cribado del CCR deben ser los adenomas avanzados, es decir, de tamaño superior a 10 mm de diámetro, con componente vellosos o con displasia de alto grado<sup>119, 209</sup>, y se recomienda que las lesiones observadas en la CTC sean informadas únicamente si miden más de 5 mm<sup>208</sup>. Esta recomendación se basa en la limitada importancia clínica de las lesiones menores o iguales de 5 mm, debido a su crecimiento lento y a que la CTC, al igual que otras técnicas de cribado, tiene baja sensibilidad para detectarlas, por lo que tratar de comunicarlas podría dar lugar a muchos resultados falsos positivos<sup>208</sup>.

Los pólipos entre 6 y 9 mm también suelen ser benignos desde el punto de vista histológico, ya que hasta un 30% de las lesiones de este tamaño no son adenomas según las series publicadas hasta el momento<sup>203, 210, 211</sup>. Además, la mayoría de los adenomas de entre 5 y 10 mm de diámetro no presentan displasia de alto grado en el examen anatomopatológico<sup>212, 213</sup>. Se ha estimado que la probabilidad de que aparezca displasia de alto grado en este grupo de lesiones es del 3% y la de que aparezcan hallazgos histológicos compatibles con carcinoma invasivo es menor del 1%<sup>212, 214</sup>. Además de su histología benigna, el ritmo de crecimiento de estas lesiones es muy lento, por lo que, en pacientes que no tienen factores de riesgo para el desarrollo de CCR podría realizarse seguimiento antes de indicar una CC para polipectomía si sólo presentan una o dos lesiones de este tamaño<sup>118, 130, 208, 213</sup>.

En los estudios publicados en los que se ha hecho seguimiento con CC de pólipos colorrectales, se ha observado que los pólipos entre 5 y 10 mm tienen un crecimiento muy lento e, incluso, se ha evidenciado que en algunos casos estas lesiones pueden regresar<sup>119, 207, 210</sup>.

*ACS, USMSTF y ESGAR* recomiendan realizar una CTC de seguimiento a los tres años en el caso de encontrar dos o menos pólipos de tamaño intermedio, pero recomiendan individualizar en cada caso en función de la edad, comorbilidad, preferencia del paciente y capacidad diagnóstica de la CTC en cada medio<sup>90, 130</sup>.

Los pacientes que tienen tres o más adenomas sincrónicos de entre 5 y 10 mm tienen un riesgo aumentado de presentar adenomas avanzados<sup>210</sup>. La ACS, USMSTF, el *Working Group of Virtual Colonoscopy* y ESGAR recomiendan efectuar una CC para realizar polipectomía en los pacientes que presenten 3 ó más pólipos de entre 5 y 10 mm en la CTC<sup>90, 130, 208</sup>. El seguimiento de estos pacientes debe hacerse en función de los hallazgos anatomopatológicos tras la polipectomía. Si ninguno de los pólipos es un adenoma avanzado, el riesgo de desarrollarlo en 3 años es de aproximadamente del 3%<sup>210</sup>. En este caso, tras la polipectomía, se recomienda seguimiento con CTC en 5 años<sup>90, 130, 208</sup>.

En nuestro estudio todos los pólipos y masas cólicas mayores de 10 mm fueron detectados con la CTC. Un 25% de las lesiones de este tamaño estudiadas por el anatomopatólogo fueron adenomas con displasia leve y un 75% adenomas con displasia de alto grado o adenocarcinomas. El ACS, USMSTF, ESGAR y el *Working Group on Virtual Colonoscopy* recomiendan realizar una colonoscopia en todos los pacientes en los que se detecte un pólipo cólico mayor de 10 mm con la CTC, ya que en estas lesiones se puede encontrar un adenocarcinoma hasta en un 25% de los casos<sup>130, 207, 210, 212</sup>.

### **3. Dosis de radiación efectiva recibida por los pacientes por la realización de la CTC.**

Según la Health Physic Society, el riesgo de cáncer por exposiciones a bajas dosis de radiación (50-100 mSv) es tan baja que podría considerarse inexistente. Aún así, debido a que hay pacientes que a lo largo de su vida se

someten a múltiples exploraciones con radiaciones ionizantes, esta dosis puede llegar a ser suficientemente alta como para ser tomada en cuenta.

Se estima que el riesgo de padecer un cáncer radioinducido en un individuo de 50 años sometido a una radiación de 7 a 13 mSv es del 0,044%. Debido a que la radiosensibilidad disminuye con la edad, este riesgo es la mitad para un paciente de 70 años<sup>90</sup>. En nuestro medio, según los cálculos realizados con motivo de este trabajo de Tesis doctoral, la dosis de radiación recibida por la realización de una CTC fue 6,4 mSv en varones y 7,2 mSv en mujeres, siendo similares a lo publicado por otros autores<sup>140</sup> y similares a la dosis efectiva de radiación recibida por la realización de un enema opaco<sup>141</sup>. A pesar del bajo riesgo de cáncer radioinducido por la realización de una CTC, la *ESGAR* y el *ACR* recomiendan emplear el menor miliamperaje necesario para obtener imágenes con suficiente calidad para el diagnóstico<sup>90, 130</sup>.

#### **4. Comparación de la duración de la CC con la duración de la CTC.**

En este estudio comparamos el tiempo empleado para la realización de la CC y la realización de la CTC. Globalmente, el tiempo empleado para la realización de la CTC (incluidos el tiempo de obtención de las imágenes y el tiempo de interpretación de las mismas por el radiólogo) fue significativamente mayor que el tiempo empleado en la realización de la CC con polipectomía incluida en caso de que fuera necesario. Sin embargo, el tiempo que el endoscopista empleó en la realización de la CC fue significativamente mayor



que el tiempo que intervino el radiólogo durante la CTC, ya que este último sólo interpretó las imágenes, pero no estuvo presente durante la obtención de las mismas.

Desde el punto de vista del paciente ocurre algo similar. A pesar de que la duración global de la CTC es mayor, el paciente sólo estuvo presente durante la obtención de las imágenes, lo que supuso un tiempo significativamente menor que la duración de la CC.

Por tanto, el tiempo empleado por el médico, por el paciente y el tiempo de ocupación de las instalaciones (sala de radiología y sala de endoscopias) ha sido menor con la CTC.

## **5. Preferencia de los pacientes.**

La aceptación de los pacientes constituye un punto clave para el éxito de un programa de cribado. A pesar de la evidencia de que los programas de cribado disminuirían la incidencia y la mortalidad asociadas al CCR, sólo un 20% de la población susceptible participa en ellos.

El 85% de los pacientes que participaron en nuestro estudio manifestaron su preferencia por la CTC en el caso de que tuvieran que repetirse una de las pruebas, tras haberse realizado la CTC y la CC. Esta preferencia por la CTC es más elevada que en otros estudios en los que se ha evaluado este aspecto y creemos que se debe, fundamentalmente, a que las CC se realizaron sin sedación por el diseño del estudio.

En el estudio realizado por Pickhardt *et al* un 68% de los pacientes encontraron menos molesta la CTC que la CC con sedación<sup>131</sup>. Taylor *et al*<sup>215</sup> compararon la satisfacción de los pacientes tras la realización de la CTC, la CC y un enema opaco. En este estudio la CC se realizó con sedación. Los pacientes puntuaron el enema opaco como la prueba más molesta, y mostraron mayor grado de satisfacción por la CC que por la CTC. Los autores de este estudio explican este resultando aludiendo a que, durante la realización de la CC, el paciente mantiene más contacto con el médico, y percibe mayor interés por su parte, mientras que con la CTC percibe que la prueba ha sido realizada “por una máquina”<sup>215</sup>.

Por tanto, aunque los pacientes de nuestro estudio prefirieron ampliamente la CTC, creemos que las respuestas hubieran sido distintas si se hubiera empleado sedación de forma sistemática durante la realización de la misma.

## **6. Correlación del tamaño de las lesiones en la CTC y la CC.**

La CTC no puede darnos información sobre la histología de las lesiones, por lo que las decisiones terapéuticas se van a tomar en función de su tamaño. En este sentido, es fundamental no sólo que la CTC sea capaz de identificar las lesiones, sino que además la medición de las mismas sea precisa.

Uno de los objetivos de este trabajo de Tesis Doctoral fue conocer si existía una buena correlación entre la medida de los pólipos en la CTC y la CC,

tomando como patrón oro la medida del pólipo estimada por el endoscopista, comparando la lesión con la pinza de biopsia abierta. Observamos que no había diferencias estadísticamente significativas entre la media del tamaño de los pólipos en la CC y la media de los mismos pólipos en la CTC. El coeficiente de correlación de Pearson fue del 90%, lo que indica que la medición de los pólipos en la CTC fue altamente precisa.

## **7. Recomendaciones para el uso de la CTC como herramienta de cribado del CCR.**

En la actualidad, la CTC es la prueba recomendada para el estudio del colon en los pacientes en los que no se ha podido terminar la CC, en pacientes que rechazan la realización de la misma y en aquellos en los que, por alguna razón, ésta estaría contraindicada. Además, debido a la evidencia científica acumulada con los últimos trabajos publicados, la CTC ha sido aceptada como herramienta válida para el cribado de CCR<sup>90</sup>.

Diversas sociedades médicas como *ACS*, *USMSTF-CC*, *ACR* y *ESGAR* han publicado sus recomendaciones sobre el manejo de los pólipos y masas colorrectales identificados en la CTC<sup>90, 130</sup>. Los pacientes en los que se hayan identificado uno o más pólipos mayores de 10 mm, o 3 ó más pólipos mayores o iguales de 6 mm, tienen indicación de CC para la realización de polipectomía, por el riesgo de que alguna de estas lesiones tenga características de adenoma avanzado.

En el grupo de pacientes con una o dos lesiones de entre 6 y 9 mm se recomienda seguimiento, realizándose una nueva CTC en tres años; pero sugieren individualizar la decisión en función de distintos factores (edad del paciente, sexo, patologías asociadas, etc.), ya que las lesiones de este tamaño, aunque con poca frecuencia, pueden presentar displasia de alto grado.

En caso de que no se encuentren lesiones de tamaño significativo en la CTC, es decir, mayores de 5 mm, recomiendan repetirla en 5 años<sup>90, 130, 208</sup>.

## **8. Factores que podrían mejorar la exactitud diagnóstica de la CTC.**

### **8.1. Preparación del paciente.**

Se han publicado muchos estudios acerca de cuál es la preparación que deben realizar los pacientes para la CTC para mejorar la sensibilidad de la prueba<sup>128, 182</sup>. En la actualidad los más utilizados son la solución de PEG, la solución de fosfosoda y el citrato de magnesio. La preparación de fosfosoda ha demostrado dejar menor cantidad de restos líquidos en el colon, lo que permitiría al radiólogo una mejor visualización de la superficie cólica<sup>182</sup>. En el diseño de nuestro estudio mantuvimos la limpieza del colon con PEG porque forma parte de la práctica habitual para la realización de la CC, sin embargo se podría incorporar la preparación del colon con fosfosoda para aumentar la sensibilidad en la detección de los pólipos de tamaño intermedio.

## 8.2. Marcaje fecal.

El marcaje fecal consiste en la administración de una solución de bario por vía oral a los pacientes, previo a la realización de la CTC, para que el contraste quede incorporado a las heces y el radiólogo pueda diferenciar así, con mayor facilidad, los restos fecales de pólipos de pequeño tamaño<sup>216</sup>. Se ha demostrado que la administración de 250 ml de esta solución de bario al 2%, después de las comidas, 48 horas antes de la CTC tiñe el 80-100% de los restos fecales aumentando la sensibilidad de la prueba incluso sin la limpieza del colon con catárticos<sup>130, 160, 217-219</sup>. En la actualidad, el marcaje fecal se recomienda por la *ESGAR* para mejorar la capacidad diagnóstica de la CTC<sup>130</sup>.

## 8.3. Distensión del colon mediante insuflación de CO<sub>2</sub>.

En la mayoría de los Servicios de Radiología se realiza la distensión del colon mediante la insuflación de aire ambiente a través de una cánula rectal, ya que es más barato y está más ampliamente disponible. Sin embargo, varios estudios han observado que con el CO<sub>2</sub> se obtiene una mayor distensión del colon porque es mejor tolerado por los pacientes<sup>220, 221</sup>.

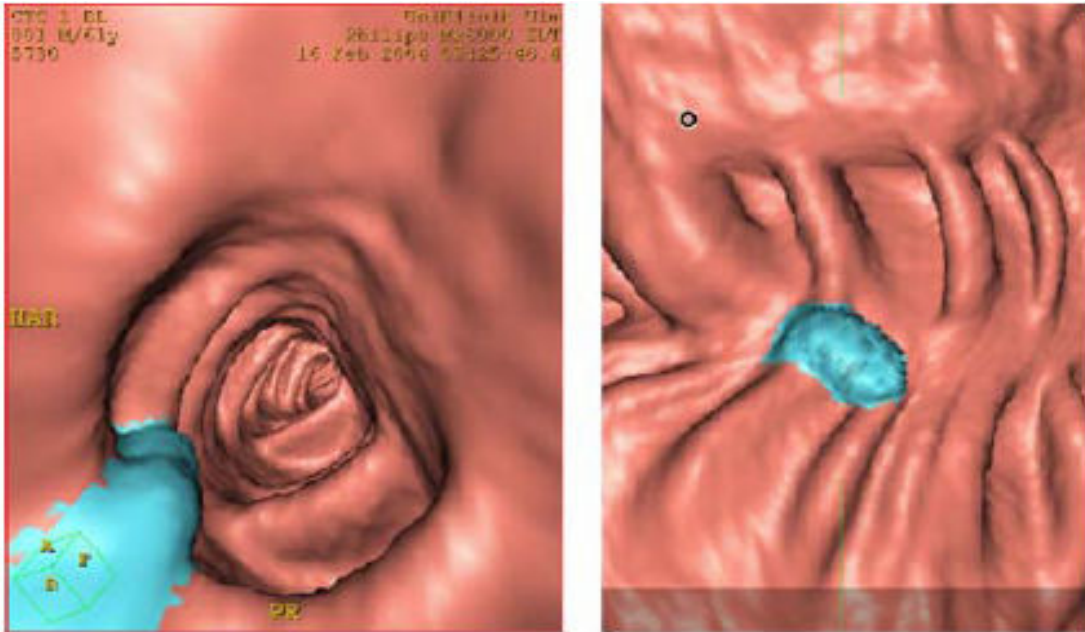
## 8.4. Espasmolíticos.

La *ESGAR* recomienda el empleo rutinario de espasmolíticos como el glucagón para favorecer la distensibilidad del colon y mejorar la tolerancia del paciente a la insuflación con aire o CO<sub>2</sub><sup>130</sup>.

#### 8.5. Utilización de los sistemas de detección asistidos por computador (DAC).

Los sistemas DAC son soportes informáticos que realizan una lectura de las imágenes obtenidas con la CTC y hacen un diagnóstico inicial, marcando las lesiones cólicas sospechosas de ser pólipos (figura 7). Estos sistemas ya se habían empleado en otras pruebas radiológicas, como por ejemplo en las mamografías para cribado de cáncer de mama. Los objetivos iniciales del empleo de estos programas son disminuir el tiempo de interpretación de las imágenes, disminuir la fatiga visual que puede afectar a la sensibilidad de la prueba y disminuir la variabilidad interobservador<sup>222</sup>. Se han hecho diversos estudios empleando DAC con diferentes aproximaciones: como “lector inicial” de las imágenes, como “lector simultáneo” y como “segundo lector”<sup>223-230</sup>. Hasta el momento la estrategia que parece aumentar la sensibilidad de la CTC es el empleo del DAC como “segundo lector”, ya que así el radiólogo puede revisar las alteraciones que le indique el programa informático para confirmar si se trata o no de verdaderas lesiones<sup>231</sup>.

**Figura 7. Reconstrucción en 3D de una CTC con una imagen sospechosa de pólipo marcada por el sistema DAC (azul).**



## **VI. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La sensibilidad de la CTC fue excelente (100%) para la detección de pólipos y masas colorrectales con un tamaño mayor de 10 mm, moderada para la detección de pólipos entre 5 y 10 mm y muy baja para los pólipos menores de 5 mm de diámetro.
2. La CTC mostró una sensibilidad del 100% para la detección de pacientes con pólipos o masas colorrectales mayores de 10 mm, siendo moderada para pacientes con pólipos entre 5 y 10 mm y baja para pacientes con pólipos menores o iguales de 5 mm.
3. La especificidad de la CTC fue cercana al 100% para la detección de pólipos y pacientes con pólipos, con independencia del tamaño de los mismos.
4. La dosis efectiva de radiación de los pacientes que se sometieron a la CTC fue de 6,4 mSv en el caso de los varones y de 7,2 mSv en mujeres, siendo similar a la dosis efectiva de radiación recibida por la realización de un enema opaco.
5. La duración global de la CTC fue significativamente mayor que la de la CC, pero el tiempo empleado por los médicos y por los pacientes y el tiempo de ocupación de las instalaciones fueron menores en la CTC.
6. Existió una excelente correlación en las mediciones del tamaño de los pólipos con la CC y la CTC.
7. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio mostró preferencia por la CTC frente a la CC, en caso de que tuviera que realizarse una de estas pruebas en el futuro. No obstante, el hecho de que no se haya empleado sedación en la realización de la CC puede haber influido de forma negativa en la aceptación de ésta por los pacientes.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64, 31.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001: 4-66.
4. Coleman MP, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993: 1-806.
5. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1276-1299.
6. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85: 1670-1676.
7. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* 1998; 83: 2408-2418.
8. Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, Sparen P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 145-152.
9. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 658-660.
10. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 558-562.
11. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, Lerner E, Modlin IM. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990; 66: 2442-2449.
12. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-662.
13. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46: 371-379.
14. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-1549.
15. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 372-388.
16. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 373-384.
17. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, Robertson M, Burt RW, Leppert M, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet* 1998; 20: 385-388.
18. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17: 79-83.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-87.
20. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-1233.

21. Greenstein AJ. Cancer in inflammatory bowel disease. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 227-240.
22. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590-1592.
23. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 307-314.
24. Ragozzino M, Melton LJ, 3rd, Chu CP, Palumbo PJ. Subsequent cancer risk in the incidence cohort of Rochester, Minnesota, residents with diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1982; 35: 13-19.
25. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1007-1010.
26. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 542-547.
27. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001; 84: 417-422.
28. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama* 2005; 293: 194-202.
29. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109-3120.
30. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 51-58.
31. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990; 45: 372-375.
32. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130-141.
33. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1017-1020.
34. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 160-169.
35. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, Potter JD, Samowitz W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 41-46.
36. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 59-68.
37. Gapstur SM, Potter JD, Folsom AR. Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 50-57.
38. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-1714.
39. Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52: 861-867.

40. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1038-1043.
41. Ye W, Romelsjo A, Augustsson K, Adami HO, Nyren O. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *Br J Cancer* 2003; 88: 1044-1046.
42. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-613.
43. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1888-1896.
44. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer* 2004; 100: 288-293.
45. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69: 414-416.
46. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819-824.
47. Kim DJ, Shin DH, Ahn B, Kang JS, Nam KT, Park CB, et al. Chemoprevention of colon cancer by Korean food plant components. *Mutat Res* 2003; 523-524: 99-107.
48. Terry MB, Neugut AI, Mansukhani M, Wayne J, Harpaz N, Hibshoosh H. Tobacco, alcohol, and p53 overexpression in early colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2003; 3: 29.
49. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 4-16.
50. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491-1495.
51. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496-1501.
52. Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003430.
53. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000; 130: 129-132.
54. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-614.
55. Buring JE, Lee IM, Hennekens CH. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. A promising hypothesis but not yet proven. *Cancer* 1994; 74: 1837-1839.
56. Heath CW, Jr., Thun MJ, Greenberg ER, Levin B, Marnett LJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and human cancer. Report of an interdisciplinary research workshop. *Cancer* 1994; 74: 2885-2888.
57. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; 84: 575-578.
58. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57: 1866-1870.

59. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
60. Smith LA, Masood S, Jagadish B, Saffos RO, Rhatigan RM, Stephenson SE, Jr. A modification of the Dukes' classification of carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1978; 44: 94-97.
61. Greene FL, Sobin LH. The TNM system: our language for cancer care. *J Surg Oncol* 2002; 80: 119-120.
62. Taylor AJ, Youker JE. Imaging in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18: 99-110.
63. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20: 419-430.
64. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9: 78-84.
65. Isbister WH, al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41: 232-234.
66. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 741-756.
67. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 759-767; discussion 767-770.
68. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37: 862-869.
69. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 319-323.
70. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327.
71. Palmqvist R, Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, et al. Plasma insulin, IGF-binding proteins-1 and -2 and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Int J Cancer* 2003; 107: 89-93.
72. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-1425.
73. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-2270.
74. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130: 1872-1885.
75. Conte CC, Welch JP, Tennant R, Forouhar F, Lundy J, Bloom GP. Management of endoscopically removed malignant colon polyps. *J Surg Oncol* 1987; 36: 116-121.
76. Wilcox GM, Anderson PB, Colacchio TA. Early invasive carcinoma in colonic polyps. A review of the literature with emphasis on the assessment of the risk of metastasis. *Cancer* 1986; 57: 160-171.

77. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 719-725.
78. Chiappa A, Zbar A, Biella F, Staudacher C. One-stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of the left colon for cancer. *Am Surg* 2000; 66: 619-622.
79. 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.
80. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 811-822.
81. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-560.
82. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005; 142: 81-85.
83. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334: 155-159.
84. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462-1470.
85. Adams EC, Layman KM. Immunochemical confirmation of gastrointestinal bleeding. *Ann Clin Lab Sci* 1974; 4: 343-349.
86. Caligiore P, Macrae FA, St John DJ, Rayner LJ, Legge JW. Peroxidase levels in food: relevance to colorectal cancer screening. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1487-1489.
87. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422-428.
88. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
89. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-441.
90. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
91. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992; 256: 102-105.
92. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119: 1219-1227.
93. Ahlquist DA. Molecular stool screening for colorectal cancer. Using DNA markers may be beneficial, but large scale evaluation is needed. *BMJ* 2000; 321: 254-255.

94. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 377-383.
95. Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, Gage R, Orr T, Shuber AP, et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 47-53.
96. Brand RE, Ross ME, Shuber AP. Reproducibility of a multitarget stool-based DNA assay for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1338-1341.
97. Syngal S, Stoffel E, Chung D, Willett C, Schoetz D, Schroy P, et al. Detection of stool DNA mutations before and after treatment of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 106: 277-283.
98. Whitney D, Skoletsky J, Moore K, Boynton K, Kann L, Brand R, et al. Enhanced retrieval of DNA from human fecal samples results in improved performance of colorectal cancer screening test. *J Mol Diagn* 2004; 6: 386-395.
99. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750.
100. Atkin WS, Cuzick J, Northover JM, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-740.
101. Atkin WS. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 219-223.
102. Lemmel GT, Haseman JH, Rex DK, Rahmani E. Neoplasia distal to the splenic flexure in patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 109-111.
103. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-174.
104. Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Prevalence of polyps greater than 9 mm in a consortium of diverse clinical practice settings in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 798-805.
105. Lewis PR, Dixon AJ, Newberry GL. Survival of patients with colorectal cancer detected by a community screening program. *Med J Aust* 2000; 172: 516-518.
106. Schroy PC, 3rd, Geller AC, Crosier Wood M, Page M, Sutherland L, Holm LJ, et al. Utilization of colorectal cancer screening tests: a 1997 survey of Massachusetts internists. *Prev Med* 2001; 33: 381-391.
107. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997; 84: 1274-1276.
108. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 73-78.
109. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; 317: 182-185.
110. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-1772.
111. Glick S. Double-contrast barium enema for colorectal cancer screening: a review of the issues and a comparison with other screening alternatives. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1529-1537.



112. Labianca R, Beretta GD, Mosconi S, Milesi L, Pessi MA. Colorectal cancer: screening. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 2: ii127-132.
113. Rex DK, Lieberman D. ACG colorectal cancer prevention action plan: update on CT-colonography. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1410-1413.
114. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: clinical applications. *JAMA* 2003; 289: 1297-1302.
115. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-168.
116. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-815.
117. Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S, Imanishi K, Otani T, Nakanishi K, et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer* 1990; 46: 159-164.
118. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.
119. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-906.
120. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904-910.
121. Rex DK. Colon tumors and colonoscopy. *Endoscopy* 2000; 32: 874-883.
122. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.
123. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003; 138: 560-570.
124. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002; 51 Suppl 5: V17-20.
125. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
126. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82: 1632-1637.
127. Vining DJ, Bechthold RE, Scharling ES, Grishaw EK, Shifrin RY. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 104-110.
128. Macari M, Lavelle M, Pedrosa I, Milano A, Dicker M, Megibow AJ, et al. Effect of different bowel preparations on residual fluid at CT colonography. *Radiology* 2001; 218: 274-277.
129. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Lui YW, Laks S, Milano A, et al. Significance of missed polyps at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 127-134.
130. Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17: 575-579.

131. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-2200.
132. Oto A, Gelebek V, Oguz BS, Sivri B, Deger A, Akhan O, et al. CT attenuation of colorectal polypoid lesions: evaluation of contrast enhancement in CT colonography. *Eur Radiol* 2003; 13: 1657-1663.
133. Macari M, Bini EJ. CT colonography: where have we been and where are we going? *Radiology* 2005; 237: 819-833.
134. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE, et al. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000; 216: 704-711.
135. Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME, Powell KA. Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1357-1362.
136. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Piacentini F, Passariello R. Feasibility of ultra-low-dose multislice CT colonography for the detection of colorectal lesions: preliminary experience. *Eur Radiol* 2003; 13: 1297-1302.
137. van Gelder RE, Venema HW, Serlie IW, Nio CY, Determann RM, Tipker CA, et al. CT colonography at different radiation dose levels: feasibility of dose reduction. *Radiology* 2002; 224: 25-33.
138. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 41-48.
139. Beck JW, Dunn WL, O'Foghludha F. A Monte Carlo model for absorbed dose calculations in computed tomography. *Med Phys* 1983; 10: 314-320.
140. Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D, et al. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 2002; 224: 383-392.
141. Johnson CD, Dachman AH. CT colonography: the next colon screening examination? *Radiology* 2000; 216: 331-341.
142. Fletcher JG, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, Reed JE, Hara AK. CT colonography: potential pitfalls and problem-solving techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1271-1278.
143. Macari M. Virtual colonoscopy: clinical results. *Semin Ultrasound CT MR* 2001; 22: 432-442.
144. Yee J, Kumar NN, Hung RK, Akerkar GA, Kumar PR, Wall SD. Comparison of supine and prone scanning separately and in combination at CT colonography. *Radiology* 2003; 226: 653-661.
145. Beaulieu CF, Jeffrey RB, Jr., Karadi C, Paik DS, Napel S. Display modes for CT colonography. Part II. Blinded comparison of axial CT and virtual endoscopic and panoramic endoscopic volume-rendered studies. *Radiology* 1999; 212: 203-212.
146. Hoppe H, Quattropiani C, Spreng A, Mattich J, Netzer P, Dinkel HP. Virtual colon dissection with CT colonography compared with axial interpretation and conventional colonoscopy: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1151-1158.
147. Gluecker TM, Johnson CD, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Vanness DJ, et al. Extracolonic findings at CT colonography: evaluation of prevalence and cost in a screening population. *Gastroenterology* 2003; 124: 911-916.
148. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology* 2000; 215: 353-357.

149. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 561-564.
150. Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 913-918.
151. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, 3rd, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999; 341: 1496-1503.
152. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-311.
153. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207-1217.
154. Castells A. Prevention of colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 69-75.
155. Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, Vernon SW. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 389-394.
156. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 90-104.
157. Kim YS, Kim N, Kim SH, Park MJ, Lim SH, Yim JY, et al. The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-row multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in an asymptomatic population in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 791-798.
158. Ozsunar Y, Coskun G, Delibas N, Uz B, Yukselen V. Diagnostic accuracy and tolerability of contrast enhanced CT colonoscopy in symptomatic patients with increased risk for colorectal cancer. *Eur J Radiol* 2008; 32: 497-503.
159. Roberts-Thomson IC, Tucker GR, Hewett PJ, Cheung P, Sebben RA, Khoo EE, et al. Single-center study comparing computed tomography colonography with conventional colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 469-473.
160. Yun JY, Ro HJ, Park JB, Choi JB, Chung JE, Kim YJ, et al. Diagnostic performance of CT colonography for the detection of colorectal polyps. *Korean J Radiol* 2007; 8: 484-491.
161. Chaparro Sanchez M, del Campo Val L, Mate Jimenez J, Cantero Perona J, Barbosa A, Olivares D, et al. Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 375-380.
162. MacCarty RL, Johnson CD, Fletcher JG, Wilson LA. Occult colorectal polyps on CT colonography: implications for surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1380-1383.
163. Haykir R, Karakose S, Karabacakoglu A, Sahin M, Kayacetin E. Three-dimensional MR and axial CT colonography versus conventional colonoscopy for detection of colon pathologies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2345-2350.
164. Chung DJ, Huh KC, Choi WJ, Kim JK. CT colonography using 16-MDCT in the evaluation of colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 98-103.
165. Abdel Razek AA, Abu Zeid MM, Bilal M, Abdel Wahab NM. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1698-1702.

166. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *Jama* 2004; 291: 1713-1719.
167. Van Gelder R E YNC, Florie J, Bartelsman JF, Snel P. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 41-48.
168. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, et al. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology* 2004; 230: 629-636.
169. Cohnen M, Vogt C, Beck A, Andersen K, Heinen W, vom Dahl S, et al. Feasibility of MDCT Colonography in ultra-low-dose technique in the detection of colorectal lesions: comparison with high-resolution video colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1355-1359.
170. Piñol V PM, Castells A, Bellot P, Carrión JA, Martín M, Caballería J, Ayuso C, Bordas JM, Piqué JM. Utilidad de la colonografía por tomografía computarizada en la detección de pólipos colorrectales. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 41-44.
171. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Brink JA, Mangiapane F, Trenna S, et al. Detection of colorectal lesions: lower-dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy. *Radiology* 2003; 229: 775-781.
172. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Ilstrup DM, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 311-319.
173. Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ, Espeland MA, Phillips K, Han JP, et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 304-310.
174. Taylor SA, Halligan S, Saunders BP, Morley S, Riesewyk C, Atkin W, et al. Use of multidetector-row CT colonography for detection of colorectal neoplasia in patients referred via the Department of Health "2-Week-wait" initiative. *Clin Radiol* 2003; 58: 855-861.
175. Ginnerup Pedersen B, Christiansen TE, Bjerregaard NC, Ljungmann K, Laurberg S. Colonoscopy and multidetector-array computed-tomographic colonography: detection rates and feasibility. *Endoscopy* 2003; 35: 736-742.
176. Munikrishnan V, Gillams AR, Lees WR, Vaizey CJ, Boulos PB. Prospective study comparing multislice CT colonography with colonoscopy in the detection of colorectal cancer and polyps. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1384-1390.
177. Laghi A, Iannaccone R, Trenna S, Mangiapane F, Sinibaldi G, Piacentini F, et al. Multislice spiral CT colonography in the evaluation of colorectal neoplasms. *Radiol Med (Torino)* 2002; 104: 394-403.
178. Gluecker TM, Fletcher JG. CT colonography (virtual colonoscopy) for the detection of colorectal polyps and neoplasms. current status and future developments. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2070-2078.
179. Lefere PA, Gryspeerdt SS, Dewyspelaere J, Baekelandt M, Van Holsbeeck BG. Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: initial results polyp detection and patient acceptance. *Radiology* 2002; 224: 393-403.
180. McFarland EG, Pilgram TK, Brink JA, McDermott RA, Santillan CV, Brady PW, et al. CT colonography: multiobserver diagnostic performance. *Radiology* 2002; 225: 380-390.

181. Wong BC, Wong WM, Chan JK, Lai KC, Hu WH, Chan CK, et al. Virtual colonoscopy for the detection of colorectal polyps and cancers in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1323-1327.
182. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 2001; 219: 685-692.
183. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single- versus multi-detector row imaging. *Radiology* 2001; 219: 461-465.
184. Spinzi G, Belloni G, Martegani A, Sangiovanni A, Del Favero C, Minoli G. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 394-400.
185. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, McGee JB, Bleday R, Kruskal JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 303-311.
186. Mendelson RM, Foster NM, Edwards JT, Wood CJ, Rosenberg MS, Forbes GM. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy: a developing technology. *Med J Aust* 2000; 173: 472-475.
187. Macari M, Milano A, Lavelle M, Berman P, Megibow AJ. Comparison of time-efficient CT colonography with two- and three-dimensional colonic evaluation for detecting colorectal polyps. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1543-1549.
188. Morrin MM, Farrell RJ, Kruskal JB, Reynolds K, McGee JB, Raptopoulos V. Utility of intravenously administered contrast material at CT colonography. *Radiology* 2000; 217: 765-771.
189. Kay CL, Kulling D, Hawes RH, Young JW, Cotton PB. Virtual endoscopy--comparison with colonoscopy in the detection of space-occupying lesions of the colon. *Endoscopy* 2000; 32: 226-232.
190. Miao YM, Amin Z, Healy J, Burn P, Murugan N, Westaby D, et al. A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000; 47: 832-837.
191. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 309-313.
192. Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM, Samara Y, Hoffmann KR, Rubin DT, et al. CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 989-995.
193. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, Nunes DP, Ferrucci JT. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1237-1242.
194. Hara AK, Johnson CD, Reed JE. Colorectal lesions: evaluation with CT colography. *Radiographics* 1997; 17: 1157-1167; discussion 1167-1158.
195. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 1593-1598.
196. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237: 893-904.
197. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142: 635-650.

198. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007; 120: 203-210.
199. Chaparro M, Gisbert JP, del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography (CTC) for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; (en prensa).
200. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
201. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1403-1412.
202. Jaeschke R GG, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *Jama* 1994; 271: 703-707.
203. Rex DK, Overhiser AJ, Chen SC, Cummings OW, Ulbright TM. Estimation of impact of American College of Radiology recommendations on CT colonography reporting for resection of high-risk adenoma findings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 149-153.
204. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23: 835-842.
205. Koretz RL. Malignant polyps: are they sheep in wolves' clothing? *Ann Intern Med* 1993; 118: 63-68.
206. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986; 38: 173-176.
207. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93: 1009-1013.
208. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005; 236: 3-9.
209. van Dam J, Cotton P, Johnson CD, McFarland BG, Pineau BC, Provenzale D, et al. AGA future trends report: CT colonography. *Gastroenterology* 2004; 127: 970-984.
210. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-3063.
211. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Schindler WR. Nonadenomatous polyps at CT colonography: prevalence, size distribution, and detection rates. *Radiology* 2004; 232: 784-790.
212. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.
213. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 13-18.
214. Bond JH. Clinical relevance of the small colorectal polyp. *Endoscopy* 2001; 33: 454-457.
215. Taylor SA, Halligan S, Saunders BP, Bassett P, Vance M, Bartram CI. Acceptance by patients of multidetector CT colonography compared with barium enema examinations, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 913-921.
216. Blachar A, Sosna J. CT colonography (virtual colonoscopy): technique, indications and performance. *Digestion* 2007; 76: 34-41.

217. Callstrom MR, Johnson CD, Fletcher JG, Reed JE, Ahlquist DA, Harmsen WS, et al. CT colonography without cathartic preparation: feasibility study. *Radiology* 2001; 219: 693-698.
218. Lee SS, Park SH, Choi EK, Kim SY, Kim MJ, Lee KH, et al. Colorectal polyps on portal phase contrast-enhanced CT colonography: lesion attenuation and distinction from tagged feces. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 35-40.
219. Johnson KT, Carston MJ, Wentz RJ, Manduca A, Anderson SM, Johnson CD. Development of a cathartic-free colorectal cancer screening test using virtual colonoscopy: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 29-36.
220. Shinnars TJ, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Jones DA, Olsen CH. Patient-controlled room air insufflation versus automated carbon dioxide delivery for CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1491-1496.
221. Burling D, Taylor SA, Halligan S, Gartner L, Paliwalla M, Peiris C, et al. Automated insufflation of carbon dioxide for MDCT colonography: distension and patient experience compared with manual insufflation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 96-103.
222. Johnson KT, Fletcher JG, Johnson CD. Computer-aided detection (CAD) using 360 degree virtual dissection: can CAD in a first reviewer paradigm be a reliable substitute for primary 2D or 3D search? *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 172-176.
223. Jerebko AK, Summers RM, Malley JD, Franaszek M, Johnson CD. Computer-assisted detection of colonic polyps with CT colonography using neural networks and binary classification trees. *Med Phys* 2003; 30: 52-60.
224. Luboldt W, Tryon C, Kroll M, Toussaint TL, Holzer K, Hoepffner N, et al. Automated mass detection in contrast-enhanced CT colonography: an approach based on contrast and volume. *Eur Radiol* 2005; 15: 247-253.
225. Summers RM, Jerebko AK, Franaszek M, Malley JD, Johnson CD. Colonic polyps: complementary role of computer-aided detection in CT colonography. *Radiology* 2002; 225: 391-399.
226. Taylor SA, Halligan S, Slater A, Goh V, Burling DN, Roddie ME, et al. Polyp detection with CT colonography: primary 3D endoluminal analysis versus primary 2D transverse analysis with computer-assisted reader software. *Radiology* 2006; 239: 759-767.
227. Taylor SA, Halligan S, Burling D, Roddie ME, Honeyfield L, McQuillan J, et al. Computer-assisted reader software versus expert reviewers for polyp detection on CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 696-702.
228. Kiss G, Van Cleynenbreugel J, Thomeer M, Suetens P, Marchal G. Computer-aided diagnosis in virtual colonography via combination of surface normal and sphere fitting methods. *Eur Radiol* 2002; 12: 77-81.
229. Graser A, Kolligs FT, Mang T, Schaefer C, Geisbusch S, Reiser MF, et al. Computer-aided detection in CT colonography: initial clinical experience using a prototype system. *Eur Radiol* 2007; 17: 2608-2615.
230. Mang T, Peloschek P, Plank C, Maier A, Graser A, Weber M, et al. Effect of computer-aided detection as a second reader in multidetector-row CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17: 2598-2607.
231. Taylor SA, Burling D, Roddie M, Honeyfield L, McQuillan J, Bassett P, et al. Computer-aided detection for CT colonography: incremental benefit of observer training. *Br J Radiol* 2008; 81: 180-186.

## **VIII. ANEXOS**



## 1. PUBLICACIONES

1. M Chaparro, F de la Morena. Imagen endoscópica del mes. Cáncer de colon. Revista de la ACAD 2006; 22:65-66.
2. M Chaparro, L del Campo, JP Gisbert. Imagen comentada de colonoscopia virtual. Atlas virtual de Salvat: [www.patologiadiestiva](http://www.patologiadiestiva.com) .com.
3. M Chaparro, L del Campo, J Maté, J Cantero, A Barbosa, D Olivares, S Khorrami, R Moreno-Otero, J P Gisbert. Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. Gastroenterol Hepatol 2007;30:375-80.
4. M Chaparro, Javier P Gisbert, Lourdes del Campo, José Cantero, José Maté Accuracy of computed tomographic colonography (CTC) for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. Digestion (en prensa).

## 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. M Chaparro, J Maté, J Cantero, L del Campo, A Barbosa, D Olivares, S Khorrami, JP Gisbert. "Validación de colonoscopia virtual frente al colonoscopia convencional para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales". VIII Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología. Marzo de 2005. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(3):188. Seleccionado para discusión oral como uno de los 10 mejores pósters del Congreso.
2. M Chaparro, J Maté, J Cantero, L del Campo, A Barbosa, D Olivares, S Khorrami, JP Gisbert "Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps". 16rd World Congress Internacional Association of Surgeons and Gastroenterologists. Madrid 2006. *Hepato-Gastroenterology* 2006; 53.
3. M Chaparro, J Maté, J Cantero, L del Campo, A Barbosa, D Olivares, S Khorrami, JP Gisbert. "Validación de colonoscopia virtual frente al colonoscopia convencional para el diagnóstico de pólipos y masas colorrectales" IX Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología. Marzo de 2006. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(3):168.
4. M Chaparro, JP Gisbert. Accuracy of computed tomographic colonography (CTC) for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl.2): M1057.

5. M Chaparro, JP Gisbert. "Exactitud diagnóstica de la colonoscopia virtual para el diagnóstico de pólipos y tumores colorrectales: revisión sistemática y meta-análisis". IX Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología. Marzo de 2007. Gastroenterol Hepatol 2007;30(3):174.
6. M Chaparro, JP Gisbert. "Diagnostic precision of computed tomographic colonography (CTC) for the detection of polyps and colorectal tumors". 15<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week. Octubre de 2007. Gut 2007; 39: 386.