



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estimació del risc de neoplàsia colorectal avançada a partir de la quantificació de l'hemoglobina fecal en el cribratge del càncer de còlon i recte

Josep Maria Augé Fradera

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

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

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



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Tesi Doctoral

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

**ESTIMACIÓ DEL RISC DE NEOPLÀSIA COLORECTAL AVANÇADA A PARTIR DE LA
QUANTIFICACIÓ DE L'HEMOGLOBINA FECAL EN EL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE
CÒLON I RECTE.**

Tesi presentada per

Josep Maria Augé Fradera

Per a optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona

Directors de Tesi:

Dr. Antoni Castells Garangou

Dr. Rafael Molina Porto

Ensenyament: Medicina i Recerca Translacional

Departaments de Medicina i Biomedicina

Línia de recerca: Fetge, sistema digestiu i metabolisme

Servei de Bioquímica i Genètica Molecular

Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) - Hospital Clínic de Barcelona

Grup de recerca en Oncologia Gastrointestinal i Pancreàtica

Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

“We are still standing on the bank of the river, rescuing people who are drowning. We have not gone to the head of the river to keep them from falling in. That is the 21st century task.”

Gloria Steinem, 2002

Índex

Informe dels directors de Tesi	VII
Abreviatures.....	IX
1. Introducció	1
1.1 Preàmbul	3
1.2 Medicina preventiva i epidemiologia.....	4
1.2.1 Les etapes de la prevenció	4
1.2.2 Epidemiologia del càncer de còlon i recte	9
1.2.3 El càncer de còlon i recte a Catalunya.....	14
1.3 Fisiopatologia del càncer de còlon i recte.....	16
1.3.1 Factors de risc, etiologia i patogènia del càncer de còlon i recte	16
1.3.2 Història natural del càncer de còlon i recte	19
1.4 El sagnat en el tub digestiu	23
1.4.1 Causes de sagnat en el tub digestiu	23
1.4.2 Metabolisme de l'hemoglobina en el tub digestiu	24
1.4.3 Mètodes per a la detecció del sagnat en el tub digestiu	25
1.5 La prova immunoquímica d'hemoglobina en femta.....	29
1.5.1 Definició i aspectes generals	29
1.5.2 Característiques tècniques.....	31
1.6 Aspectes organitzatius de la prevenció del càncer de còlon i recte	34
1.6.1 Situació i tipus de programes de detecció precoç del càncer de còlon i recte ...	34
1.6.2 Situació dels programes a l'estat espanyol.....	38
1.6.3 Situació dels programes a Catalunya	40
1.6.4 El programa de Barcelona com un exemple organitzatiu	42
1.6.5 Gestió dels recursos i organització de les llistes d'espera	45
2. Hipòtesi i objectius.....	49
2.1 Hipòtesi	51
2.2 Objectius	52
3. Resultats.....	53
Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program.	55
Clinical utility of one versus two faecal immunochemical test samples in the detection of advanced colorectal neoplasia in symptomatic patients.....	67
4. Discussió.....	77
5. Conclusions.....	87
Bibliografia.....	91
Agraïments.....	103

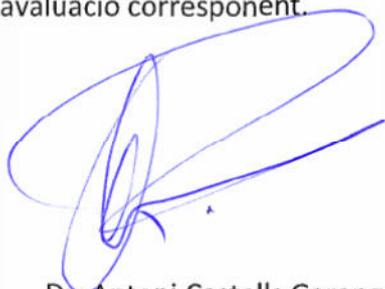
Informe dels directors de Tesi

Barcelona, 5 de març de 2017

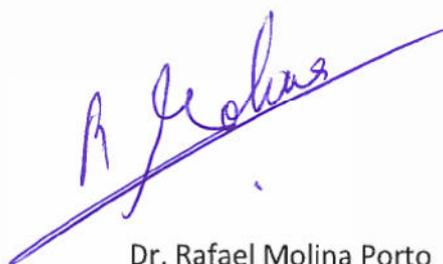
El Dr. Antoni Castells Garangou, Cap del Grup de Recerca "Oncologia gastrointestinal i pancreàtica" de l'IDIBAPS i co-coordinador del Programa de Detecció Precoç del Càncer de Còlon i Recte de Barcelona, i el Dr. Rafael Molina Porto, Consultor Sènior del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi doctoral ESTIMACIÓ DEL RISC DE NEOPLÀSIA COLORECTAL AVANÇADA A PARTIR DE LA QUANTIFICACIÓ DE L'HEMOGLOBINA FECAL EN EL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE CÒLON I RECTE, presentada per Josep Maria Augé Fradera per a optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona s'ha realitzat sota la nostra direcció i compleix tots els requisits necessaris per ser defensada davant el Tribunal d'avaluació corresponent.



Dr. Antoni Castells Garangou



Dr. Rafael Molina Porto

Abreviatures

AA	Adenoma avançat
AAR	Adenoma d'alt risc
ABR	Adenoma de baix risc
ABS	Àrea bàsica de salut
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AIS	Àrea integral de salut
ANA	Adenoma no avançat
ASGE	<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
CCR	Càncer de còlon i recte
ELISA	Assaig per immunoabsorció lligat a enzims
EPAGE	<i>European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy</i>
FIT	Prova immunoquímica d'hemoglobina en femta
IARC	Agència Internacional per la Investigació del Càncer
IC	Interval de confiança
MSI	Inestabilitat en els microsatèl·lits
NCRA	Neoplàsia colorectal avançada
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Oportunitat relativa (<i>odds ratio</i>)
PDP	Programa de detecció precoç
PDPCCR	Programa de detecció precoç del càncer de còlon i recte
RCA	Registre central d'assegurats
RIQ	Rang interquartílic
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TGFb	Factor de creixement transformant beta
TWW	Two Week Wait
VPN	Valor predictiu negatiu
VPP	Valor predictiu positiu
WEO	<i>World Endoscopy Organization</i>

1. Introducció

1.1 Preàmbul

En les darreres dècades la població dels països més desenvolupats ha experimentat una millora important del benestar i de la salut en particular.

A Catalunya, l'esperança de vida en néixer ha passat de 77 anys l'any 1983 (80 anys en dones i 74 anys en homes) a 83 anys l'any 2014 (86 anys en dones i 80 en homes) (1).

Diferents causes, des d'ambientals, passant pels canvis en estils de vida i millores en els tractaments, fins a accions en política sanitària han contribuït a millorar la qualitat de vida de la seva població.

Paradoxalment, tot i aquests avenços i millores en la salut, no ha disminuït l'exigència de serveis sanitaris i la necessitat de professionals de la salut, i situacions que anteriorment no es consideraven problemes de salut i per les que generalment la població no consultava als professionals han passat a ser-ho, com els efectes naturals de l'envelliment, el sobrepès i la infertilitat, només per citar-ne uns quants.

També, en aquestes darreres dècades, els descobriments mèdics han estat espectaculars, generant nous reptes i noves inquietuds. En primer lloc, s'ha observat una creixent preocupació per les iniquitats, doncs no tothom es beneficia de la mateixa manera d'aquests avenços. En segon lloc, les millores en el tractament han obligat a plantejar com fer front a la despesa que suposen i a avaluar les fonts de finançament d'un sistema sanitari que hauria de ser universal. En tercer lloc i relacionat amb el finançament, es planteja un problema entre ètic i filosòfic de com i on invertir els escassos recursos dels què generalment es disposa. Quines patologies cal considerar prioritàries? Com invertir en polítiques de prevenció? De quina manera fomentar

hàbits i estils de vida adequats que, a la llarga, ajudaran a millorar la salut de la població? Com preparar als professionals sanitaris del futur?

1.2 Medicina preventiva i epidemiologia

1.2.1 Les etapes de la prevenció

La revolució en el pensament científic esdevinguda en el segle XIX i prenent com a màxims representants les figures de Louis Pasteur i Robert Koch, va fer que la idea de malaltia com un estat es deixés enrere i es passés a entendre-la com un procés evolutiu, passant per etapes diferent al llarg del temps podent intervenir en qualsevol d'elles en qualsevol moment.

Aquest procés s'inicia quan un individu entra en contacte amb un patogen o s'exposa a un agent que ocasiona o facilita l'aparició de la malaltia. A aquesta primera etapa la segueix la que pròpiament es coneix com a inici biològic de la malaltia, per a continuació aparèixer els primers símptomes, moment on habitualment es realitza el diagnòstic i s'inicia el tractament. A partir d'aquest punt la malaltia pot ser curada o, contràriament, evolucionar de forma insatisfactòria, presentant-se de nou símptomes i apareixent un deteriorament de les funcions que pot conduir fins i tot a la mort del pacient o convertint-la en un procés crònic. La duració d'aquestes etapes pot variar en funció de les malalties, podent aparèixer els símptomes pocs segons després de l'exposició, com és el cas de l'anafilaxi, o trigar anys com passa en alguns càncers.

Aquesta visió de la malaltia com un continu des de l'exposició als agents causals fins a la seva evolució o resolució, i entendre les característiques de la seva història natural,

ha permès als professionals de la salut identificar oportunitats de prevenció i de control, anticipant-se als esdeveniments (2).

Idealment les accions preventives haurien d'evitar que la població entrés en contacte amb els agents causants de la malaltia, per aquest motiu els programes de prevenció van dirigits habitualment a població sana. A l'hora de dissenyar aquests programes, és necessari, doncs, conèixer com es distribueix a la població la condició objecte d'estudi i identificar de forma precoç els casos que podrien aparèixer en un futur.

La metàfora del salubrista John Murray Last, en que compara la malaltia amb un iceberg (3), il·lustra de forma clara que la morbiditat i la mortalitat coneguda de les malalties representen tan sols la punta visible del bloc de gel, i que submergida s'hi troba una enorme massa que inclou les malalties no registrades i no diagnosticades, juntament amb tota la població vulnerable i exposada al risc. Això significa que per cada pacient visitat per un metge, existeixen diversos individus a la comunitat en un estat pre-clínic, i molts més encara estarien exposats a múltiples factors de risc i, per tant, podrien acabar desenvolupant la malaltia. El coneixement d'aquests fets ha conduït a que s'establissin diferents etapes en la prevenció de les malalties, i com s'ha comentat quan es feia referència a la història natural de la malaltia, amb la possibilitat d'intervenir-hi en qualsevol d'elles (Figura 1), i com objectiu final prevenir la progressió a etapes posteriors.

Aquestes etapes han estat definides de la següent manera:

Prevenció primordial, coneguda també com a promoció de la salut, on s'inclouen aquelles intervencions dirigides a minimitzar els danys a la salut que es podrien donar

en un futur. Consisteixen en evitar o reduir factors de tipus ambiental, econòmic, de comportament o culturals que se sap incrementen el risc emmalaltir (4). Aquest tipus de prevenció està dirigida a actuar sobretot en els *determinants de salut*, definits per Dahlgren i Whitehead l'any 1992 i, en menor mesura, a l'exposició personal a factors de risc que és el objectiu final de la prevenció primària (5).

Prevenció primària, el seu objectiu és prevenir l'aparició d'una malaltia en concret, reduint el risc de la seva aparició. Actua alterant comportaments o exposicions a certes condicions que afavoreixen l'aparició de la malaltia. L'exemple més clar és la vacunació. La prevenció primària redueix la incidència de la malaltia a través de la reducció dels factors de risc o augmentant la resistència a la malaltia.

Prevenció secundària, aquest tipus de prevenció inclou mesures per detectar i tractar en una etapa pre-clínica la malaltia i, per tant, controlar-ne la progressió. En aquesta fase s'hi desenvolupa el contingut d'aquesta Tesi, doncs els programes de detecció precoç (PDP) són l'exemple més clar de prevenció secundària. Habitualment aquests programes són liderats per professional de la salut que poden estar en contacte amb la població tant a nivell individual com a través de programes dirigits al conjunt de la població. Els criteris per establir aquests tipus de programa seran exposats més endavant.

Prevenció terciària, aquesta prevenció actua un cop la malaltia ha estat ja diagnosticada i el seu objectiu és reduir el seu impacte en diferents aspectes de la vida del pacient, mantenir la seva funcionalitat i augmentar la seva esperança de vida; en definitiva, millorar la seva qualitat de vida. Les mesures de rehabilitació són un clar exemple d'aquest tipus de prevenció (2).

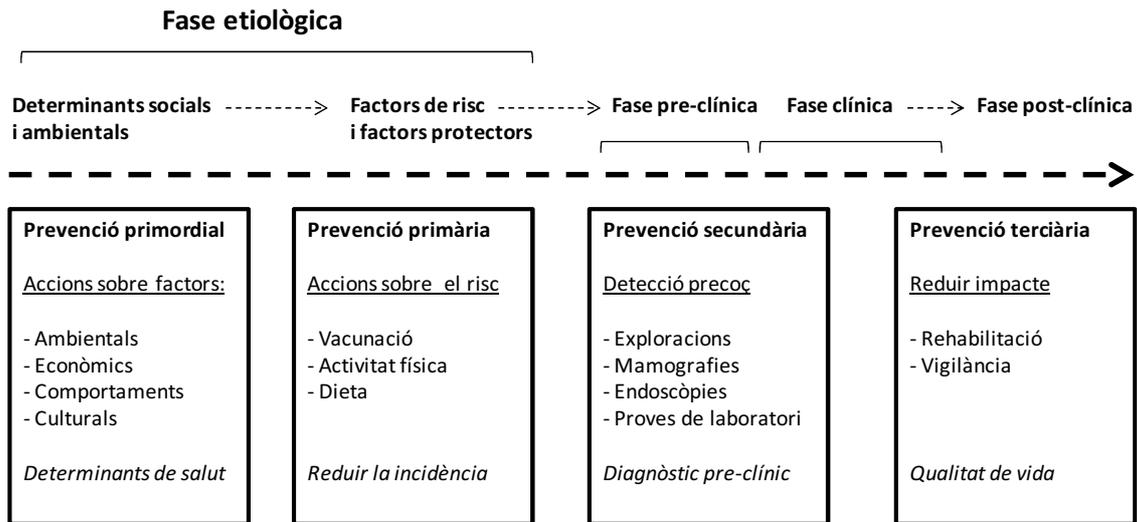


Figura 1. Fases de la història natural de la malaltia i etapes de la prevenció.

En el cas del càncer de còlon i recte (CCR) esporàdic, la *prevenció primària* se centra en aportar a la població consells d'estil de vida, fomentar aquelles campanyes que emfatitzin els beneficis que representa seguir un estil de vida saludable, com per exemple una dieta que eviti un consum exagerat de carns vermelles i processades. També té com objectiu facilitar a la població l'accés a activitats que millorin la seva qualitat de vida. Pel que fa a la *prevenció secundària*, aquesta se centra a la organització dels PDPCCR, que en l'actualitat i de forma preferent es basen en detectar la presència de sang (hemoglobina) en femta, per així seleccionar aquella població de més risc a la que es practicarà una exploració diagnòstica, o realitzant directament exploracions endoscòpiques a la població de risc sense realitzar abans cap altra prova de cribratge. Finalment, la *prevenció terciària* se centra en el seguiment d'aquells pacients ja diagnosticats, amb l'objectiu d'identificar possibles recurrències o noves

lesions, implementant i organitzant sistemes de salut que facilitin l'accés a una atenció sanitària d'elevada qualitat.

Utilitzar proves per dur a terme accions de prevenció secundària que permetin detectar de forma precoç una malaltia, a simple vista sembla senzill i és molt atractiu, però només de forma superficial, doncs cal tenir en compte la possibilitat de malbaratar recursos. L'any 1969, l'Organització Mundial de la Salut va publicar els criteris per avaluar la idoneïtat dels programes de detecció precoç o cribratge (6). Wilson i Jungner, els autors que varen establir aquests criteris (Taula 1), destacaren que *“la idea central de la detecció precoç de les malalties i el seu tractament és molt senzill, no obstant el camí per assolir-la amb èxit (per una banda, oferir a qui calgui el tractament adequat previ l'aparició de la malaltia i, per l'altra, evitant el dany a aquells a qui el tractament no els hi és necessari) és lluny de ser simple, tot i que a vegades pot semblar enganyosament fàcil”*. Per tant, aquest criteris transcendeixen les característiques pròpies de la prova de cribratge, tenint en compte el context en que es realitza i incorporant característiques tant pròpies de la malaltia com organitzatives del PDP.

Des de l'establiment d'aquests criteris, s'han desenvolupat diferents programes de cribratge. S'han acabat introduint aquells que estaven ben organitzats i que definien de forma clara els seus objectius i les seves avantatges, mentre que d'altres han estat més discutits, generant en molts casos controvèrsies. Aquests criteris han anat també evolucionant i adaptant-se als nous temps, incloent estudis d'equitat, de cost-benefici i avaluant l'eficiència.

Críteris per avaluar la idoneïtat dels programes de detecció precoç.

- La condició objecte del programa de detecció precoç ha de representar un greu problema de salut.
- El tractament cal que sigui acceptat pels pacients identificats.
- Cal disposar d'instal·lacions tant pel diagnòstic com pel tractament de la malaltia.
- Cal identificar la malaltia en un estat latent o en una etapa simptomàtica precoç.
- Cal disposar d'una prova o exploracions adequades per la seva identificació.
- La prova cal que sigui acceptada per la població.
- La història natural del objecte del programa de detecció precoç cal que sigui ben coneguda, incloent les etapes del seu desenvolupament des del període latent fins al diagnòstic de la malaltia declarada.
- Cal que existeixi una política consensuada sobre com tractar els pacients.
- El cost de la identificació dels casos (incloent el diagnòstic i el tractament dels pacients detectats) ha de ser econòmicament equilibrat en relació a les possibles despeses de tota l'atenció mèdica.
- La cerca i identificació de casos cal que sigui un procés continuat i no un projecte del tipus "una vegada per totes".

Taula 1. Críteris de Wilson i Jungner.**1.2.2 Epidemiologia del càncer de còlon i recte**

Als països europeus, aproximadament el 80% de les morts esdevenen després dels 65 anys, i en aquelles situacions en que es donen de forma prematura, és a dir avanç dels 65 anys, es podrien en bona part evitar o, si més no, prevenir.

Com s'ha fet notar, la mortalitat prematura afecta a un baix nombre de la població (~20%) (el doble en homes que en dones), però aquest fet no fa que deixi de ser un motiu important de preocupació, ja que la pèrdua d'un familiar abans de l'esperat afecta als que el sobreviuen. Per altra banda, aquest fet també acabarà repercutint de forma greu en el conjunt de la societat, doncs les morts abans del 65 anys causen una pèrdua important d'anys de vida en edat productiva i, per tant, acaba afectant també a l'economia dels països.

Aquestes morts varien de forma àmplia a tot Europa i estan lligades tant a l'estat general de salut dels seus ciutadans com a les polítiques sanitàries, sobretot a les accions preventives que s'endeguen des dels departaments de salut. A l'edició més recent del Atles de Mortalitat de la Unió Europea, publicada l'any 2009 per Eurostat, l'Oficina d'Estadística de la Unió Europea (7), les malalties vasculars seguides dels càncers apareixien com a causes més freqüents de mort a la població europea. Però si ens centrem a la població de menys de 65 anys, els càncers apareixen com a causa principal de mort, representant el 34,6% de totes les defuncions, seguits de les malalties vasculars (23,6%), i en tercer lloc les ocasionades per causes externes (15,1%) com poden ser els accidents de trànsit (4,6%) i els suïcidis (4,8%).

Una bona part d'aquestes morts prematures estan relacionades amb els estils de vida, com el tabaquisme, la conducció temerària o el consum d'alcohol i, per tant, serien evitables. Per altra banda, el fet que aquestes conductes que posen en risc la salut de la població siguin modificables fa que les actuacions per evitar-les es converteixin en objectius molt apropiats en l'àmbit de la salut pública.

Al món, el càncer és causa d'uns 8 milions de morts a l'any i es diagnostiquen aproximadament uns 14 milions de casos anuals (8). A Europa, l'any 2012 el càncer va ocasionar, aproximadament, 1,75 milions de morts i es van diagnosticar uns 3,45 milions nous casos (9).

En els països més desenvolupats, amb aproximadament 1,4 milions de casos nous cada any, el CCR és el tercer càncer diagnosticat en major freqüència en els homes i el segon en les dones, ocasionant unes 693.900 morts anuals. Darrerament, s'ha observat un

cert increment en la seva incidència però, contràriament, una tendència en la disminució de la mortalitat (8).

A la població europea, les dades són molt similars, on el CCR se situa en segona posició, amb 447.000 nous casos cada any, tan sols per darrera del de mama. Per altra banda, el CCR és també la segona causa de mort per càncer, amb 215.000 defuncions anuals, només per darrera del de pulmó. La incidència del CCR és més alta en homes que en dones, presentant també una variabilitat considerable entre els diferents països europeus, on es poden arribar a observar diferències de fins a 5 vegades més en països de l'est d'Europa, com Hongria o la República Txeca, on la incidència és la més alta del continent, amb taxes estandarditzades per edat del 81,1 i 86,6 casos per 100.000 habitants en homes i del 40,5 i 44,6 per 100.000 habitants en dones. Contràriament, als països del sud d'Europa, com Albània i Grècia, les taxes d'incidència són molt menors (24,2 i 12,7 per 100.000 habitants en homes i 11,2 i 17,2 per 100.000 habitants en dones) (9).

Pel que fa a la mortalitat per CCR a Europa, en els darrers anys la llista de països que presenten un descens en la mortalitat ha augmentat, tant en homes com en dones. En la majoria de casos aquesta tendència es va començar a observar entre la dècada dels 70 i meitat de la dels 90, tot i que la reducció més important es va observar entre els anys 90 i la primera dècada del segle XXI, sobretot en països del nord i de l'oest d'Europa i en alguns països centreeuropeus. Aquesta reducció en la mortalitat va ser més pronunciada i detectada abans a les dones que no pas als homes, en els que el descens en la mortalitat es va iniciar més tard i de forma menys marcada.

És probable que aquestes diferències entre països siguin degudes a factors diversos relacionats amb l'estil de vida. Per exemple, la ingesta d'alcohol probablement ha estat la causa d'una mortalitat més elevada en països de la antiga Unió Soviètica. La dieta també ha tingut un paper molt important; per exemple, la introducció de la dieta mediterrània, en especial a països no mediterranis, ha ajudat també a aquest descens. En relació a aquest darrer punt, curiosament i de forma paradoxal, la poca adherència en els darrers 30 anys a aquesta dieta en països mediterranis com Itàlia, Grècia o Espanya, ha ocasionat que el descens en mortalitat no hagi estat tan accentuat, observant fins i tot en alguns casos un cert augment de la mateixa.

S'ha demostrat també una clara relació entre el pronòstic del CCR i l'obesitat, la vida sedentària i la diabetis, factors de risc que varien de forma considerable entre els diferents països d'Europa. Un altre factor que es considera important és la informació sobre la malaltia a l'abast de la població. L'educació sanitària ha comportat que, en alguns països, tan bon punt apareixen els primers signes o símptomes, els pacients consulten als especialistes. És probable que aquest fet expliqui el descens ja observat en alguns països en la dècada dels 70, molt abans que es possessin en funcionament els PDP o la millora en els tractaments esdevinguda a la dècada dels 90.

Òbviament, la detecció precoç es considerada també una de les causes del descens de la mortalitat en alguns països. Estudis aleatoritzats han evidenciat que la utilització de proves basades en la presència de sang en femta per a seleccionar la població de risc a la que es realitzarà una colonoscòpia redueix el risc de mort per CCR. De la mateixa manera, altres estudis basats en la utilització de la sigmoidoscòpia i de la colonoscòpia han demostrat la seva eficàcia en la reducció de la mortalitat per aquesta malaltia. Tot

i així, aquests programes no es van començar a implementar fins els primers anys del segle XXI, per tant la seva aportació a la reducció de la mortalitat és més aviat recent.

Finalment, els tractaments han estat també decisius en el descens de la mortalitat. Els nous tractaments, els avenços en tècniques quirúrgiques i els nous protocols terapèutics han estat clau en aquesta reducció. S'ha demostrat que la creació de centres i unitats especialitzades dedicats a aquests tipus de pacients s'associa a taxes de supervivència més elevades. En els darrers 20 anys, l'atenció d'aquests malalts ha millorat de forma substancial, sobretot per la introducció d'equips multidisciplinaris, classificacions més acurades dels estadis tumorals, el desenvolupament de noves tècniques quirúrgiques juntament amb la introducció de tractaments quimioteràpics i radioteràpics més efectius, la qual cosa ha estat clau en el descens de la mortalitat (10).

Tot i aquests avenços, les previsions per l'any 2016 a Europa continuen situant el CCR en posició capdavantera pel que fa a mortalitat, presentant-lo com la segona causa de mort per càncer entre els homes, després del de pulmó, i la tercera en les dones després dels de pulmó i de mama. Tanmateix, quan es comparen aquestes previsions per a l'any 2016 amb les taxes de mortalitat obtingudes l'any 2011 s'observa una disminució considerable de mortalitat, tant en homes (4,6%) com en dones (7,0%). No obstant això, les mateixes previsions alerten dels increments que és probable que s'observin tant a Espanya com a Polònia, país aquest darrer que presenta la taxa més alta de tot Europa. És, doncs, molt important posar èmfasi a les estratègies de prevenció, sobretot en aquest països del sud i de l'est d'Europa on la mortalitat no acaba de presentar una clara tendència a la baixa (11).

1.2.3 El càncer de còlon i recte a Catalunya

A Catalunya, segons les dades aportades per l'Anàlisi de Mortalitat a Catalunya 2014 (1), el càncer és la primera causa de mort a la població catalana, representant el 28,2% de totes les morts i ocasionant el 54,9% dels anys potencials de vida perduts per mort prematura en les dones i el 40,6% en els homes. El CCR és el tercer càncer més freqüentment diagnosticat en homes (15,1%), pel darrera del de pròstata i pulmó, el que ve a significar que un de cada 8 homes catalans pot acabar desenvolupant un càncer de còlon o recte al llarg de la seva vida. Pel que fa a les dones, és el segon tumor diagnosticat en freqüència (15,3%) després del de mama, amb una probabilitat de desenvolupar-lo al llarg de la vida en una de cada 14 dones.

Si aquestes dades es comparen amb la resta de països europeus, els homes catalans presenten una incidència de CCR més elevada que el promig de l'estat espanyol, i es troben en la quarta posició en freqüència per sota de la República Txeca, Eslovènia i Holanda, i per damunt de Alemanya, Itàlia i Irlanda. En canvi, les dones, tot i situar-se també per damunt del promig de l'estat espanyol, se situen en la setena posició pel que fa a la taxa d'incidència ajustada, per sota de països com Noruega, Dinamarca, Holanda, Itàlia, Irlanda, la República Txeca i Alemanya, i per damunt d'Eslovènia i el Regne Unit. En el període 1993-2007, la incidència del càncer va augmentar en els homes de Catalunya un 1,2% anualment, i entre els tumors que van augmentar més significativament els de còlon i recte es van situar en quarta posició amb un augment del 2,1% anual. En canvi, en les dones es va observar, en general, una estabilització pel que fa a la incidència del càncer.

En relació a la mortalitat, tant en homes com en dones el CCR és la segona causa de mort per càncer a Catalunya, ocasionant el 12,6% de les defuncions per càncer en homes i el 15,1% en dones. A diferència de la incidència, quan comparem les dades de mortalitat amb les de la resta d'Europa, el CCR se situa en la dotzena posició en el cas dels homes, per sota del que succeeix a Espanya on se situa en la sisena posició. En dones, s'observa una situació similar però encara més favorable situant-se la mortalitat en l'avant penúltima posició, amb tan sols Finlàndia i Islàndia per sota. En quan a la tendència en els darrers anys, s'ha observat una significativa disminució de la mortalitat per càncer des de 1993 en ambdós sexes.

La incidència del càncer a Catalunya presentarà en els propers anys una tendència a l'estabilització, tant en homes com en dones, i pel que fa a la mortalitat seguirà disminuint en homes, mentre que a les dones probablement s'estabilitzarà. En relació al CCR, aquestes projeccions per l'any 2020 indiquen un augment de la seva incidència en homes però acompanyada d'una reducció en la mortalitat. En dones preveuen una estabilització tant en incidència com en mortalitat. L'envelliment i l'augment de la població catalana explicaria l'augment de nombres de casos de càncer esperats per a l'any 2020, en més del 90% en homes i en el 69% en dones. En el cas dels homes, la meitat dels casos que es diagnosticaran de CCR es podran atribuir a un augment del risc de desenvolupar aquesta malaltia (12).

Tota la informació apuntada fins aquí evidencia el motiu pel qual les polítiques sanitàries en l'àmbit de la salut pública dediquen recursos a activitats preventives. En aquesta línia, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya ha proposat en el Pla de Salut de Catalunya 2016-2020 com a projecte singular dins l'àrea prioritària del

càncer, el cribratge poblacional del CCR per arribar al 100% de la població de Catalunya a finals de l'any 2017. Aquestes àrees s'han destacat perquè són causa de mortalitat, de morbiditat, de discapacitat, de dependència i, en qualsevol cas, de patiment i dolor. Així, la selecció dels projectes que es destaquen en cada àrea prioritària s'ha fet tenint en compte la importància sanitària del tema que s'aborda, l'impacte potencial sobre els objectius generals de salut del Pla, el repte operatiu que representa o la novetat que suposa dins de l'àmbit d'actuació, amb l'objectiu final d'assolir la fita de reduir en un 5% la taxa de mortalitat per càncer de col·lon i recte a Catalunya (13).

1.3 Fisiopatologia del càncer de col·lon i recte

1.3.1 Factors de risc, etiologia i patogènia del càncer de col·lon i recte

Aproximadament entre el 90% i 95% dels casos diagnosticats de CCR es classifiquen dins del grup de CCR esporàdic, sent aquells que esdevenen habitualment en individus majors de 50 anys sense història personal o familiar de CCR i que estan associats a l'exposició a diferents factors de risc que, en major o menor mesura, afavoreixen l'aparició de la malaltia.

En contraposició, existeixen les formes hereditàries que representen aproximadament el 5% de tots els càncers de col·lon i recte. Dins aquest grup, les formes més freqüents són el càncer colorectal hereditari no polipòsic o síndrome de Lynch, i la poliposi adenomatosa familiar, ambdós amb un patró autosòmic dominant.

La síndrome de Lynch s'associa a la presència de mutacions germinals en els gens reparadors de l'ADN, principalment *MSH2* i *MLH1*, però també *MSH6* i *PMS2*. Les

principals característiques de la síndrome de Lynch són l'aparició de CCR generalment abans dels 45 anys i la presència de múltiples càncers de còlon i recte (sincrònics o metacrònics), predominantment al còlon proximal, una carcinogènesi accelerada i un risc elevat de desenvolupar altres neoplàsies, en especial a l'endometri.

La poliposi adenomatosa familiar és una síndrome que apareix habitualment també a edats primerenques i que segueix la seqüència clàssica adenoma-carcinoma. Es caracteritza per la presència de múltiples pòlips tant al còlon com al recte, habitualment més de 100, i que poden arribar fins i tot a milers. La majoria dels pacients presenten mutacions en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*) en línia germinal.

Tornant al CCR més comú o esporàdic, tot i no estar associats a una mutació germinal concreta, s'ha demostrat que aproximadament el 35% del risc està també relacionat a un cert component familiar que, juntament a altres factors de risc afavoreixen l'aparició de la malaltia.

Deixant de banda els efectes propis de l'envelliment, els relacionats amb el sexe (més freqüent en homes que en dones) i el potencial component hereditari no ben establert a dia d'avui, el CCR esporàdic està clarament relacionat amb la dieta (greixos, carns vermelles i processades), l'hàbit al tabac, l'excés d'alcohol, l'obesitat i la diabetis.

El risc és especialment alt en els individus amb familiars de primer grau afectes de CCR (més del doble quan es compara amb la població que no en presenta), augmentant quan s'incrementa el nombre de casos de familiars afectes. Un altre grup de risc important són aquells individus amb malaltia inflamatòria intestinal. La resta de

factors, en bona part modificables, no representen un augment important del risc relatiu si es comparen amb els comentats anteriorment. Per últim, en els darrers anys han aparegut alguns estudis que postulen altres possibles causes associades a un augment en el risc de desenvolupar CCR, com la infecció per *Helicobacter pylori* o *Fusobacterium spp*, entre d'altres agents infecciosos (14).

Tots aquests factors actuen de forma conjunta per induir inestabilitat genòmica que, juntament amb altres alteracions genètiques, causaran canvis i desajusts en les vies moleculars i que a partir d'alteracions en l'apoptosi, en la capacitat de migració, diferenciació i proliferació cel·lular, ocasionaran la transformació maligna de les cèl·lules de la mucosa intestinal.

La inestabilitat cromosòmica és la via principal a partir de la qual es desenvolupa el CCR i està present entre el 65% i 70% dels CCR diagnosticats. Es caracteritza per la pèrdua o el guany de cromosomes sencers o de fragments cromosòmics. La inactivació del gen supressor tumoral *APC* és un dels esdeveniments que es dona de forma més precoç en la transformació tumoral. La segueixen aquelles mutacions que activen el oncogen *KRAS*, juntament amb d'altres que actuen sobre el factor de creixement transformant beta (*TGFβ*) i *p53*, i que en conjunt acaben conduint a la transformació maligna de les cèl·lules. L'adquisició d'aquestes alteracions coincideix en el temps amb la seqüència adenoma-carcinoma.

Per altra banda, fins a un 15% dels CCR presenten inestabilitat de microsatèl·lits com a conseqüència de la pèrdua de l'activitat reparadora del DNA. D'aquests, el 80% són esporàdics, presentant també hipermetilació de la regió promotora del gen reparador *MLH1*, mentre que la resta forma part de la ja comentada síndrome de Lynch. Els

tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits tenen tendència a localitzar-se al còlon proximal i s'ha vist que tenen un lleuger millor pronòstic que els que no en presenten (15-19).

De la mateixa manera que existeixen factors afavoridors, també existeixen factors protectors de l'aparició del CCR. Entre aquests s'inclouen l'exercici físic, la teràpia hormonal substitutòria i l'ús de l'aspirina. Altres situacions que podrien actuar com a protectors però dels que no existeix a dia d'avui una clara evidència són les dietes riques en fruites, vegetals, cereals i fibres en general, els productes lactis, el peix i, possiblement, el tractament amb estatines. Alguns estudis també han establert una relació inversa entre el CCR i la concentració de vitamina D en sèrum, però és necessari encara evidenciar aquesta associació de forma més clara (14).

1.3.2 Història natural del càncer de còlon i recte

El creixement del CCR és habitualment lent i fins que el tumor no assoleix una mida d'uns quants centímetres i dificulta el pas de la femta, no acostuma a causar molèsties, dolor o sagnat visible.

El procés pel que es desenvolupen la majoria dels tumors del còlon i recte presenta diferents etapes, on s'inclouen canvis histològics, morfològics i genètics que es van acumulant al llarg del temps (20)

Típicament, el CCR es desenvolupa a partir d'alteracions en els pòlips, que són lesions pre-canceroses que es formen a partir de la mucosa intestinal i que sobresurten cap a la llum intestinal, formades per l'agregació i el creixement localitzat de cèl·lules.

Aquests pòlips poden ser sèssils (plans) o pedunculats (presenten una tija que els uneix a la mucosa intestinal). Amb el temps, les cèl·lules en divisió d'aquestes lesions acumulen els canvis genètics descrits i adquireixen la capacitat d'envair la paret intestinal. Aquest procés, si no s'interromp, fa que s'acumulin més alteracions, fins a poder arribar a envair els ganglis limfàtics, el torrent circulatori, i finalment, estendre's a altres òrgans ocasionant les metàstasis. Afortunadament, tan sols una minoria dels pòlips adquireixen aquests trets de malignitat, i quan ho fan, el pas de pòlips a càncer invasiu requereix generalment d'anys.

S'han descrit principalment dos tipus de pòlips amb capacitat de desenvolupar característiques malignes, els adenomes i els pòlips serrats sèssils, cadascun amb un risc diferent de transformació maligna. En general, la majoria d'adenomes presenten una histologia de tipus tubular, amb presència d'estructures glandulars atípiques, desenvolupant, a mida que creixen, àrees d'arquitectura filamentosa que es descriuen com de component vellós. Els adenomes es caracteritzen també per presentar displàsia (atípia cel·lular estructural). Els adenomes en els que predomina el component vellós acostumen a ser d'una mida gran, presentant un elevat potencial d'allotjar cèl·lules canceroses. En contrast, els pòlips serrats sèssils acostumen a ser plans o sèssils i, com el seu nom indica, presenten estructures glandulars en forma de dents de serra i amb freqüència s'associen també a l'aparició de CCR (21;22).

El risc de transformació maligna dels adenomes augmenta amb la seva mida. Tot i que només aproximadament el 10% dels adenomes avançats (AA) (definites com aquells ≥ 10 mm o que, independentment de la mida, presenten $\geq 25\%$ de component vellós o displàsia d'alt grau) s'acaben convertint en malignes. Per altra banda, entre el 60%-

70% dels CCR s'originen a partir d'adenomes, mentre que el 25%-35% restant ho fan a partir de pòlips serrats sèssils (23;24).

La proliferació de les cèl·lules a l'interior del pòlip afavoreix el seu creixement, en paral·lel a l'acúmulo de canvis epigenètics i mutacions genètiques, el que es tradueix en l'aparició de displàsia. A mida que el temps passa, les alteracions al DNA cel·lular augmenten i apareix la displàsia d'alt grau, incrementant el risc de progressió a càncer invasiu. Aquestes alteracions són principalment les mutacions en els gens APC i KRAS en els adenomes, mentre que en el pòlips serrats sèssils, a part de la hipermetilació en la regió promotora de determinats gens, s'observa amb freqüència mutacions en el gen BRAF i també inestabilitat de microsatèl·lits (22;25), (Figura 2).

Si aquests pòlips no són eliminats, desenvoluparan la capacitat d'envair estructures veïnes i créixer no només dins sinó més enllà de la paret intestinal. Aquest creixement maligne focal s'acompanya de l'aparició de nous vasos sanguinis que faciliten l'accés d'aquestes cèl·lules a la circulació –neoangiogènesi– i als ganglis limfàtics i, per tant, afavorint la seva extensió a altres òrgans. És evident, doncs, que la detecció precoç i la resecció d'aquests pòlips pre-cancerosos és un aspecte fonamental per interrompre el pas de l'adenoma a carcinoma i prevenir l'aparició del CCR (26;27).

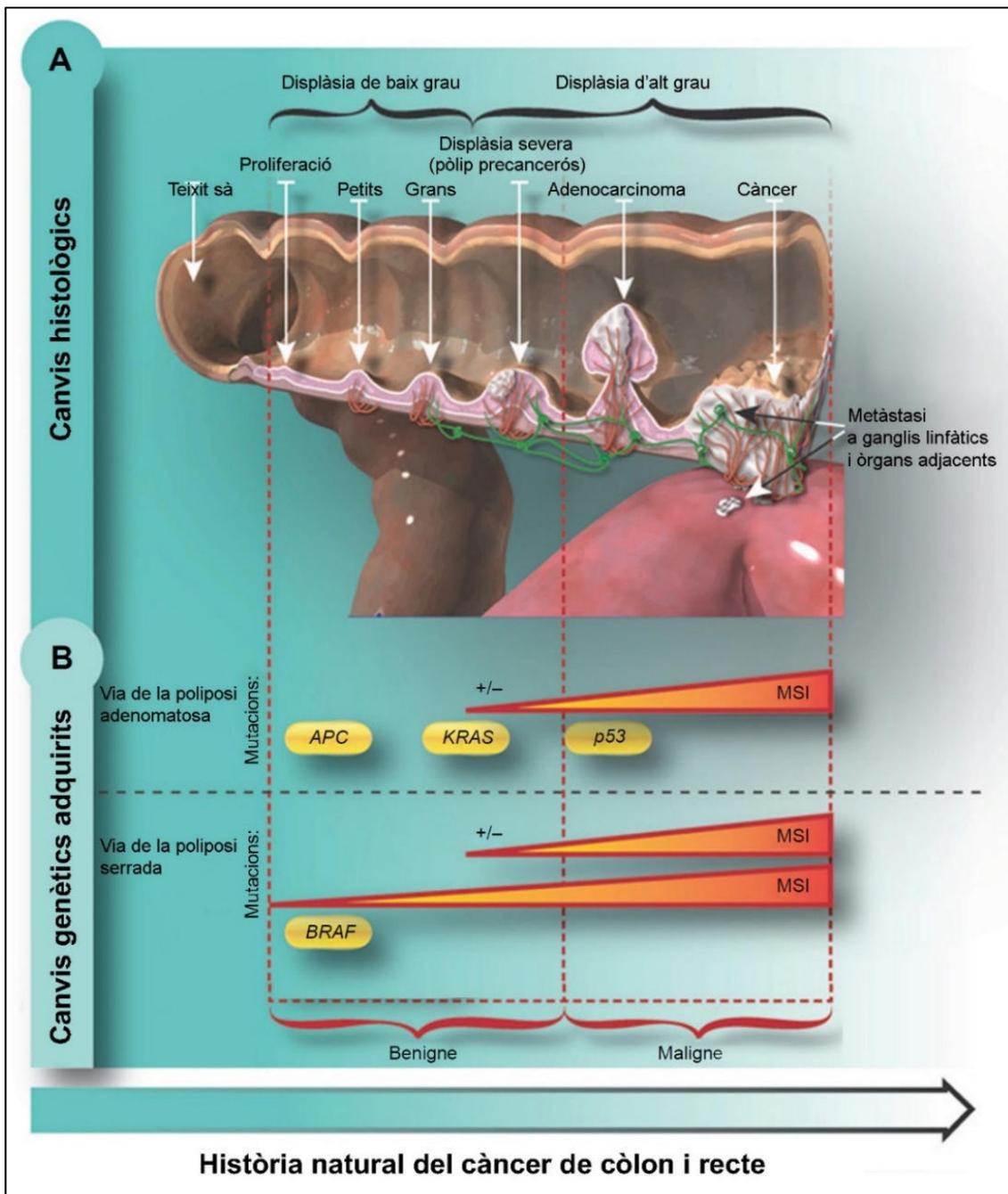


Figura 2. Desenvolupament del càncer de còlon i recte.

Adaptat de: Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:967-976.

1.4 El sagnat en el tub digestiu

1.4.1 Causes de sagnat en el tub digestiu

En condicions normals i de forma fisiològica s'eliminen pel tub digestiu entre 1 i 1,5 mL de sang diaris. És possible, doncs, detectar la presència de sang en femta sense que existeixi una causa concreta o que aquesta s'arribi mai a conèixer.

El sagnat pot arribar a ser important, però no sempre és visible, fet que es coneix com a sagnat "ocult". Aquest sagnat, tot i no ser evident a simple vista, es pot detectar ja sigui mitjançant proves de detecció d'hemoglobina en femta o sospitar-lo davant la presència de ferropènia. Aquestes dues entitats es poden donar de forma conjunta o una sense l'altra, però en qualsevol cas estarem davant d'un cas sagnat gastrointestinal ocult. Quan es detecta la presència de sang en femta sense que aquesta s'acompanyi de ferropènia, probablement la quantitat del sagnat és tan minsa que les pèrdues de ferro són compensades amb l'aportació diària. I, en el cas contrari, quan es detecta una ferropènia però la prova de sang en femta és negativa, és probable que ens trobem davant d'un sagnat intermitent o que les seves característiques i les propietats intrínseques de la femta no permetin la seva detecció.

Les causes de sagnat no fisiològic són nombroses, entre les que destaquen determinades malalties inflamatòries (colitis ulcerosa, malaltia de Crohn), la malaltia celíaca i úlceres de diversa etiologia. El sagnat pot ser també d'origen vascular, com en el cas de les angiodisplàsies, les varices i la gastropatia o colopatia de la hipertensió portal. Certes malalties infeccioses molt menys freqüents, també poden originar el sagnat, com la enterocolitis tuberculosa o la presència de paràsits intestinals. A més, el

sagnat pot tenir un origen subreptic, com en el cas dels sagnats orofarínges o l'hemoptisi. Altres causes poden ser l'hemobília i, fins i tot, les curses de llarga distància. Tanmateix, entre les causes més freqüents de sagnat digestiu s'hi troben les lesions que creixen dins la llum intestinal, com els càncers o els pòlips, en aquest darrer cas relacionant-se directament amb la seva mida (28).

En sèries de pacients que presentaven sagnat gastrointestinal ocult estudiats amb tècniques endoscòpiques s'ha observat que l'origen del sagnat presenta una distribució similar, observant que entre el 20% i el 30% dels casos és a nivell del còlon, entre el 29% i 56% a nivell de tracte digestiu superior, i entre el 29 i 52% dels casos no s'arriba a detectar el seu origen. Cal també destacar que entre les causes més freqüents de sagnat ocult s'hi troben la gastritis (3%-16%), la úlcera duodenal (1%-11%), l'esofagitis (6%-18%), i els pòlips i càncers de còlon i recte (10%-25%) (29).

1.4.2 Metabolisme de l'hemoglobina en el tub digestiu

La capacitat de detectar la presència de sang en femta dependrà de diferents factors, tant tècnics i metodològics com de les característiques del sagnat. Entre aquests últims cal tenir en compte el lloc on s'origina el sagnat, les característiques relacionades amb el propi pacient (temps del trànsit intestinal, consistència i heterogeneïtat de la femta), aquelles relacionades amb el procés de degradació de l'hemoglobina dins del budell i les propietats de les lesions (si presenten un sagnat continu o intermitent).

En quan la sang entra en contacte amb el tub digestiu, els eritròcits són destruïts, i a la part més proximal del budell prim, per acció de les pepsines gàstriques i les proteases

pancreàtiques, l'hemoglobina s'escindeix en el grup hem (format per un ió ferro contingut en el centre d'un anell heterocíclic orgànic conegut com a porfirina) i la globina.

Part del grup hem present a la llum intestinal (menys del 15%) és reabsorbit en el budell prim i a través de l'hemo oxigenasa microsomal dels enteròcits, convertit en bilirubina. La part del grup hem que no és absorbida és convertida en porfirines i ferro a través d'un procés poc conegut i en el que intervenen enzims propis dels bacteris localitzats al còlon, anomenant-se la fracció resultant "fracció intestinal convertida" del grup hem. Pel que fa a la globina, aquesta també és digerida per pepsines gàstriques i proteases pancreàtiques, convertint-se en pèptids i aminoàcids (30;31).

Tal com s'ha exposat fins ara, la capacitat per detectar la presència de sang en femta dependrà tant de les característiques pròpies del propi individu i de les lesions com, per descomptat, de les característiques de les proves utilitzades i de la seva capacitat per detectar els diferents metabòlits de la degradació de l'hemoglobina, assumpte que es tractarà a la secció següent.

1.4.3 Mètodes per a la detecció del sagnat en el tub digestiu

La forma més habitual de trobar la presència de sang al tub digestiu és a partir de l'estudi de la femta. Existeixen mètodes diversos per detectar-la i cadascun d'ells es basa en principis diferents, des de la detecció de l'hemoglobina a partir de la mesura del grup hem i les porfirines per mètodes basats en la fluorescència (HemoQuant®), fins a la utilització de proves isotòpiques a partir de la quantificació de crom radioactiu

(Cr⁵¹) en femta després de la injecció d'eritròcits autòlegs marcats amb aquest radioisòtop. Malauradament, aquestes dues proves són complexes, incòmodes, cal força temps per dur-les a terme, són cares, i a més, no es limiten a detectar sagnats restringits al còlon, sinó que detecten la presència de sang a qualsevol nivell del tub digestiu (30-32).

En contraposició, existeixen dues proves més específiques i al mateix temps més simples per la detecció del sagnat a nivell del tracte digestiu inferior: la basada en la detecció de l'activitat peroxidasa de l'hemoglobina, ja sigui a través de la reacció amb benzidina o a través de la més coneguda prova del guaiac, i aquelles proves basades en mètodes immunoquímics, caracteritzades per la capacitat per a detectar l'hemoglobina humana de forma específica. Aquestes darreres basen el seu principi de mesura en la formació de complexos antígen-anticòs amb la fracció globina de l'hemoglobina humana.

La prova del guaiac ha estat durant anys el mètode per excel·lència utilitzat per a detectar la presència de sang en femta. De fet, la seva utilitat es remunta a finals del segle XIX, gràcies principalment als treballs del gastroenteròleg alemany Ismar Isidor Boas (33). Aquest mètode es caracteritza pel canvi de color que experimenta en presència de sang el paper impregnat amb resina de guaiac, un arbre originari de l'Amèrica tropical. Es basa en l'activitat peroxidasa de l'hemoglobina que, en presència de peròxid d'hidrogen, oxida aquesta resina, conduint a un canvi de color. Aquesta activitat no és exclusiva de l'hemoglobina humana, doncs altres components presents en femta poden també presentar activitat peroxidasa, principalment les hemoglobines d'origen animal, alguns vegetals i antioxidants, com la vitamina C (34). Per aquest

motiu és necessari que, entre 2 i 3 dies abans de realitzar la prova, els pacients segueixin unes restriccions dietètiques. A tot això, cal afegir que la mostra sigui recollida i aplicada de forma immediata damunt el suport impregnat amb la resina del guaiac per a prevenir la degradació de la sang per part de les bactèries o enzims digestius, i recollir dues mostres de femta fins a tres vegades. Els resultats són interpretats observant el canvi de color de la reacció, existint la possibilitat d'interpretacions diferents depenent del grau d'entrenament de l'observador (35). Pel que fa a la capacitat de la prova del guaiac per a detectar la presència d'hemoglobina en femta, aquesta presenta una sensibilitat analítica inferior en comparació als mètodes utilitzats en l'actualitat. Així, la prova del guaiac no és capaç de detectar concentracions per sota dels 600 µg d'hemoglobina per gram de femta, mentre que els mètodes actuals poden arribar a detectar entre 6 i 50 µg d'hemoglobina per gram de femta (36). Independentment de les característiques exposades, és indiscutible l'enorme aportació de la prova del guaiac a la detecció precoç del CCR, obrint portes i facilitant la incorporació de les proves que s'utilitzen en l'actualitat, i entre aquestes la prova immunoquímica com a principal representant. En aquest sentit, la prova del guaiac va permetre que en les darreres dècades del segle XX es duguessin a terme una sèrie d'estudis prospectius que varen demostrar que la seva utilització amb periodicitat anual o biennal, reduïa la mortalitat relacionada amb el CCR entre un 6% i un 33% (37-39). Les dades més recents que es tenen d'aquests estudis prospectius són les de l'estudi de Minnessota, que després de 30 anys de seguiment ha demostrat una reducció de la mortalitat associada al CCR del 27% (40).

Des d'un punt de vista tècnic, les proves immunoquímiques per a la detecció d'hemoglobina en femta, conegudes per l'acrònim FIT de l'anglès *fecal immunochemical test*, utilitzen anticossos monoclonals o policlonals específics per la fracció globina de l'hemoglobina humana. Inclouen metodologies diverses, des de proves immunocromatogràfiques i immunoturbidimètriques fins a ELISAs, caracteritzades totes elles per mesurar la formació de complexos anticòs-globina. El mètode immunoquímic presenta una bona sensibilitat analítica, arribant a detectar concentracions molt baixes d'hemoglobina en femta, i és considerat també molt específic, doncs no s'han descrit elements presents a la femta que interfereixin amb la prova, incloent fàrmacs i elements de la dieta.

A grans trets, la FIT es pot classificar en dos grans grups. Per una banda, les proves qualitatives, habitualment utilitzades com a proves ràpides i dissenyades per indicar la seva positivitat o negativitat a partir d'una concentració d'hemoglobina prefixada. Aquestes proves es basen en la metodologia coneguda com immunocromatografia de flux lateral. Per altra banda, existeixen les proves quantitatives, que habitualment es basen en mètodes immunoturbidimètrics, oferint un resultat semiquantitatiu, doncs el resultat final depèn en bona mesura de la quantitat de femta recollida. L'ajust del punt de tall dependrà de la sensibilitat i especificitat diagnòstiques desitjades per les lesions que es volen detectar (41).

1.5 La prova immunoquímica d'hemoglobina en femta

1.5.1 Definició i aspectes generals

L'acrònim FIT va ser proposat l'any 2012 pel grup d'experts de la *World Endoscopy Organization* (WEO) com la forma més adequada per referir-se a la prova immunoquímica d'hemoglobina en femta (42) i així evitar possibles confusions amb la prova del guaiac i donar-li una entitat pròpia que emfatitzés el seu paper a nivell analític, clínic i organitzatiu que aporta aquesta prova als PDPCCR. Les FITs quantitatives ofereixen una sèrie d'avantatges que milloren la informació dual (positiu/negatiu) que ofereix la prova del guaiac. Per començar, la interpretació del resultat és objectiva, fàcil de llegir i permet la utilització de controls de qualitat analítics. La FIT es pot automatitzar, el que ha permès adaptar-la als programes de cribatge poblacionals en els que s'espera analitzar un elevat nombre de mostres. Analíticament és més específica que la prova del guaiac i no s'altera pels factors que afecten aquesta última. A més, tal com s'ha comentat anteriorment, es limita a detectar gairebé de forma exclusiva el sagnat a nivell de còlon i recte, doncs la fracció globina dels sagnats de vies digestives altes és degradada ràpidament pel enzims digestius proteolítics. De tota manera, no presenta una especificitat clínica, doncs lesions no neoplàstiques i certes malalties benignes poden sagnar, existint també un llindar de globina en femta que reflecteix un sagnat fisiològic (41). Quan es compara amb la prova del guaiac, s'ha observat també que la FIT és més acceptada per la població i afavoreix la participació en els programes de cribatge (43;44). En quan a la comoditat a l'hora de recollir la mostra, la FIT presenta més facilitats i, a diferència a la del guaiac, amb una sola presa de mostra és suficient. És simple de transportar i

presenta un aspecte més pràctic, modern i higiènic (45). Totes aquestes característiques han aconseguit que la participació en els PDPCCR que utilitzen la FIT sigui superior que en aquells que fan servir la prova del guaiac i, a més, sigui la prova preferida i més acceptada per part de la població (46-48).

Els orígens de la FIT es remunten a finals de la dècada dels 70 i principis dels 80 del segle XX, quan Barrows i Songster, juntament amb els seus col·laboradors, varen desenvolupar la primera prova immunoquímica per a la detecció d'hemoglobina humana, que ja en aquell moment no presentava cap reacció creuada amb hemoglobines d'origen animal i altres elements de la dieta. La prova consistia en la incorporació d'anticossos anti-hemoglobina en plaques d'immunodifusió radial, que varen adaptar per al seu ús utilitzant un paper de filtre encunyat on poder realitzar el frotis fecal (49;50). Es va utilitzar per primera vegada com a prova de detecció precoç del CCR al Japó l'any 1980. A partir d'aquell moment, la prova va començar a prendre protagonisme, apareixent els primers treballs de recerca (51-56). A partir de l'any 2005 es van publicar diferents estudis on s'evidenciaren els beneficis clínics de la FIT davant la prova del guaiac (46;57-60). Aquests estudis varen demostrar que la FIT aportava una sensibilitat i una especificitat per a la identificació de neoplàsia colorectal avançada (un concepte que engloba el CCR i els AA) superior a la prova del guaiac.

Més endavant, van aparèixer els primers estudis de cost-eficàcia on, en tots ells, es va demostrar que qualsevol mesura endegada per a la detecció del CCR comparada amb la de no posar en funcionament programes de cribratge és cost-efectiva. Tanmateix, el benefici obtingut amb aquestes mesures no depèn únicament de la prova utilitzada sinó d'altres factors com l'acceptació de la prova per part de la població i els recursos

de colonoscòpia amb els que es compte. Aquests mateixos estudis posen també de manifest que, a dia d'avui, no existeixen evidències que altres proves d'aparició més recent, com l'estudi del DNA fecal, la colonoscòpia virtual o colono-TAC, o la càpsula endoscòpica, siguin cost-efectives quan es comparen amb els mètodes establerts (61). Si ens centrem amb la FIT, fins i tot alguns estudis consideren que la seva utilització significa un estalvi en costos, sobretot pel que representa la reducció en les despeses del tractament del CCR avançat (62-64). Totes aquestes afirmacions recolzen doncs, que la FIT sigui, a l'actualitat, la prova d'elecció recomanada per la majoria de les guies de pràctica clínica de diferents societats científiques (65-69).

1.5.2 Característiques tècniques

La possibilitat de mesurar la quantitat d'hemoglobina present a la femta és una de les grans avantatges de la FIT. De tota manera, cal tenir en compte una sèrie de consideracions doncs, si s'obvien, existeix la possibilitat de cometre importants errors.

Els tubs de recollida de la mostra de femta contenen una solució tampó o conservadora, i la concentració d'hemoglobina present a la femta és expressada habitualment en nanograms (ng) d'hemoglobina per mL de solució conservadora. Aquesta pràctica ha generat certa controvèrsia (70), doncs la quantitat de femta recollida per cada dispositiu i la quantitat de solució conservadora varia entre fabricants. Així, si els resultats s'expressen en ng d'hemoglobina per mL de solució conservadora no és possible comparar-los entre marques, existint la possibilitat que un mateix resultat de dos fabricants diferents signifiqui una concentració d'hemoglobina

en femta diferent. Per exemple, si el fabricant A disposa d'un tub de recollida de mostra que conté 2 mL de solució conservadora i un dispositiu de recollida de femta que aplega 10 mg de femta, i el fabricant B disposa d'un tub de recollida de mostra que conté 1,7 mL de solució conservadora i un dispositiu de recollida de femta que aplega la mateixa quantitat que l'anterior, és a dir 10 mg de femta, per a un mateix resultat en ng d'hemoglobina per mL de solució conservadora, per exemple de 100 ng/mL, la quantitat d'hemoglobina en femta del fabricant A equivaldria a 20 µg d'hemoglobina per g de femta, mentre que pel fabricant B a 17,1 µg/g.

La relació entre l'hemoglobina en femta present a la solució conservadora i la quantitat d'hemoglobina present en femta queda recollida a la Figura 3 (42). Aquesta peculiaritat és un detall a tenir molt en compte doncs aspectes tant importants com la positivitat de la prova i, en definitiva, la quantitat de colonoscòpies realitzades, a més de la sensibilitat i la especificitat diagnòstica, així com els valors predictius, estan estretament relacionats als valors discriminants o punts de tall utilitzats.

$$\mu\text{g hemoglobina per g femta} = \frac{(\text{ng hemoglobina}) \times (\text{mL de solució conservadora})}{(\text{mg de femta recollits})}$$

Figura 3. Relació entre la quantitat d'hemoglobina present a la femta i la quantitat d'hemoglobina als tubs de recollida de mostra, en funció de la massa de femta recollida i el volum de solució conservadora.

Un altre aspecte a tenir molt present és l'estabilitat de l'hemoglobina, doncs la fracció globina és susceptible a la degradació enzimàtica, tant endògena com per part de la microbiota. La FIT depèn de la reacció antígen-anticòs amb aquesta fracció globina i,

per tant, qualsevol circumstància que alteri la seva conservació afectarà al resultat final de la prova. Les solucions conservadores contingudes en els dispositius de recollida de mostra tenen la finalitat de d'assegurar l'estabilitat de l'hemoglobina però, independentment de la major o menor eficàcia d'aquests tampons o solucions conservadores, l'hemoglobina es continua degradant (71). Per tant, un punt crític en els PDCCR és el temps de retorn de les FIT al laboratori per a la seva anàlisi. La temperatura és el principal enemic de l'estabilitat de l'hemoglobina, i els seus efectes estan àmpliament estudiats en diverses publicacions (71-73).

1.6 Aspectes organitzatius de la prevenció del càncer de còlon i recte

1.6.1 Situació i tipus de programes de detecció precoç del càncer de còlon i recte

És evident que, a dia d'avui, existeix tant el coneixement com les eines per actuar de forma eficient en la prevenció del CCR. De tota manera, disposar de les eines i del coneixement oportú no assegura treure'n la rendibilitat adient, doncs no és senzill combinar aquestes eines i aquest coneixement de la forma adequada, com tampoc existeix una única manera de fer-ho.

A continuació s'exposaran les diferents modalitats de PDPCCR i es farà especial èmfasi en aquells que es basen en la detecció d'hemoglobina en femta per a seleccionar els individus als qui se'ls practicarà una colonoscòpia exploratòria, que sovint serà diagnòstica i terapèutica.

Els programes de cribratge poden ser *organitzats* o *oportunistes*. Els programes organitzats giren a l'entorn d'un procediment sistemàtic en totes les etapes implicades, assegurant el seguiment dels participants amb un resultat positiu. Un programa organitzat cal que mesuri i informi sobre la qualitat de cada fase del procés de cribratge.

L'Agència Internacional per la Investigació del Càncer, IARC per les seves sigles en anglès, realça els punts següents a tenir en compte en els programes de cribratge del càncer organitzats: una política específica pel que fa al grup d'edat al que va dirigit el programa; un mètode i interval de cribratge ben definits; definir clarament la població a la que va dirigida el programa (població diana); un equip humà que gestioni la seva implementació; un equip de professionals de la salut que prengui decisions sobre

l'atenció i el seguiment dels pacients amb una prova positiva; i assegurar la qualitat en cada etapa del procés, i el monitoratge, l'avaluació i la identificació dels casos de càncer entre la població.

En un programa organitzat, cal disposar de la infraestructura i de la tecnologia de la informació necessària per gestionar tot el programa, incloent les invitacions, les re-invitations, els recordatoris, la traça dels resultats, l'assegurament del seguiment de les lesions així com dels càncer detectats i en quin estadi tumoral es troben. Per últim cal establir una sèrie d'indicadors de qualitat en cadascun dels aspectes implicats en el programa, tant pel que fa a la prova de cribratge com de les colonoscòpies i altres processos relacionats.

En contrast, un programa de cribratge oportunista es dona fora d'un procés organitzat i, habitualment, dins un sistema retributiu pels serveis rebuts. A diferència dels programes organitzats que se centren en criteris de qualitat ben establerts, els programes oportunistes, al moure's al marge de processos coordinats, no garanteixen de forma fefaent la qualitat, existint la possibilitat de poder arribar a causar un desequilibri en el procés de cribratge tant per excés com per defecte, així com una utilització inadequada dels recursos i complicacions degudes sobretot a la manca de seguiment d'aquells participants amb una prova de cribratge positiva (74).

En les darreres dues dècades s'ha experimentat una expansió dels PDPCCR. De tota manera, s'observa una variabilitat geogràfica important i, com és d'esperar, els PDPCCR s'han implementat preferentment en països occidentals, aquells en que juntament amb una incidència elevada de CCR, existeixen recursos per fer-hi front.

A Europa, aquesta diferència entre països era especialment evident fins l'any 2010, any en que es va publicar la primera *Guia europea per a garantir la qualitat en el cribratge i el diagnòstic del càncer de còlon i recte* (75). Actualment, una bona part dels països europeus han implementat PDPCCR. Segons dades d'una revisió recent (74), nou països disposen de programes oportunistes, mentre que en altres 16 s'han iniciat o s'estan iniciant programes de cribratge organitzats. L'any 2015, 24 dels 28 països en aquell moment membres de la Unió Europea havien establert, o estaven en vies d'establir, programes de cribratge del CCR, ja sigui en l'àmbit oportunista o organitzat. Un fet a tenir en compte és que aquells països amb programes oportunistes, el percentatge de població a la que s'ofereix la possibilitat de participar-hi és baixa, és a dir que presenten una escassa cobertura. En canvi, la cobertura és més elevada en aquells països que disposen de programes organitzats i, en la majoria d'aquests, el mètode de cribratge escollit és la detecció d'hemoglobina en femta, principalment a través de la FIT. Entre els països que compten amb programes organitzats hi trobem Finlàndia, França, Eslovènia i el Regne Unit amb programes en ple funcionament, Bèlgica, els Països Baixos, Dinamarca, Irlanda, Itàlia, Malta, Polònia i Espanya en la fase de desplegament, Noruega, Portugal i Suècia en fase pilot i, finalment, Grècia en fase de planificació. Entre els països amb cribratge oportunista hi figuren Àustria, la República Txeca, Eslovàquia i Alemanya.

Als Estats Units, el *U.S. Preventive Services Task Force*, un grup Independent d'experts en prevenció i medicina basada en la evidència, aconsella el cribratge del CCR sense fer cap recomanació concreta pel que fa a la prova a emprar, suggerint la realització d'una prova d'hemoglobina en femta tipus guaiac anualment, la sigmoidoscòpia flexible o la

colonoscòpia. Segons dades de l'any 2012, s'havia estimat que el 65% de la població adulta dels Estats Units havia efectuat, d'una manera o altra, algun tipus de cribratge de CCR, sent la colonoscòpia el mètode més habitual (76). Canadà, pel que fa al tipus de cribratge, presenta una situació similar a la dels Estats Units, on en bona part és de tipus oportunista. Tanmateix la baixa densitat demogràfica en algunes zones dificulta arribar a la població pel que, a diferència dels Estats Units, s'observa més tendència en la utilització de proves basades en la detecció d'hemoglobina en femta, ja sigui a través de la prova del guaiac o de la FIT.

Pel que fa a Àsia, la distribució és molt heterogènia. A Xina, la detecció precoç del CCR no arriba a tota la població, i quan ho fa es basa principalment en el mètode del guaiac, realitzant-se el seguiment ja sigui a través del tacte rectal o de la colonoscòpia. Al Japó, la població que es pot beneficiar de l'assegurança nacional de salut, disposa de la possibilitat de participar en programes de cribratge del CCR des de l'any 1992, el qual es realitza mitjançant la FIT.

A Austràlia, l'any 2002 es va iniciar un programa pilot, mentre que a l'any 2006 es va endegar un programa organitzat basat en la FIT.

A la resta de països, sobretot aquells amb menys recursos, la presència dels PDPCCR és testimonial o inexistent. Per exemple, al continent africà, tot i existir alguns estudis basats en models matemàtics que mostren que la implementació del cribratge del CCR utilitzant la colonoscòpia seria cost-efectiu, a la pràctica la seva eficàcia és sovint qüestionada, no només per la falta de recursos i infraestructures sinó també per la baixa incidència del CCR. A les illes del Carib no és habitual la presència de programes de cribratge del CCR, en algunes illes hi són presents programes oportunistes, però

paradoxalment existeix una important mancança d'instal·lacions i recursos per afrontar els casos detectats.

Tot i els canvis observats en els darrers quinze anys, existeix encara un elevat nombre de països en que malgrat l'elevada incidència i mortalitat del CCR, no disposen de PDCCR. En la majoria de casos es pot explicar per limitacions en els recursos, incloent-hi la capacitat per a la realització de les colonoscòpies, afegit a la pròpia organització de l'estructura sanitària. La majoria de programes organitzats utilitzen la detecció d'hemoglobina en femta, ja sigui a través de la prova del guaiac o de la FIT, però amb una clara tendència a aquesta última com a mètode d'elecció, mentre que aquells amb programes oportunistes es decanten per la utilització de proves endoscòpiques, principalment la colonoscòpia (74).

1.6.2 Situació dels programes a l'estat espanyol

A l'estat espanyol, el fet que la gestió sanitària estigui transferida en bona part a les 17 comunitats autònomes motiva que tant la implementació com l'organització dels diferents programes de cribratge no sigui del tot homogènia (77).

Catalunya en va ser pionera, iniciant-s'hi l'any 2000 el primer programa pilot de l'estat espanyol (78). Posteriorment es van anar incorporant altres comunitats autònomes: València l'any 2005, Múrcia l'any 2006, Cantàbria l'any 2008, les Illes Canàries i el País Basc al 2009, Castella-Lleó i la Rioja l'any 2010 (77), Aragó i Navarra van iniciar el programa de cribratge l'any 2013, la Comunitat de Madrid i Andalusia l'any 2014, Balears, Astúries i Castella-La Manxa el 2015 i, finalment, Extremadura l'any 2016. De

tota manera, tan sols el 25% de les comunitats autònomes disposen de programes totalment implementats, en la meitat estan parcialment implementats, i en un 25% estan encara en fase pilot. Tots els programes utilitzen com a prova de cribatge la detecció d'hemoglobina en femta, una mitjançant la prova del guaiac, i la resta la FIT.

A la reunió de la *“Red de Programas de Cribado del Cáncer”* celebrada al maig de 2016 va evidenciar diferències importants entre les distintes comunitats autònomes. A nivell organitzatiu existeixen diferents models, des d'aquells programes que envien per correu postal la carta d'invitació a la població juntament amb el tub de recollida de la mostra de femta, fins els que envien una carta d'invitació, demanant que el ciutadà s'apropi a recollir el tub de recollida de mostra a una oficina de farmàcia o a un centre d'Atenció Primària. La comunicació dels resultat als participants amb un resultat positiu es realitza en alguns programes per telèfon i en altres per carta. Existeixen també diferents models a l'hora de realitzar la primera visita a aquells participants amb un resultat positiu, des dels programes en que es fa des d'Atenció Primària fins els que es realitza en la consulta de gastroenterologia o d'infermeria.

Pel que fa a la cobertura arreu de l'estat espanyol, a l'any 2015 els diferents programes havien arribat a 3.489.939 persones, representant una cobertura del 31%, evidenciant l'increment experimentat en relació l'any 2009, en el que la cobertura era tan sols del 4%.

Referent a la participació, es disposa de dades de 7 comunitats autònomes, de les que només el País Basc presenta una taxa de participació superior al 65%. A Navarra, Catalunya, València i Múrcia, la taxa de participació és acceptable, situant-se per sobre del 45%, mentre que a Cantàbria i la Comunitat Canària les taxes de participació se

situen per sota d'aquesta xifra. En relació a la taxa de positivitat de la prova, definida com el nombre de participants amb un resultat positiu en relació als participants als que se'ls hi realitza la prova, aquesta és molt variable, oscil·lant entre el 4,2% i el 9,8%. Tanmateix, és important recordar que aquest paràmetre depèn de diferents factors, alguns propis de la població, com són el sexe i l'edat, i d'altres propis dels programes (79).

Recentment, la "*Red de Programas de Cribado del Cáncer*" ha publicat els resultats dels indicadors de rendiment diagnòstic, tant de cribratge inicial com successiu, dels programes en funcionament a l'estat espanyol entre els anys 2006 i 2011. Pel que fa a aquests indicadors, cal destacar el promig del valors predictiu positiu per càncer i adenoma avançat de tots els programes espanyols, que en cribratge inicial varen ser del 6,14% i 41,06%, respectivament, i en cribratge successiu del 5,91% i 40,22%, respectivament (77).

1.6.3 Situació dels programes a Catalunya

Com s'ha comentat a la secció anterior, el primer PDPCCR de l'estat espanyol es va iniciar a Catalunya, en concret a 12 centres d'atenció primària de L'Hospitalet de Llobregat. Anava dirigit a homes i dones entre 50 i 69 anys d'edat sense antecedents personals de CCR, adenomes colorectals ni malaltia inflamatòria intestinal, i amb absència de criteris que els inclogués en les síndromes de càncer hereditari. En la primera ronda d'aquest programa es van convidar 63.880 persones, mentre que a la segona se'n van convidar 66.534. La freqüència del programa va ser biennal i la prova

utilitzada en aquell moment va ser la del guaiac, enviant per correu als ciutadans que comunicaven la seva intenció de participar tot el material necessari per a la recollida de la mostra. Les taxes de participació en primera i segona ronda varen ser 17,2% i 22,3%, respectivament (78).

El PDPCCR de Catalunya està en vies de completar el seu desplegament per tot el territori, previst per a finals de l'any 2017. El programa depèn directament del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i està coordinat pel Pla Director d'Oncologia a través de la Oficina de Cribratge de Càncer de Catalunya. Va dirigit a homes i dones de 50 a 69 anys, la seva periodicitat és biennal i utilitza com a prova de cribratge la FIT amb un valor discriminat de 20 µg/g per seleccionar la població a la que es practicarà una colonoscòpia.

A dia d'avui i a nivell executiu, el programa disposa de 8 oficines tècniques, també anomenades oficines de cribratge, i 11 laboratoris on s'analitzen les mostres de femta de la població. Aquells participants amb una prova positiva són remesos a les unitats d'endoscòpia on se'ls hi practicarà la colonoscòpia. Tot el procés, i depenent del model organitzatiu de cada oficina de cribratge, compte amb la col·laboració dels equips d'Atenció Primària i/o de les oficines de farmàcia, mentre que els centres sanitaris són les unitats de referència diagnòstica i de tractament. El PDPCCR de Catalunya disposa d'un document on s'hi exposen els seu criteris generals d'organització i funcionament (80).

Segons dades del Pla Director d'Oncologia (juliol de 2016), la taxa de participació a Catalunya ha experimentat un augment significatiu, passant del 30,5% l'any 2009 al 46,6% l'any 2015 (dades provisionals). La taxa de positivitat a partir de l'any 2010,

utilitzant com a única prova a tot el territori la FIT amb un valor discriminant de 20 µg/g, ha oscil·lat entre el 4,5% i el 6,2%. El VPP per adenomes d'alt risc (AAR), categoria que afegeix a la de AA la presència de 3 o més adenomes de qualsevol mida, ha oscil·lat entre el 36,4% i el 41,5%, mentre que per càncer invasiu ha estat entre el 4,2% i 6,1%. Tot això es tradueix en que a l'any 2015 es van detectar a Catalunya 2.815 AAR (20,41‰) i 315 càncers invasius (2,28‰).

Aquestes dades tan prometedores auguren un compliment adequat del projecte singular inclòs a l'àrea prioritària del càncer del Pla de Salut de Catalunya 2016-2020, que té com objectiu final reduir la taxa de mortalitat per càncer de colon i recte a Catalunya en un 5% (13).

1.6.4 El programa de Barcelona com un exemple organitzatiu

En línia amb el desplegament del PDPCCR de Catalunya iniciat l'any 2000 a L'Hospitalet de Llobregat, el programa va arribar a la ciutat de Barcelona el desembre de 2009. El projecte està coordinat a nivell executiu per l'Oficina Tècnica de Barcelona, constituïda per professionals de diferents àmbits de la salut de l'Hospital Clínic i de l'Hospital del Mar. En una primera fase, la població escollida per iniciar el programa corresponia als ciutadans inclosos al Registre Central d'Assegurats (RCA) de les zones d'influència de les Àrees Bàsiques de Salut (ABS) incloses en les Àrees Integrals de Salut (AIS) Esquerra i Litoral Mar (Figura 4).

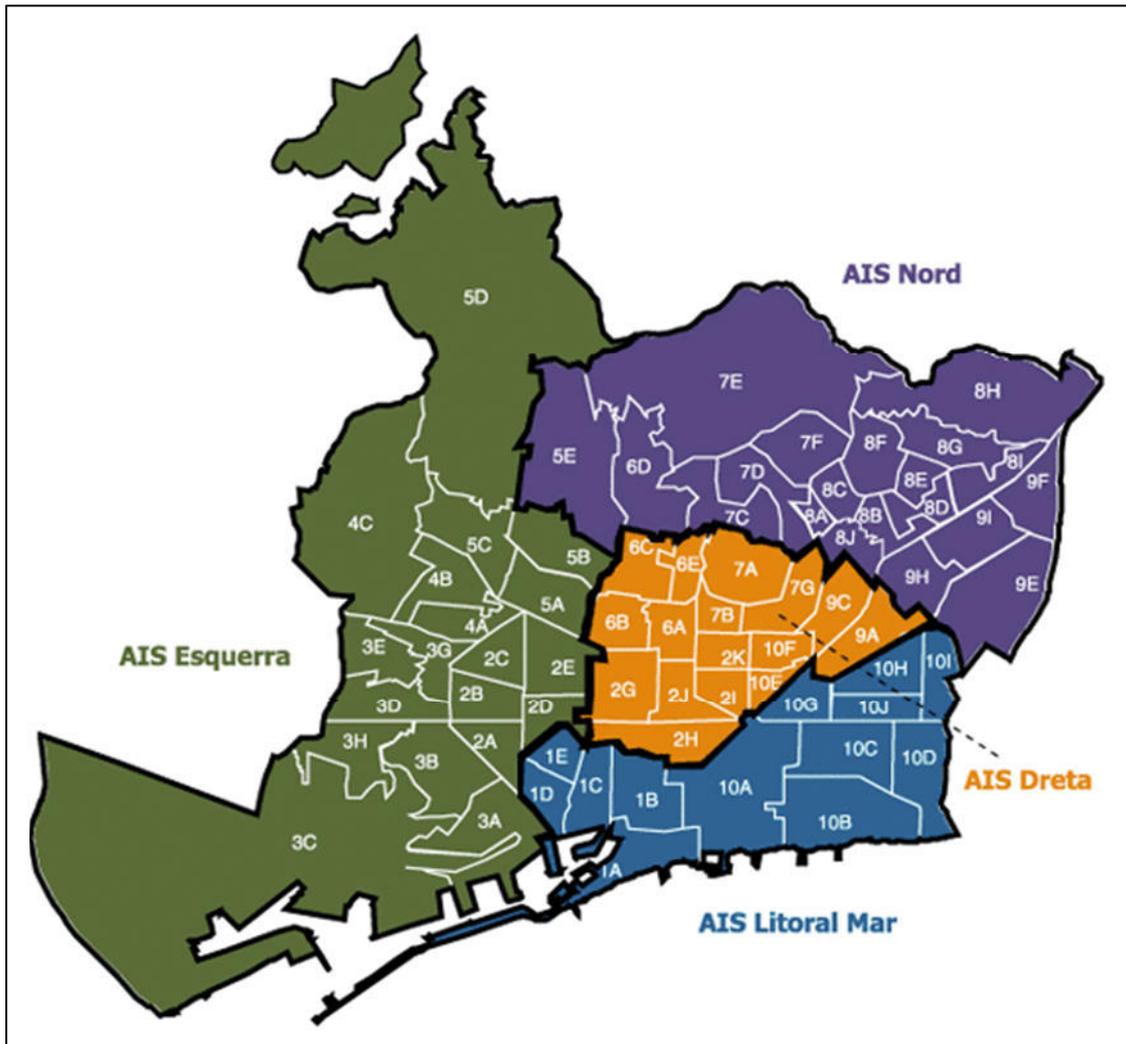


Figura 4. Àrees Integrals de Salut (AIS) i Àrees Bàsiques de Salut (ABS) de Barcelona

Entre l'any 2010 i 2011 es va dur a terme la primera ronda del programa que comptava amb una població diana de 195.795 persones. La taxa de participació en la primera ronda va ser del 43,6%, més elevada en dones que en homes, i la taxa de positivitat va ser del 6,2%, més elevada en homes que en dones i amb una elevada variabilitat entre les ABS. El VPP per AAR va ser del 41,5% mentre que per càncer invasiu va ser del 6,0%. La taxa de detecció d'AAR va ser del 21,7‰ (1.734 individus) i la de CCR va ser del

3,1‰ (251 individus). En la seva majoria, els càncers detectats es presentaven en estadis inicials, trobant-se el 65% en estadis I ó II, i només el 6,4% en estadi IV (81).

El programa de Barcelona compta amb la participació de les oficines de farmàcia, les quals no tan sols lliuren els tubs de la FIT, sinó també donen informació de tipus general sobre el programa i la seva importància, comproven l'absència de motius d'exclusió, i resolen dubtes relacionats amb la recollida de la mostra. A les oficines de farmàcia també s'hi retornen els tubs de la FIT i, utilitzant el sistema de distribució farmacèutica, les mostres són enviades al laboratori de l'Hospital Cínic per la seva posterior anàlisi. Previ a la contribució en el PDPCCR de Barcelona, els farmacèutics reben una formació específica per tal de realitzar la seva tasca de forma adequada. Segons els mateixos farmacèutics, aquesta col·laboració suposa un valor afegit al Programa i una manera d'incrementar la confiança de la població en aquests tipus d'accions. Amb actuacions com aquesta probablement s'afavoreix la implicació de la població i s'ajuda a incrementar la taxa de participació (82).

La base de dades dels participants obtinguda a través del RCA és depurada a partir de dades hospitalàries (fonamentalment, el registre de càncers), per tal d'ometre aquelles persones amb algun criteri d'exclusió conegut, les quals són derivades a circuits específics. Les cartes per a convidar a la població, que s'envien de forma personalitzada i seqüencial seguint un cronograma, inclouen un tríptic informatiu i el llistat de les farmàcies col·laboradores de cada zona.

Tots els participants en el PDPCCR de Barcelona amb un resultat de la FIT negatiu ($< 20 \mu\text{g/g}$) reben una carta informant-los d'aquest resultat i on se'ls comunica que tornaran a ser convidats passats 2 anys, sempre i quan continuïn complint els criteris d'inclusió.

Aquells amb un resultat positiu se'ls contacte per telèfon per tal de concertar una visita on explicar el significat del resultat positiu i proposar la realització d'una colonoscòpia. Si aquesta és normal o es detecten únicament pòlips hiperplàstics al recte-sigma o inflamatoris, la persona no rebrà un seguiment específic i se la tornarà a convidar passats 10 anys. En el cas de detectar altres lesions i segons les característiques d'aquestes, se'ls proposarà un seguiment específic, ja sigui a Atenció Primària o a una consulta hospitalària especialitzada. En el cas de detectar un CCR, és derivat al circuit assistencial hospitalari per a realitzar l'estadificació i el seu tractament (81).

Actualment, el PDPCCR de Barcelona s'ha estès a la resta de la ciutat, incorporant la població corresponent a les AIS Nord i Dreta (Figura 4), incrementant la seva població diana fins a més de 400.000 persones. En general, les actuacions del Programa de Barcelona segueixen les recomanacions de la *Guia europea per a garantir la qualitat en el cribratge i el diagnòstic del càncer de còlon i recte* (75) però adaptada a les necessitats organitzatives del propi Programa, definint els diferents indicadors i processos en el Pla Funcional del PDPCCR de Barcelona (83), i actualitzant periòdicament els resultats del Programa en el lloc web (www.preveniocolonbcn.org).

1.6.5 Gestió dels recursos i organització de les llistes d'espera

Davant la sospita diagnòstica del CCR la prova diagnòstica d'elecció és la colonoscòpia, la qual ha experimentat importants millores tècniques i de qualitat en els darrers anys. Aquest fet, afegit a la implementació més o menys generalitzada dels PDPCCR, ha

comportat un increment molt important del nombre de colonoscòpies que es realitzen. Aquesta circumstància, juntament amb el fet que es tracta d'una prova que no està exempta de riscos i complicacions, comporta un important cost econòmic (84-86).

Estudis realitzats tant als Estats Units com a Europa, assenyalen que els requeriments de colonoscòpia s'han duplicat en els darrers anys, i en alguns casos han arribat a multiplicar-se per quatre. En la majoria de casos, les sol·licituds estan justificades, però en algunes ocasions, degut a criteris organitzatius d'alguns centres i també per motius del model sanitari del país, poden arribar a no estar ben indicades. Aquesta situació ha obligat a adequar les unitats d'endoscòpia a les necessitats de cada moment i gestionar la càrrega de treball a través de diferents criteris, no només per indicar o no la seva realització, sinó també per a prioritzar aquells casos en que el temps pot influir en el pronòstic del pacient. Seguint aquesta línia, diferents societats han publicat guies que estableixen criteris que tenen com objectiu millorar i aclarir les indicacions per realitzar una colonoscòpia. Com a exemples més destacats, les recomanacions de la guia de l'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) i les del *European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy* (EPAGE). També s'han publicat criteris per la seva priorització, en són un exemple les guies de *Two Week Wait* (TWW) del Sistema Nacional de Salut del Regne Unit, la del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) també al Regne Unit i la del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (87). Les recomanacions d'aquestes guies estan dissenyades per aplicar-les en pacients simptomàtics i cap d'elles incorpora la FIT entre els criteris a tenir en compte. Un estudi recent assenjala que la incorporació de la FIT en pacients

simptomàtics pot ajudar en la presa de decisions i a prioritzar la realització de la colonoscòpia en els pacients amb sospita de CCR, tractant-se d'un mètode més acurat quan es compara amb les guies de la NICE i la SIGN (88).

No existeixen gaires estudis realitzats en població de cribratge que incorporin proves de laboratori per assignar un risc als participants en els PDPCCR, i els que ho fan incorporen variables diverses, que si es volen posar en pràctica poden interferir en la que hauria de ser una consulta de cribratge àgil, encareixen el procediment i compliquen la interpretació (89-91). Del que no hi ha cap tipus de dubte és de la necessitat d'establir i seguir criteris que permetin organitzar les cites dels participants amb una prova positiva d'hemoglobina en femta, agilitzar les llistes d'espera i prioritzar aquells en que el seu pronòstic pot estar lligat al temps transcorregut entre un resultat positiu i la realització de l'endoscòpia.

La implementació dels PDPCCR, en ocasions de forma precipitada i sovint sense la possibilitat de preveure amb exactitud l'increment d'activitat que representen, ha obligat a anar-se adaptant a mida que els programes s'estenien, ajustant-se a les circumstàncies de cada moment i mirant d'optimitzar al màxim els recursos dels que es disposa. Són pocs els programes que poden adequar-se a les recomanacions de la *Guia europea per a garantir la qualitat en el cribratge i el diagnòstic del càncer de còlon i recte* en la que s'estableix un temps màxim de quatre setmanes entre un resultat positiu de la FIT i la realització de la colonoscòpia, i en la que s'assenyala que el temps desitjable no hauria de superar les dues setmanes (75). En els escassos estudis publicats i en el millor dels escenaris és habitual observar que en poc més de la meitat dels participants amb un resultat positiu se'ls hi pot realitzar la colonoscòpia abans de

les primeres quatre setmanes (92-94). Aquest retard ha estat molt destacat pels participants en els PDPCCR (95), ja que no és tan sols motiu d'angoixa sinó que ocasiona un endarreriment en aquells participants que requereixen d'una actuació terapèutica immediata.

Per tot el que s'ha exposat, és important disposar d'estudis que permetin entendre el comportament de la FIT en els participants en un PDPCCR, amb la finalitat de d'establir criteris que ajudin al disseny de circuits que agilitzin les llistes d'espera i, sobretot, identifiquin aquells participants amb un risc de neoplàsia més elevat.

2. Hipòtesi i objectius

La incorporació de la FIT a la pràctica assistencial i, sobretot, als PDPCCR ha suposat una millora molt important respecte als mètodes qualitatiu utilitzats anteriorment. Tot i així, els avantatges de disposar d'un mètode que ens permet mesurar la quantitat d'hemoglobina present en femta no ha estat avaluat ni estudiat a fons. En aquest sentit, malgrat que el valor discriminat de la prova establert a cada PDPCCR selecciona els individus als que cal practicar una colonoscòpia, la utilització d'un punt de tall secundari o d'una puntuació prenent com a base diferents variables podria ajudar a estratificar la població en funció de la probabilitat d'identificar lesions pre-malignes o malignes i, en conseqüència, permetria organitzar els recursos de colonoscòpia, gestionar les llistes d'espera i prioritzar les exploracions en aquells participants amb un risc més elevat.

2.1 Hipòtesi

La hipòtesi principal dels estudis presentats en aquesta Tesi Doctoral és que la utilització de la concentració d'hemoglobina en femta obtinguda a partir de la FIT, juntament amb variables demogràfiques, podria contribuir a identificar aquells participants amb un resultat de FIT positiu que tenen un risc més elevat de presentar AAR i/o CCR.

2.2 Objectius

L'objectiu principal de la present Tesi Doctoral és identificar un mètode que permeti establir el risc de presentar neoplàsia colorectal avançada en la població que participa en un programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte amb un resultat positiu d'hemoglobina en femta.

Com objectius secundaris de la mateixa s'estableixen:

- Identificar i descriure diferències en la concentració d'hemoglobina en femta en funció de variables demogràfiques.
- Avaluar l'eficàcia diagnòstica de la prova immunoquímica quantitativa d'hemoglobina en femta, tant per a la identificació com per a l'exclusió de neoplàsia de còlon i recte.
- Estudiar el comportament de la prova immunoquímica quantitativa d'hemoglobina en femta davant la presència d'altres lesions no neoplàstiques.
- Estudiar el valor diagnòstic de la utilització d'una o dues mostres per pacient, corresponents a moviments intestinals diferents.

3. Resultats

Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program.

Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, Buron A, López-Cerón M, Bessa X, Serradesanferm A, Piracés M, Macià F, Guayta R, Filella X, Molina R, Jimenez W, Castells A; PROCOLON Group.

Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):628-636

Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia According to Fecal Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program

Josep M. Auge,¹ Maria Pellise,² José M. Escudero,¹ Cristina Hernandez,³ Montserrat Andreu,⁴ Jaume Grau,⁵ Andrea Buron,³ María López-Cerón,² Xavier Bessa,⁴ Anna Serradesanferm,⁵ Mercè Piracés,³ Francesc Macià,³ Rafael Guayta,⁶ Xavier Filella,¹ Rafael Molina,¹ Wladimiro Jimenez,¹ and Antoni Castells,² for the PROCOLON Group

¹Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ²Gastroenterology Department, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³Epidemiology and Evaluation Department, ⁴Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁵Preventive Medicine and Hospital Epidemiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Council of Colleges of Pharmacists in Catalonia, Barcelona, Spain

BACKGROUND & AIMS: The latest generation of fecal immunochemical tests (FIT) allows for quantitation of hemoglobin in feces, allowing for selection of optimal cut-off concentrations. We investigated whether individuals with positive results from quantitative FITs, in combination with other factors, could be identified as being at greatest risk for advanced colorectal neoplasia. **METHODS:** In a retrospective study, we analyzed data from a consecutive series of 3109 participants with positive results from FITs (≥ 20 $\mu\text{g/g}$ of feces) included in the first round of the Barcelona colorectal cancer screening program, from December 2009 through February 2012. All participants underwent colonoscopy and were assigned to groups with any advanced colorectal neoplasia or with nonadvanced colorectal neoplasia (but with another diagnosis or normal examination findings). **RESULTS:** Median fecal hemoglobin concentrations were significantly higher in participants with advanced colorectal neoplasia (105 $\mu\text{g/g}$; interquartile range, 38–288 $\mu\text{g/g}$) compared with participants with nonadvanced colorectal neoplasia (47 $\mu\text{g/g}$; interquartile range, 23–119 $\mu\text{g/g}$) ($P < .001$). Positive predictive values for advanced colorectal neoplasia, determined using arbitrary fecal hemoglobin concentrations, differed with sex and age. Multivariate logistic regression analysis identified sex (men: odds ratio [OR], 2.07; 95% confidence interval, 1.78–2.41), age (60–69 y: OR, 1.24; 95% confidence interval, 1.07–1.44), and fecal hemoglobin concentration (>177 $\mu\text{g/g}$: OR, 3.80; 95% confidence interval, 3.07–4.71) as independent predictive factors for advanced colorectal neoplasia. Combining these factors, we identified 16 risk categories associated with different probabilities of identifying advanced colorectal neoplasia. Risk for advanced colorectal neoplasia increased 11.46-fold among individuals in the highest category compared with the lowest category; positive predictive values ranged from 21.3% to 75.6%. **CONCLUSIONS:** Fecal hemoglobin concentration, in addition to sex and age, in individuals with positive results from FITs can be used to stratify probability for the detection of advanced colorectal neoplasia. These factors should be used to prioritize individuals for colonoscopy examination.

Keywords: Colorectal Cancer Screening; Fecal Immunochemical Tests; Colonoscopy; Risk Stratification.

Colorectal cancer is an important health problem all over the world. Worldwide, 1 million people each year will develop colorectal cancer, and the incidence of this tumor is increasing. In industrialized countries, colorectal cancer is the third most common malignancy in men and the second most common in women.¹ Most colorectal cancer cases are sporadic, resulting from the accumulation of somatic genetic alterations, and associated with a variety of environmental risk factors. The remaining proportion of cases involve a hereditary component.^{2,3}

Screening for colorectal cancer can identify the disease at an earlier stage or at a premalignant phase. Tests for fecal blood have been developed to detect unnoticeable bleeding from colorectal neoplasms. Different trials have proven the effectiveness of tests for fecal blood screening, showing a colorectal cancer-associated mortality reduction of 15%–33%.⁴ Likewise,^{5,6} several trials have confirmed the superiority of fecal immunochemical tests (FITs) over guaiac-based tests for fecal blood, with respect to both adherence and the detection rate of advanced colorectal neoplasia.^{7–13} Moreover, FITs offer several additional benefits, such as production of numeric results that remove the subjectivity of interpretation, and automated processing that allows high-throughput and precise quality-assurance programs. Finally, the latest generation of FITs provide a quantitative measurement of hemoglobin concentration in feces that allows the selection of an optimal cut-off concentration for a specific target population and standardization of test outcomes.^{8,14}

In the past few years, the demand for colonoscopy has increased greatly as a consequence of massive colorectal cancer screening program implementations worldwide. Because colonoscopy is a limited resource in many countries,^{15–17} longer waiting times already have been

Abbreviations used in this paper: FIT, fecal immunochemical test; PPV, positive predictive value.

© 2014 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.008>

observed.¹⁸ To ameliorate any potential negative impact of this circumstance on patients' prognosis, prioritization of individuals with a higher risk for developing advanced colorectal neoplasia based on clinical and/or analytic data could represent the most acceptable approach. For this purpose, quantitative FITs, along with demographic characteristics, may contribute to identifying these individuals. Indeed, although the main cut-off value of this test selects individuals who should undergo colonoscopy in a screening setting, the use of secondary cut-off values would allow stratification according to the probability of premalignant or malignant lesions and, therefore, would prioritize colonoscopy resources.

Patients and Methods

Study Population

This study analyzed 3109 consecutive FIT-positive individuals who participated in the first round of the Barcelona Colorectal Cancer Screening Program (from December 2009 to February 2012). This program focused on asymptomatic men and women (N = 197,839) aged 50–69 years. Permanent exclusion criteria were as follows: personal history of colorectal cancer, adenoma, or inflammatory bowel disease; family history of hereditary or familial colorectal cancer (ie, ≥ 2 first-degree relatives with colorectal cancer or 1 in whom the disease was diagnosed before the age of 60 years)^{19–21}; severe co-existing illness; and previous total colectomy within the past 5 years. Participants also temporarily were excluded if they had undergone tests for fecal blood within the previous 2 years or sigmoidoscopy or colonoscopy within the previous 5 years, or if they had symptoms requiring additional work-up. The participants with previous screening tests would become eligible when sufficient time had elapsed since the tests,²² and those with symptoms became eligible if the results of the clinical work-up were negative.

Definitions

Participants with a positive FIT ($\geq 20 \mu\text{g/g}$) underwent colonoscopy performed by expert endoscopists (those who had performed >400 colonoscopies/y). Histology of all detected lesions was evaluated by expert pathologists devoted to gastrointestinal oncology following the European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis.²³ Serrated lesions were classified according to the European Society of Gastrointestinal Endoscopy recommendations,²⁴ which consider both size and the presence of dysplasia. Indeed, patients with large serrated polyps (≥ 10 mm) or those with dysplasia were classified as advanced adenomas, whereas patients with serrated polyps less than 10 mm with no dysplasia were classified as nonadvanced adenomas. According to the colonoscopy examination and the pathology results, they were categorized into 2 groups: the first one was made up of participants with any advanced colorectal neoplasia, and the second group comprised the remaining participants, including individuals with a normal examination and other diagnoses (ie, low-risk adenoma, inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, hemorrhoids, angiodysplasia, and diverticulosis), henceforth referred to as the *nonadvanced colorectal neoplasia group*. Advanced colorectal neoplasia was

defined as colorectal cancer or high-risk adenoma, which in turn was defined as any advanced adenoma (lesions ≥ 10 mm in size or with a villous component or high-grade dysplasia) or as 3 or more nonadvanced adenomas. Tumor staging was established according to the TNM classification system of the Union for International Cancer Control.²⁵ Finally, participants were classified according to the most advanced lesion.

Fecal Immunochemical Test

To standardize methods, we followed the Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin Evaluation Reporting guidelines,²⁶ and results of FIT were reported in micrograms of hemoglobin per gram of feces, as recommended by the Expert Working Group on FIT for Screening, the Colorectal Cancer Screening Committee, and the World Endoscopy Organization.²⁷ Each participant collected one fecal sample using a specimen collection device (Eiken Chemical Co, Tokyo, Japan). The device collects 10 mg feces with a serrated probe attached to the cap into a 2.0 mL buffer. Samples were analyzed using the fully automated analyzer OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co), which uses the same technology as the OC-SENSOR MICRO.^{28,29} Specimens were stored at 4°C and then allowed to warm to room temperature for analysis. The method calibration curve is linear for concentrations in the range of 6–200 $\mu\text{g/g}$. The analyzer is equipped with an automatic dilution system that allows a wider analytic range of up to 3000 $\mu\text{g/g}$ in the first dilution, and 50,000 $\mu\text{g/g}$ in the second dilution. All analyses were performed by 2 clinical laboratory technicians; the laboratory has a total quality management system and is certified to ISO 9001:2008 standards by the Asociación Española de Normalización y Certificación (Spain). The analyzer was calibrated once every 2 weeks with the calibrators provided by the manufacturer (Eiken Chemical Co). Each analytic run was preceded by analysis of 2 quality control materials (Eiken Chemical Co), and analyses of these quality control materials were performed every 200 samples. The target values of control materials used were set a priori by 20 replicate analyses and quality control limits set as the mean plus/minus 2 standard deviations rule used for acceptance or rejection of analytic runs. The combined weighted coefficient of variation obtained was 4.0% at 25 μg hemoglobin/g feces (n = 594) and 4.1% at 90 μg hemoglobin/g feces (n = 594). The FIT concentrations were recorded electronically, along with the kit number, by the analyzer, and these data were sent electronically to the screening program information technology application using the laboratory information system.

Statistical Analysis

A logarithmic transformation for graphic representation of fecal hemoglobin concentration was performed. The Mann-Whitney *U* test was used to compare fecal hemoglobin concentrations between the advanced colorectal neoplasia and the nonadvanced colorectal neoplasia groups. In addition, the Kruskal-Wallis test was performed to evaluate differences in fecal hemoglobin concentrations among groups of individuals with different colonoscopy findings.

The positive predictive value (PPV) (true positive/true positive + false positive) at arbitrary fecal hemoglobin concentrations was calculated for advanced colorectal neoplasia (ie, colorectal cancer and high-risk adenoma).

A logistic regression analysis was performed to determine the independent association of multiple variables (ie, sex, age, FIT quartiles, referral hospital, city district, and primary care center) with the detection of advanced colorectal neoplasia, equating the relationships between population characteristics and occurrence of the dichotomist-dependent variable. Variables achieving a *P* value of less than .05 were included in the model. To assess calibration of the model, the Hosmer-Lemeshow test was performed; a nonsignificant result (*P* = .312) supported the goodness-of-fit of our model.³⁰ The discrimination power was calculated with the area under the receiver operating characteristic curve and the corresponding 95% confidence interval.

Continuous variables are reported as medians with interquartile ranges. Statistical significance was set at a *P* value of less than .05. Statistical analysis was performed using PASW Statistics 18 version 18.0.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) and GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Results

The study population comprised 3109 FIT-positive participants undergoing colonoscopy (median age, 60 y; range, 50–69 y). Colonoscopy findings according to fecal hemoglobin concentration are shown in [Table 1](#). High-risk adenoma represented the most common lesion (1147 participants, 36.9%), whereas colorectal cancer was identified in 294 participants (9.5%), most of them at an early stage (54.4% were intramucosal carcinoma and 27.2% were detected at stages I and II).

Fecal Hemoglobin Concentration According to Colonoscopy Findings

[Figure 1](#) shows the box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentration according to colonoscopy findings. Fecal hemoglobin concentrations were significantly higher in individuals with advanced colorectal neoplasia than in those with nonadvanced colorectal neoplasia (median,

105 $\mu\text{g/g}$; interquartile range, 38–288 $\mu\text{g/g}$ vs median, 47 $\mu\text{g/g}$; interquartile range, 23–119 $\mu\text{g/g}$, respectively; *P* < .001). As shown in [Figure 2](#), significantly different concentrations (*P* < .001) were found among all groups, except for the comparison between individuals with low-risk adenoma and the normal group (*P* = .52) and between the group with high-risk adenoma and other non-neoplastic lesions (*P* = .26). The highest concentrations were detected in participants with colorectal cancer (median, 160 $\mu\text{g/g}$; interquartile range, 64–442 $\mu\text{g/g}$). Participants with advanced stages (stages III–IV) had significantly higher fecal hemoglobin concentrations when compared with participants with early stages (stages I–II) (*P* = .008) or intramucosal carcinoma (*P* = .004) ([Table 1](#)).

Positive Predictive Value for Advanced Colorectal Neoplasia

The PPVs for advanced colorectal neoplasia, both in the whole series and in each sex- and age-specific subset of individuals, are shown in [Figure 3](#). As shown, although the PPV for advanced colorectal neoplasia reached a plateau after a fecal hemoglobin concentration of 200 $\mu\text{g/g}$, the corresponding figure for colorectal cancer continued to increase up to higher concentrations ([Figure 3A](#)). This pattern was maintained in all sex- and age-specific subgroups ([Figure 3B–E](#)), with higher PPVs for advanced colorectal neoplasia in men than in women, and in individuals aged 60–69 years than in those aged 50–59 years. Interestingly, however, the PPV for colorectal cancer in women aged 60–69 years was higher than in men of the same age ([Figure 3C and E](#)).

Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia

A logistic regression analysis was performed to determine the independent association of each factor with

Table 1. Colonoscopy Findings, Fecal Hemoglobin Concentrations, and Time Elapsed From the FIT to Colonoscopy

Colonoscopy findings	n	Percentage	Women	50–59 y	Fecal hemoglobin concentration, $\mu\text{g/g}$, median (IQR)	Days elapsed from the FIT to colonoscopy, median (IQR)
Advanced colorectal neoplasia ^a	1441	46.3	32.7%	42.4%	105 (38–288)	45 (33–75)
Colorectal cancer	294	9.5	37.4%	38.1%	160 (64–442)	46 (31–69)
Intramucosal carcinoma	160	5.1	37.3%	34.7%	119 (57–371)	49 (34–77)
Stages I–II	80	2.6	40.7%	47.5%	146 (56–310)	42 (28–68)
Stages III–IV	54	1.7	35.0%	27.5%	307 (126–1352)	54 (34–82)
Adenoma	1695	54.5	34.1%	43.1%	67 (27–93)	45 (33–75)
High-risk adenoma ^b	1147	36.9	31.5%	43.5%	92 (26–268)	45 (34–76)
Low-risk adenoma	548	17.6	39.6%	42.3%	42 (27–93)	45 (33–75)
Other non-neoplastic lesions ^c	273	8.8	40.3%	49.5%	66 (34–172)	42 (32–67)
Normal examination ^d	847	27.2	63.3%	50.5%	45 (28–119)	47 (34–78)

IQR, interquartile range.

^aIncludes colorectal cancer and high-risk adenoma.

^bIncludes any advanced adenoma (ie, lesions ≥ 10 mm in size or with a villous component or high-grade dysplasia) or 3 or more nonadvanced adenomas.

^cIncludes individuals with inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, and angiodysplasia.

^dIncludes individuals with minor findings (ie, hemorrhoids and diverticulosis).

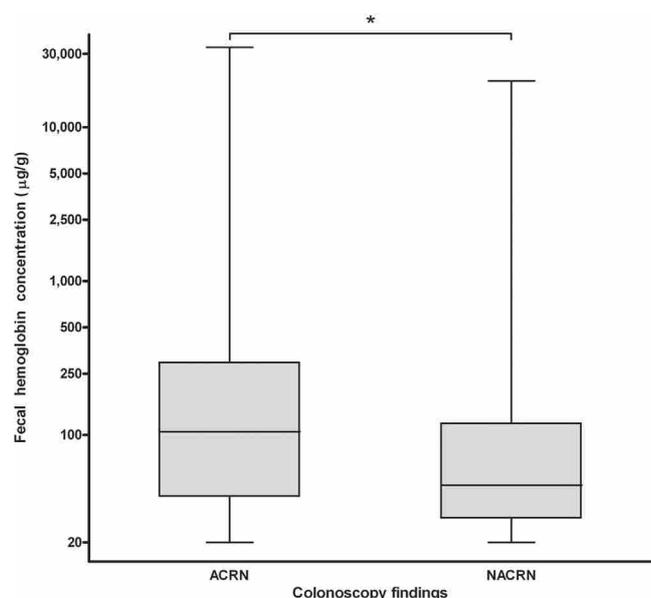


Figure 1. Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations in individuals with and without any advanced colorectal neoplasm. **P* < .001. ACRN, advanced colorectal neoplasia; NACRN, nonadvanced colorectal neoplasia.

advanced colorectal neoplasia. The results of the multivariate logistic regression analysis (Table 2) showed that sex, age, and fecal hemoglobin concentration (quartiles) were associated independently with advanced colorectal neoplasia.

Combining these 3 independent factors, it was possible to delineate 16 risk categories, with an 11.46-fold (95%

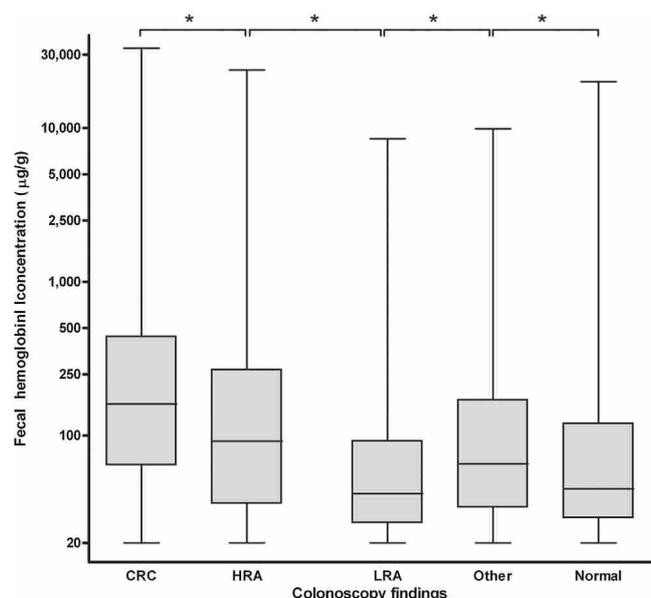


Figure 2. Box-and-whiskers plot for fecal hemoglobin concentrations according to colonoscopy findings. Other non-neoplastic lesions include inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, and angiodysplasia. The normal examination group includes individuals with hemorrhoids and diverticulosis. **P* < .001. CRC, colorectal cancer; HRA, high-risk adenoma; LRA, low-risk adenoma.

confidence interval, 7.25–18.10) increased probability of identifying an advanced colorectal neoplasia when the highest category (ie, men aged 60–69 years and with a fecal hemoglobin concentration greater than the third quartile [$>177 \mu\text{g/g}$]) was compared with the lowest category (ie, women aged 50–59 years with a fecal hemoglobin concentration in the first quartile [$20\text{--}32 \mu\text{g/g}$]) (Table 3).

Risk categories defined in the earlier-mentioned logistic regression model were associated with different PPVs for advanced colorectal neoplasia, which ranged from 21.3% to 75.6% (Table 4). As shown, these categories were classified arbitrarily into 3 risk levels according to their corresponding PPV: up to 30% (low risk); between 31% and 50% (average risk); and higher than 50% (high risk). By using this stratification, 734 participants (23.6%) were classified in the low-risk group, 1150 participants (37%) were classified in the average-risk group, and 1225 participants (39.4%) were classified in the high-risk group.

Discussion

Results of this study show that fecal hemoglobin concentration depends on colorectal lesions, with greater concentration in participants with high-risk adenoma or colorectal cancer than in those with low-risk adenomas, non-neoplastic findings, or a normal examination. More importantly, a combination of this variable with demographic characteristics (ie, sex and age) allows stratification of FIT-positive individuals into 3 risk categories with different probabilities of presenting with an advanced colorectal neoplasia.

The quantitative nature of FITs represents a big step forward in colorectal cancer prevention³¹ and probably will require an adjustment of the current approach to the screening policy. FIT is a recognized screening strategy based on its capacity to discriminate between individuals with colorectal neoplasms and those without such lesions.^{28,29,32–35} Results of this study show that malignant lesions, including intramucosal carcinoma and high-risk adenoma, bleed more than other colorectal lesions, thus allowing differentiation of advanced colorectal neoplasia from other colonoscopy findings not relevant for screening purposes. The different bleeding profiles among colorectal lesions indicate that fecal hemoglobin concentration depends on their severity. In this sense, it is important to point out that previous studies focused on assessing sensitivity, specificity, and predictive values of FITs usually evaluated results in a qualitative manner and generally using cut-off concentrations of less than 40–50 $\mu\text{g/g}$,^{36–39} with only a few analyses including the dynamic information offered by the quantitative FITs.^{7,14,28,37,40–42} Our results also suggest that some non-neoplastic lesions, such as inflammatory and hyperplastic polyps and inflammatory bowel disease, may have a similar bleeding profile to high-risk adenoma, making it difficult to discriminate among them with only the aid of fecal hemoglobin concentration.

This study analyzed the impact of combining dynamic fecal hemoglobin concentrations and common demographic characteristics for the prediction of presenting with

CLINICAL AT

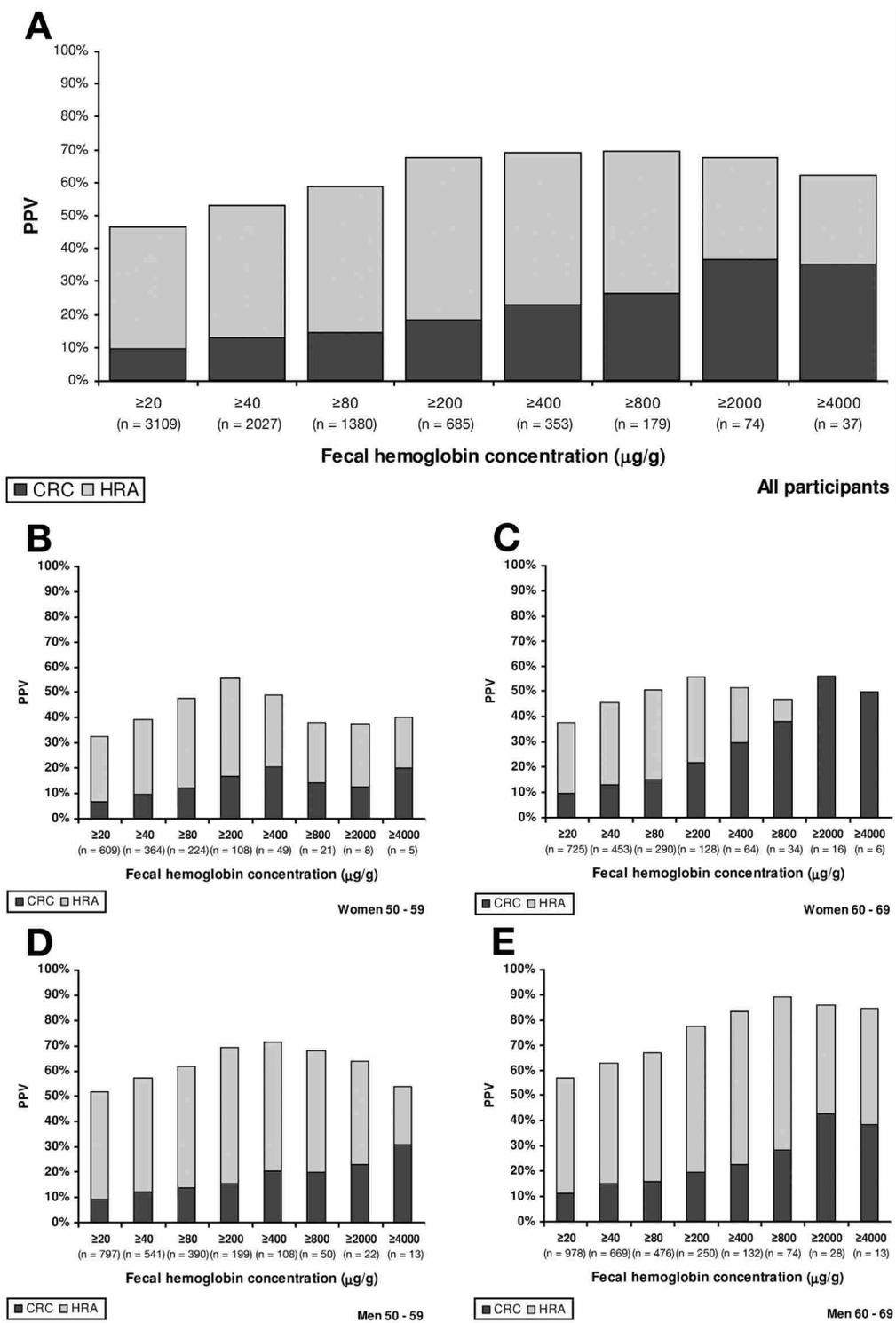


Figure 3. Positive predictive value for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentrations (A) in the whole series and (B-E) in each sex- and age-specific subset of individuals. CRC, colorectal cancer; HRA, high-risk adenoma.

advanced colorectal neoplasia in FIT-positive participants. Indeed, integration of characteristics of the studied population (ie, sex and age) and fecal hemoglobin concentration allows prediction of the probability of detecting colorectal cancer and/or high-risk adenoma during the colonoscopy. The association of these lesions with sex and age was well recognized before,^{43,44} but the additive effect of fecal

hemoglobin concentration was unknown.⁴⁵ In our humble opinion, these results may be relevant in colorectal cancer screening programs and their corresponding endoscopy units from a pragmatic point of view. First, using easily accessible information may help to stratify FIT-positive individuals into different risk categories, thus allowing clinicians to inform them about the probability of detecting

Table 2. Logistic Regression Analysis of Variables Associated With the Detection of Advanced Colorectal Neoplasia

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P value
Sex			
Women	1 ^a		
Men	2.07	1.78–2.41	<.001
Age, y			
50–59	1 ^a		
60–69	1.24	1.07–1.44	.005
Fecal hemoglobin concentration, $\mu\text{g/g}$			
20–32	1 ^a		
33–64	1.23	1.00–1.52	.05
65–177	2.00	1.61–2.44	<.001
>177	3.80	3.07–4.71	<.001

NOTE. Calibration of model: Hosmer–Lemeshow test, $P = .312$. Discrimination power of model: area under the receiver operating characteristic curve, 0.676; 95% confidence interval, 0.657–0.695.

^aReference category.

advanced colorectal neoplasia more precisely and, importantly, to prioritize examinations in those participants with the greatest probability of having such lesions. This latter aspect is especially relevant in endoscopy units with long waiting lists, in which objective criteria may help to organize and rationalize working schedules and agendas. Second, it is well known that screening colonoscopies derived from a positive FIT have a diagnostic yield of neoplastic findings, especially high-risk adenoma, higher than those performed without this previous test,⁴⁶ and endoscopic removal of these lesions is associated with an increased rate of complications (ie, bleeding and perforation).⁴⁷ Accurate risk stratification may contribute to increased awareness during colonoscopy. Finally, it is important to mention that our findings encourage evaluation of the effect of FIT concentration in prediction models that include other variables, such as smoking habit, nutritional practice, and estrogen status, in line with recently published studies.^{48–50}

Another contribution of this study is the different patterns of PPV for neoplastic lesions observed among the screened population with respect to sex and age. In fact, although the PPV for advanced colorectal neoplasia reached a plateau after a fecal hemoglobin concentration of 200 $\mu\text{g/g}$, the corresponding figure for colorectal cancer continued to increase up to greater concentrations. This pattern was maintained in all sex- and age-specific subgroups, with higher PPVs for advanced colorectal neoplasia in men than

in women and in individuals aged 60–69 years than in those aged 50–59 years, as expected. Interestingly, however, the PPV for colorectal cancer in women aged 60–69 years was higher than in men of the same age. These results are consistent with other studies,^{45,51} thus pinpointing the possibility of personalizing screening strategies according to demographic characteristics.⁵² In this sense, it is important to point out that the age range used in the Barcelona Colorectal Cancer Screening Program (ie, 50–69 y) may differ from that used in other programs and, accordingly, it may be necessary to adjust the cut-off concentrations to the target population.

Strengths of this study included the large number of individuals evaluated, all of them derived from an organized, population-based screening program, systematically and uniformly evaluated in a single center, as well as the simplicity of the model we are proposing. However, we are aware of some limitations, such as the exclusion criteria before invitation, the age range used in the Barcelona program, and the fact that the vast majority of participants were Caucasian, which may limit the universalization of this model. Finally, the lack of some variables (ie, body mass index, toxic habits, and diet) has precluded further refinement of the risk-stratification approach.

In summary, the results of this study indicate that fecal hemoglobin concentration is related to colorectal lesions, and that this figure is an independent predictor for

Table 3. Risk of Detecting Advanced Colorectal Neoplasm According to Sex, Age, and Fecal Hemoglobin Concentration

	Women		Men	
	50–59 y	60–69 y	50–59 y	60–69 y
1st quartile, 20–32 $\mu\text{g/g}$	1.15 (0.70–1.90), $P = .58$	1.05 (0.63–1.72), $P = .86$	2.51 (1.57–4.01), $P < .001$	2.70 (1.57–4.01), $P < .001$
2nd quartile, 33–64 $\mu\text{g/g}$	1 ^a	1.60 (0.99–2.58), $P = .06$	2.96 (1.83–4.76), $P < .001$	3.64 (2.33–5.67), $P < .001$
3rd quartile, 65–177 $\mu\text{g/g}$	2.35 (1.42–3.90), $P = .001$	3.30 (2.07–5.24), $P < .001$	3.84 (2.43–6.05), $P < .001$	4.69 (2.99–7.35), $P < .001$
4th quartile, >177 $\mu\text{g/g}$	4.51 (2.70–7.56), $P < .001$	4.47 (2.74–7.29), $P < .001$	7.60 (4.78–12.04), $P < .001$	11.46 (7.25–18.10), $P < .001$

NOTE. Results are expressed as odds ratios (95% confidence intervals).

^aReference category.

Table 4. Positive Predictive Values for Colorectal Advanced Neoplasia According to Sex, Age, and Fecal Hemoglobin Concentration

	Women		Men	
	50–59 y	60–69 y	50–59 y	60–69 y
1st quartile, 20–32 µg/g	23.8%, [18.1%–30.4%] (181) Low risk	22.1%, [16.8%–28.4%] (195) Low risk	40.4%, [33.7%–47.6%] (188) Average risk	42.3%, [35.8%–49.0%] (213) Average risk
2nd quartile, 33–64 µg/g	21.3%, [15.8%–28.0%] (169) Low risk	30.2%, [24.1%–37.0%] (189) Low risk	44.4%, [37.2%–51.9%] (171) Average risk	49.6%, [43.4%–55.8%] (246) Average risk
3rd quartile, 65–177 µg/g	38.8%, [31.2%–47.1%] (139) Average risk	47.2%, [40.2%–54.2%] (193) Average risk	50.9%, [44.3%–57.6%] (212) High risk	55.9%, [49.6%–62.1%] (236) High risk
4th quartile, > 177 µg/g	55.0%, [46.1%–63.6%] (120) High risk	54.7%, [46.7%–62.5%] (148) High risk	67.3%, [60.9%–73.0%] (226) High risk	75.6%, [70.3%–80.3%] (283) High risk

NOTE: Risk categories were classified arbitrarily according to their corresponding positive predictive value [95% confidence interval] into 3 levels: 30% or less, low risk; 31%–50%, average risk; greater than 50%, high risk. The number of individuals in each risk category is shown in parentheses.

advanced colorectal neoplasia. Quantitative FIT may be an effective device not only for screening purposes but also for stratifying positive individuals according to their risk for colorectal cancer and high-risk adenoma.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Gastroenterology* at www.gastrojournal.org, and at <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.008>.

References

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030–1047.
- Soreide K, Nedrebo BS, Knapp JC, et al. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol* 2009; 18:31–50.
- Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet* 1989;1:1160–1164.
- Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29–32.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434–437.
- Guitet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56: 210–214.
- Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;100: 1103–1110.
- Hol L, de Jonge V, van Leerdam ME, et al. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer* 2010;46:2059–2066.
- Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2017–2025.
- Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013; 144:918–925.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult

- blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82–90.
13. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638–658.
 14. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009;101:1274–1281.
 15. Canard JM, Debette-Gratien M, Dumas R, et al. A prospective national study on colonoscopy and sigmoidoscopy in 2000 in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:17–22.
 16. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, et al. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut* 2007;56:677–684.
 17. Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Kolkman JJ, et al. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. *Neth J Med* 2006;64:371–373.
 18. Kanavos P, Schurer W. The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *Eur J Health Econ* 2010;10(Suppl 1):S115–S129.
 19. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009;137:404–409.
 20. Hospital Clinic, Parc de Salut Mar, Col·legi de Farmaceutics de Barcelona. Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte: Barcelona Esquerra-Litoral Mar. Pla Funcional. Barcelona: 2010.
 21. Pinol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986–1994.
 22. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570–1595.
 23. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
 24. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45:842–851.
 25. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
 26. Fraser CG, Allison JE, Young GP, et al. A standard for Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin Evaluation Reporting (FITTER). *Ann Clin Biochem* 2014;51:301–302.
 27. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:810–814.
 28. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244–255.
 29. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2519–2525.
 30. Hosmer DW, Lemeshow S. A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model. *Commun Stat* 1980;A10:1043–1069.
 31. Fraser CG, Allison JE, Young GP, et al. Quantitation of hemoglobin improves fecal immunochemical tests for noninvasive screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:839–840.
 32. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2007;96:218–221.
 33. Digby J, Fraser CG, Carey FA, et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 2013;66:415–419.
 34. Edwards JB. Screening for colorectal cancer using faecal blood testing: varying the positive cut-off value. *Pathology* 2005;37:565–568.
 35. Fraser CG, Mathew CM, McKay K, et al. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 2008;57:1256–1260.
 36. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009;100:259–265.
 37. Liao CS, Lin YM, Chang HC, et al. Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for risk prediction of colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2013;19:8366–8372.
 38. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer* 2010;116:2115–2125.
 39. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1741–1751.
 40. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, et al. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002;9:99–103.
 41. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, et al. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:2727–2733.
 42. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014;63:466–471.

43. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191–197.
44. McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, et al. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:935–940.
45. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, et al. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One* 2011;6:e20076.
46. **Quintero E, Castells A**, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697–706.
47. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. *Epidemiology* 2005;16:786–790.
48. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, et al. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007;120:257–263.
49. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol* 2009;27:686–693.
50. Omata F, Shintani A, Isozaki M, et al. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1036–1041.
51. Chen LS, Yen AM, Fraser CG, et al. Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open* 2013;3:e003740.
52. **Castells A, Bessa X**, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:878–886.

Author names in bold designate shared co-first authors.

Received January 15, 2014. Accepted June 5, 2014.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Josep Maria Auge, MD, Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. e-mail: jmauge@clinic.cat; fax: (+34) 227 56 97.

Acknowledgments

The members of the PROCOLON group are listed in the [Appendix](#).

Conflicts of interest

The authors disclose no conflicts.

Funding

Supported by grants from the Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-19273), the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009 SGR 849), and the Asociación Española Contra el Cáncer (Fundación Científica GCB13131592CAST). Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd) is funded by the Instituto de Salud Carlos III (CB06/04/0016).

Clinical utility of one versus two faecal immunochemical test samples in the detection of advanced colorectal neoplasia in symptomatic patients.

Auge JM, Fraser CG, Rodriguez C, Roset A, Lopez-Ceron M, Grau J, Castells A, Jimenez W.

Clin Chem Lab Med. 2016 Jan;54(1):125-32.

Josep Maria Auge*, Callum G. Fraser, Cristina Rodriguez, Alba Roset, Maria Lopez-Ceron, Jaume Grau, Antoni Castells and Wladimiro Jimenez

Clinical utility of one versus two faecal immunochemical test samples in the detection of advanced colorectal neoplasia in symptomatic patients

DOI 10.1515/cclm-2015-0388

Received April 23, 2015; accepted June 4, 2015; previously published online June 27, 2015

Abstract

Background: The utility of faecal immunochemical tests (FIT) in assessment of symptomatic patients with lower gastrointestinal symptoms has not been well explored. The aims of this study were to evaluate the diagnostic yield for advanced colorectal neoplasia (ACRN) in symptomatic patients using the first of two FIT samples (FIT/1) and the higher concentration of two FIT samples (FIT/max).

Methods: Samples from two consecutive bowel motions from 208 symptomatic patients who required colonoscopy were analysed using the HM-JACKarc analyser (Kyowa Medex Co., Ltd., Tokyo, Japan). Patients were categorised into two groups: patients with any ACRN and individuals with other diagnoses or normal colonoscopy.

Results: Colonoscopy detected ACRN in 29 patients. In these patients, FIT/1 and FIT/max were significantly higher than in patients with low-risk adenoma ($p=0.006$ and $p=0.024$), other findings ($p=0.002$ and $p=0.002$) and normal colonoscopy ($p<0.001$ and $p<0.001$). The areas under the curves (AUC) of FIT/1 and FIT/max were 0.71 and 0.69, respectively. Undetectable FIT/1 rules out 96.6% of ACRN and the

specificity was 10.6%. Increasing the FIT/1 cut-off to 10 μg Hb/g faeces, sensitivity and specificity were 34.5% and 87.2%, respectively. Similar results were obtained using FIT/max with 20 μg Hb/g faeces cut-off, providing a sensitivity and specificity of 34.5% and 85.6%, respectively.

Conclusions: Undetectable FIT is a good strategy to rule-out ACRN in symptomatic patients. The diagnostic yield of collecting two samples for FIT can be achieved with one sample, but a lower faecal haemoglobin concentrations (f-Hb) cut-off is required.

Keywords: advanced colorectal neoplasia; colorectal cancer; diagnostic yield; faecal haemoglobin; faecal immunochemical test; symptomatic patients.

Introduction

In asymptomatic population-based screening programmes for colorectal cancer (CRC), tests for haemoglobin in faeces have been designed to identify occult bleeding from neoplastic lesions before any signs and symptoms become apparent. There is considerable evidence from such CRC screening programmes that faecal immunochemical tests (FIT) for haemoglobin have superior analytical and clinical performance characteristics to traditional guaiac-based faecal occult blood tests (gFOBT) [1, 2]. FIT are now well recognised as the non-invasive tests of choice to identify screened individuals for referral to colonoscopy to detect existing neoplasia and pre-malignant colorectal lesions [3–6].

FIT are available in two analytical system formats, qualitative and quantitative. The introduction of quantitative FIT allows different cut-off faecal haemoglobin concentrations (f-Hb) to be selected that, when added to other aspects, such as the frequency of testing, the age range of individuals screened and the number of samples collected for analysis by each individual, facilitates a spectrum of different possible approaches in relation to the screening

*Corresponding author: Josep Maria Auge, MD, Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain, E-mail: jmauge@clinic.cat

Callum G. Fraser: Centre for Research into Cancer Prevention and Screening, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland, UK

Cristina Rodriguez, Maria Lopez-Ceron and Antoni Castells: Gastroenterology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain

Alba Roset and Wladimiro Jimenez: Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain

Jaume Grau: Preventive Medicine and Hospital Epidemiology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain

strategy [7–9]. As it is dogma that not all lesions will be detected using one sample, because of the heterogeneous nature of the faecal sample matrix and the likely intermittent bleeding patterns of significant lesions, the diagnostic yield of FIT might be improved by the collection of more than one sample, taken from different bowel motions. However, some studies have concluded that, in using FIT for screening, two or more samples do not improve the diagnostic yield compared to one sample [7–10]. The majority of the studies previously reported have been performed with analytical systems from a single FIT manufacturer, but it has recently been suggested that diagnostic performance may differ between manufacturers [11, 12]. However, this aspect has not been widely studied and it is unknown if, for example the mass of faecal sample collected and buffer volume in the different sample collection devices available also affect diagnostic yield [13]. Other factors than the test characteristics can affect to the variability in FIT positivity and therefore to the diagnostic yield. Some studies suggest the possibility of degradation of haemoglobin in faeces with delayed sample return [14, 15] and ambient temperature also can affect positivity [16, 17].

It is important to note that most of the previous work on analytical and clinical aspects of FIT has been done in the context of CRC screening. Although combinations of symptom and results of FITs were alleged to show good diagnostic performance for CRC, evidence from primary care has said to be lacking [18]. Most primary care providers deal with many patients presenting with lower abdominal symptoms, but the prevalence of significant colorectal disease is low and a tool to aid in triage for colonoscopy would be of considerable value for individuals and for health services. It has been suggested that FIT could provide a very useful investigation in this clinical setting [13, 19, 20]. However, many unexplored variables still exist. Which of the one or two FIT samples is the better investigational approach has never been studied in symptomatic patients and there is controversy over whether FIT should be used as a rule-in or rule-out examination. Thus, the aims of this study were to evaluate the diagnostic yield for advanced colorectal neoplasia (ACRN) in symptomatic patients using one or two FIT samples, to assess differences with respect to the population characteristics and to identify appropriate strategies for use of FIT in this clinical context.

Materials and methods

Study design

We performed a prospective study to assess the diagnostic accuracy of FIT to detect ACRN, comprising CRC and advanced adenoma,

comparing the use of one or two FIT samples, and to establish strategies for detection, or exclusion, of ACRN in patients with lower abdominal symptoms.

Study population

The study analysed 208 consecutive patients who attended Hospital Clinic (Barcelona) from December 2013 to March 2014 and required colonoscopy for the investigation of lower abdominal symptoms or colonic polyp surveillance. Patients undergoing CRC screening or with a history of gastrointestinal bleeding, active rectal bleeding, menstruation, haematuria, or known ulcerative colitis were excluded. Patients were asked to begin faecal sampling 5 days before colonoscopy to ensure that two samples were collected before bowel cleansing preparation was initiated. No dietary restriction was undertaken. Medications, such as aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), were withdrawn 1 week before preparation for colonoscopy. The study was approved by the Hospital Clinic Ethics Committee (2013/8432) and all patients provided written informed consent. All patients received an oral or telephone explanation of the study and were sent written instructions on collecting and storing the faecal sample for FIT with the sample collection devices. In order to assure stability of the haemoglobin in the samples, participants were informed to store the samples at 4 °C before delivery to the laboratory within the following 5 days.

Samples and analysis

Patients were asked to collect samples from two consecutive bowel motions using the sample collection devices provided (Kyowa-Medex Co., Ltd., Tokyo, Japan). The sample collection device collects 2 mg faeces through filling of two small dimples at the end of a round probe attached to the device cap: the probe is then reinserted into the device which contains 2.0 mL buffer. Samples were analysed using the fully automated analyser HM-JACKarc (Kyowa-Medex Co., Ltd.), which employs a latex immunoturbidimetry technology with detection by integrated sphere turbidimetry. The performance characteristics of this recently introduced analytical system have been documented in considerable detail elsewhere [21]. Devices returned were stored at 4 °C and then allowed to warm to room temperature prior to analysis within the next 24 h. f-Hb found were reported as $\mu\text{g Hb/g faeces}$, as recommended by the Expert Working Group on FIT for Screening, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organisation [22]. The method calibration curve is linear for concentrations in the range 7–400 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ with a lower analytical detection limit of 0.6 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ [21]. Samples >400 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ were diluted with buffer from an unused sample collection device. All analysis were carried out by one laboratory technician; the laboratory has a total quality management system and is certified to ISO 9001:2008 standards by AENOR, Asociación Española de Normalización y Certificación (Spain). The analyser was calibrated once every 2 weeks with the calibrators provided (Kyowa-Medex Co., Ltd.). Each analytical run was preceded by analysis of two quality control materials (Kyowa-Medex Co., Ltd.).

Endoscopy

Colonoscopy was carried out to the caecum or up to an obstructing carcinoma if present, without knowledge of f-Hb results. All lesions

were categorised and, if colorectal polyps were detected, the polyp site was recorded and polypectomy performed whenever possible. Histology of all detected lesions was evaluated by expert pathologists devoted to gastrointestinal oncology, following the European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis [23]. According to the pathology and histology results, patients were categorised into two groups: firstly, those with any ACRN and, second, individuals with other diagnoses (i.e. inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, haemorrhoids, angiodysplasia and diverticulosis) or a normal examination (hereafter referred to as the non-advanced colorectal neoplasia [NACRN] group). ACRN was defined as CRC or high-risk adenoma, which in turn was defined as any advanced adenoma (lesions ≥ 1 cm in size or with a villous component or high-grade dysplasia) or ≥ 3 non-advanced adenomas. Tumour staging was established according to the TNM classification system of the UICC [24]. Finally, patients were classified according to the most advanced lesion present.

Statistical analysis

A logarithmic transformation for graphic representation of f-Hb was performed. The Mann-Whitney U-test was used to assess differences between the f-Hb of the two groups, ACRN and NACRN. Receiver operating characteristic (ROC) curves for f-Hb were created as aids to determine clinical performance characteristics and examine f-Hb cut-off ranging 10–40 $\mu\text{g Hb/g faeces}$. The sensitivity (true positives/[true positives+false negatives]), the specificity (true negatives/[true negatives+false positives]) and the positive (true positives/[true positives+false positives]) and negative (true negatives/[true negatives+false negatives]) predictive values for ACRN at different f-Hb were calculated. ROC curves for the first f-Hb found by FIT (FIT/1) and the higher f-Hb of the two samples (FIT/max) were compared using the Delong method [25] and differences in sensitivity and specificity using FIT/1 or FIT/max at a range of identical f-Hb cut-off were calculated. Statistical analysis was performed using PASW Statistics, Release Version 18.0.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism version 4.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). $p < 0.05$ was regarded as a statistically significant difference between two data sets.

Results

Colonoscopy findings

Of 208 patients (92 men, 116 women), with a median age of 63 years (range 22–86 years), ACRN detected by colonoscopy in 29 patients (14.0%). These included two CRC at stages II and III (1.0%) and 27 high-risk adenoma (13.0%). Low-risk adenoma were also found in 41 patients (19.7%); other less serious colorectal lesions, including inflammatory and hyperplastic polyps, inflammatory bowel disease, haemorrhoids, angiodysplasia, diverticulosis and minor irrelevant abnormalities, were found in 91 additional

patients (43.8%). In 47 patients (22.6%), no unusual findings were detected and the colonoscopy was reported as normal. The prevalence of ACRN in men and women was 18.5% and 10.3%, respectively ($p=0.088$).

f-Hb

Figure 1 shows the distributions of f-Hb for FIT/1 and FIT/max. The median f-Hb of FIT/1 and FIT/max and interquartile ranges (IQR) were 0.8 (0.3–2.9) $\mu\text{g Hb/g faeces}$ and 0.9 (0.6–7.4) $\mu\text{g Hb/g faeces}$, respectively. The FIT/max result was not concordant with the FIT/1 result on 39.2% of occasions. As expected, significantly lower f-Hb concentration in FIT/1 as to compared FIT/max was observed ($p < 0.001$). The positivity rate at f-Hb cut-offs of 10, 20 and 30 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ were 15.8%, 10.5%, 10.0%, for FIT/1 and 23.4%, 17.2% and 16.7% for FIT/max.

The f-Hb partitioned by sex, colonoscopy and pathology diagnosis are documented in Table 1. In patients with ACRN, FIT/1 and FIT/max were significantly higher than in patients with low-risk adenoma ($p=0.006$ and $p=0.024$), other findings ($p=0.002$ and $p=0.002$) and normal colonoscopy ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). FIT/1 was undetectable in one patient (3.4%) with ACRN and FIT/max was detectable (a numerical result > 0 $\mu\text{g Hb/g faeces}$ in all patients with ACRN. In men and women with ACRN, no statistically significant differences were observed between FIT/1 and FIT/max ($p=0.760$ and $p=0.378$); in contrast, FIT/1

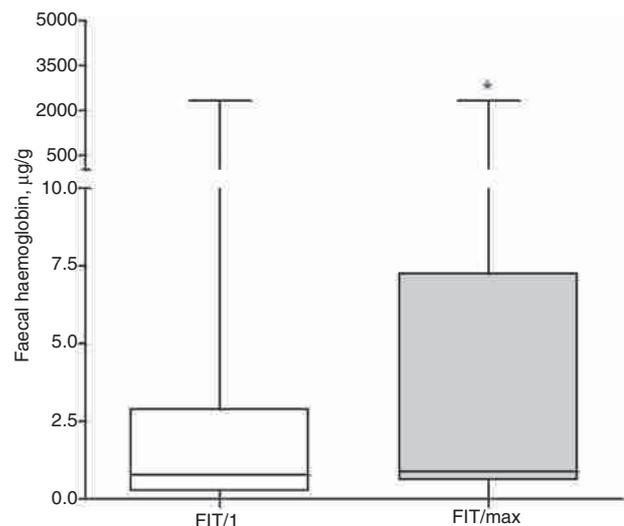


Figure 1: Distributions of faecal haemoglobin concentrations in first sample (FIT/1) and the higher of two samples (FIT/max) in all patients.

* $p < 0.05$.

Table 1: Faecal haemoglobin concentrations according to sex, colonoscopy and pathology/histology findings for FIT/1 and FIT/max.

Variable	No.	Faecal haemoglobin concentration, $\mu\text{g Hb/g faeces}$		
		FIT/1 Median (IQR)	FIT/max Median (IQR)	p-Value
All patients	208	0.8 (0.3–2.9)	0.9 (0.6–7.4)	0.002
Men	92	0.8 (0.3–3.7)	1.2 (0.6–14.4)	0.050
Women	116	0.7 (0.2–2.2)	0.9 (0.6–3.6)	0.013
Advanced colorectal neoplasia	29	3.1 (0.8–43.4)	3.6 (0.9–75.6)	0.423
Men	17	9.2 (0.8–70.3)	9.2 (0.9–80.8)	0.760
Women	12	2.5 (0.8–4.6)	3.0 (1.4–35.1)	0.378
Remaining findings	179	0.7 (0.2–1.7)	0.9 (0.6–3.6)	0.001
Men	75	0.7 (0.3–2.1)	0.9 (0.6–8.0)	0.032
Women	104	0.6 (0.2–1.5)	0.9 (0.5–3.2)	0.016
Low-risk adenoma ^a	41	0.6 (0.3–2.4)	0.8 (0.5–14.0)	0.078
Men	25	0.5 (0.2–2.1)	0.8 (0.4–14.4)	0.080
Women	16	0.7 (0.4–2.0)	0.9 (0.6–7.6)	0.474
Other findings (see text) ^a	91	0.7 (0.3–2.0)	0.9 (0.6–3.7)	0.031
Men	37	0.7 (0.4–2.0)	0.9 (0.6–3.5)	0.330
Women	54	0.6 (0.2–1.8)	1.1 (0.6–5.6)	0.050
Normal colonoscopy ^a	47	0.7 (0.2–1.2)	0.9 (0.4–1.6)	0.117
Men	13	0.8 (0.6–1.2)	1.2 (0.8–13.7)	0.223
Women	34	0.6 (0.1–1.1)	0.7 (0.3–1.2)	0.203

^aIncluded in remaining findings.

was significantly lower in men and women with NACRN ($p=0.032$ and $p=0.016$) as shown in Figure 2.

Diagnostic yield for ACRN

Figure 3 displays the ROC curves for ACRN detection obtained with FIT/1 and FIT/max. The areas under the

curves (AUC) were 0.71 (95% CI 0.59–0.82) and 0.69 (95% CI 0.59–0.80), respectively. No statistical differences were observed between these. However, at specificities ranging from 60% to 85%, sensitivity was higher with FIT/1 as compared to FIT/max. The sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for ACRN in relation to sex at different f-Hb cut-off are shown in Table 2. Higher sensitivities at similar specificities were observed

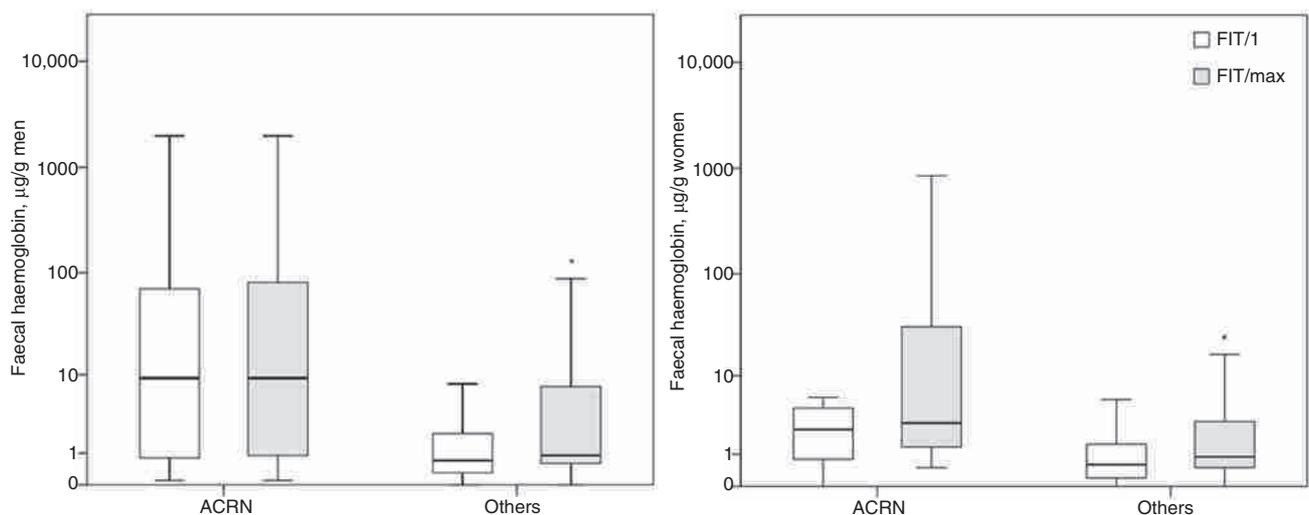


Figure 2: Box and whisker plots showing median and interquartile ranges for faecal haemoglobin concentration ($\mu\text{g Hb/g faeces}$) in relation to sex and colonoscopy findings for FIT/1 and FIT/max in two groups, advanced colorectal neoplasia (ACRN, colorectal cancer plus high-risk adenoma) and all other findings (others).

* $p < 0.05$.

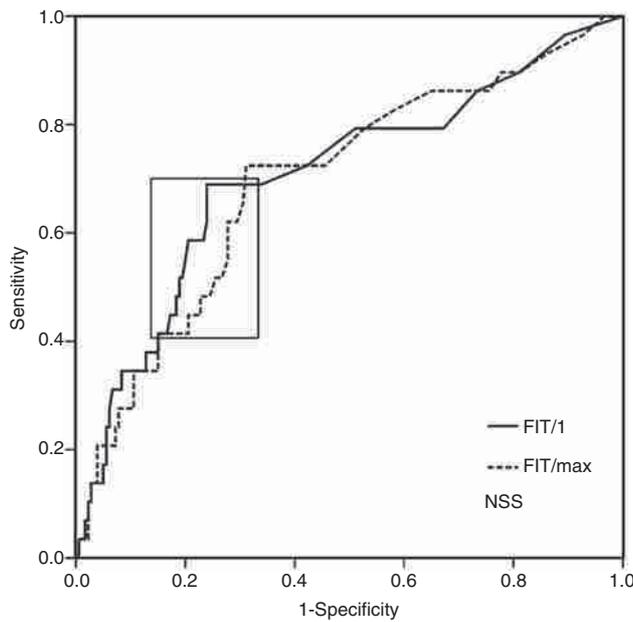


Figure 3: ROC curve for faecal haemoglobin in advanced colorectal neoplasia using first sample (FIT/1) and higher of the two FIT samples (FIT/max). AUC for FIT/1=0.71 (95% CI 0.59–0.82); AUC for FIT/max=0.69 (95% CI 0.59–0.80). Not statistically significant (NSS).

in men compared to women. Positive predictive values were higher in men, whereas negative predictive values were higher in women. The diagnostic yield for the entire group was calculated at a range of f-Hb cut-offs from 10 to 40 µg Hb/g faeces (Table 3).

Discussion

We have provided here a detailed evaluation of the utility of one vs. two samples for f-Hb measurement using a new automated FIT analytical system in the detection or exclusion of ACRN among symptomatic men and women. It is widely recognised that f-Hb are higher in men than women, and also increase as age increases [12, 26, 27]: these are important considerations to take into account, not only when an analytical system is evaluated, but also in the use of FIT in screening, surveillance and diagnosis. We have confirmed that higher f-Hb are found in men with lower abdominal symptoms compared with women, consistent with other studies [26, 27]. Similarly, a higher clinical sensitivity for detecting ACRN was observed in men than in women, as

Table 2: Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for advanced colorectal neoplasia of FIT/1 and FIT/max at different cut-off faecal haemoglobin concentrations in relation to sex.

Cut-off f-Hb, µg Hb/g faeces	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Men				
FIT/1 ^{>0}	100% (81.6%–100%)	8.0% (3.7%–16.4%)	19.8% (12.7%–29.4%)	100% (60.9%–100%)
FIT/max ^{>0}	100% (81.6%–100%)	2.7% (0.7%–9.2%)	18.9% (12.1%–28.2)	100% (34.2%–100%)
FIT/1 ¹⁰	47.1% (26.2%–69.0%)	86.7% (77.2%–92.6%)	44.4% (24.6%–66.3%)	87.8% (78.5%–93.5%)
FIT/max ¹⁰	47.1% (26.2%–69.0%)	76.0% (65.2%–84.3%)	30.8% (16.5%–50.0%)	86.4% (76.1%–92.7%)
FIT/1 ²⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	92.0% (83.6%–96.3%)	53.8% (29.1%–76.8%)	87.3% (78.2%–93.0%)
FIT/max ²⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	82.7% (72.6%–89.6%)	35.0% (18.1%–56.7%)	86.1% (76.3%–92.3%)
FIT/1 ³⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	92.0% (83.6%–96.3%)	53.8% (29.1%–76.8%)	87.3% (78.2%–93.0%)
FIT/max ³⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	82.7% (72.6%–89.6%)	35.0% (18.1%–56.7%)	86.1% (76.3%–92.3%)
FIT/1 ⁴⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	92.0% (83.6%–96.3%)	53.8% (29.1%–76.8%)	87.3% (78.2%–93.0%)
FIT/max ⁴⁰	41.2% (21.6%–64.0%)	84.0% (74.1%–94.6%)	36.8% (19.2%–59.0%)	86.3% (76.6%–92.4%)
Women				
FIT/1 ^{>0}	91.7% (64.6%–98.5%)	12.4% (7.4%–20.0%)	10.7% (6.1%–18.1%)	92.9% (68.5%–98.7%)
FIT/max ^{>0}	100% (75.5%–100%)	3.8% (1.5%–9.4%)	10.6% (6.2%–17.7%)	100% (51.0%–100%)
FIT/1 ¹⁰	16.7% (4.7%–44.8%)	87.6% (79.8%–92.6%)	13.3% (3.7%–37.9%)	90.2% (82.7%–94.5%)
FIT/max ¹⁰	33.3% (13.8%–60.9%)	81.9% (73.2%–88.0%)	17.4% (7.0%–37.1%)	91.5% (83.9%–95.6%)
FIT/1 ²⁰	16.7% (4.7%–44.8%)	93.3% (86.8%–96.7%)	22.2% (6.3%–54.7%)	90.7% (83.6%–94.8%)
FIT/max ²⁰	25.0% (8.9%–53.2%)	87.6% (79.8%–92.6%)	18.8% (6.6%–43.0%)	91.1% (83.8%–95.2%)
FIT/1 ³⁰	16.7% (4.7%–44.8%)	94.3% (88.0%–97.3%)	25.0% (7.2%–59.1%)	90.8% (83.8%–94.9%)
FIT/max ³⁰	25.0% (8.9%–53.2%)	88.6% (80.9%–93.3%)	20.0% (7.1%–45.2%)	91.2% (83.9%–95.2%)
FIT/1 ⁴⁰	8.3% (1.5%–35.4%)	95.2% (89.3%–97.9%)	16.7% (3.0%–56.3%)	90.1% (83.1%–94.4%)
FIT/max ⁴⁰	25.0% (8.9%–53.2%)	91.4% (84.5%–95.4%)	25.0% (8.9%–53.2%)	91.4% (84.5%–95.4%)

95% CI, 95% confidence interval; f-Hb, faecal haemoglobin concentration with cut-off shown as superscript; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Table 3: Diagnostic yield for advanced colorectal neoplasia (ACRN) of FIT/1 and FIT/max at different cut-off faecal haemoglobin concentrations (f-Hb).

Cut-off f-Hb, µg Hb/g faeces	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Positivity	Detection rate	NNS	NNSC
FIT/1 ³⁰	96.6% (82.8%–93.4%)	10.6% (6.9%–15.9%)	14.8% (10.4%–20.6%)	95% (76.4%–99.1%)	90.4%	13.4%	7.5	6.8
FIT/max ³⁰	100% (88.3%–100%)	3.3% (1.5%–7.1%)	14.3% (10.1%–19.8%)	100% (60.9%–100%)	97.1%	13.9%	7.2	7.0
FIT/1 ¹⁰	34.5% (19.9%–52.7%)	87.2% (81.6%–91.3%)	30.3% (17.4%–47.3%)	89.2% (83.7%–92.9%)	15.8%	4.8%	20.9	3.3
FIT/max ¹⁰	41.4% (25.5%–59.3%)	79.4% (73.0%–84.7%)	24.5% (14.6%–38.1%)	89.4% (83.6%–93.3%)	23.4%	5.7%	17.4	4.1
FIT/1 ²⁰	31.0% (17.3%–49.2%)	92.8% (88.0%–95.7%)	40.9% (23.3%–61.3%)	89.3% (84.1%–92.9%)	10.5%	4.3%	23.2	2.4
FIT/max ²⁰	34.5% (19.9%–52.7%)	85.6% (83.5%–92.9%)	27.8% (15.8%–44.0%)	89.0% (83.5%–92.9%)	17.2%	4.8%	20.9	3.6
FIT/1 ³⁰	31.0% (17.3%–49.2%)	93.3% (88.7%–96.1%)	42.9% (24.5%–63.5%)	89.4% (84.1%–93.0%)	10.0%	4.3%	23.2	2.3
FIT/max ³⁰	34.5% (19.9%–52.7%)	86.1% (83.6%–92.9%)	28.6% (16.3%–45.1%)	89.1% (83.6%–93.0%)	16.7%	4.8%	20.9	3.5
FIT/1 ⁴⁰	27.6% (14.7%–45.7%)	93.9% (89.4%–96.6%)	42.1% (23.1%–63.7%)	88.9% (83.7%–92.7%)	9.1%	3.8%	26.1	2.4
FIT/max ⁴⁰	34.5% (19.9%–52.7%)	88.3% (82.8%–92.2%)	32.3% (18.6%–49.7%)	89.3% (83.9%–93.1%)	14.8%	4.8%	20.9	3.1

95% CI, 95% confidence interval; f-Hb, faecal haemoglobin concentration with cut-off shown as superscript; NNS, number needed to screen to detect one ACRN; NNSC, number needed to scope to detect one ACRN; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

previously suggested by others [26, 28]. The positive predictive value was higher and the negative predictive value was lower in men when compared with women, again in agreement with previous studies [11, 12, 26, 27]. It is interesting to note that, unsurprisingly, higher sensitivity is found in women, when FIT/max is used. This aspect may be due to differences between men and women, such as colonic transit time and differences in colorectal lesions among men and women [14, 29–31], but may also be associated with certain analytical characteristics of systems from different manufacturers, such as faecal mass collected, buffer volume and, possibly most importantly, the specificity of the antibodies against human haemoglobin and its early degradation products that is employed. We support, at least in part, a suggestion that a design in the collection device standardisation is needed [13], although there are drawbacks in that this concept might inhibit flair and imagination in design of sample collection devices for FIT at this comparatively early stage of the evolution of this technology.

Irrespective of the previously documented sex differences, when FIT/1 and FIT/max were compared at identical f-Hb cut-off, an increase in certain diagnostic yield variables was observed in FIT/max (higher sensitivity and higher detection rate for ACRN and a decrease in the number of individuals needed to screen to detect an advanced neoplastic lesion); in contrast, other variables become less advantageous (increase in positivity rate – and therefore colonoscopy demand, the number of individuals needed to scope to detect an advanced neoplastic lesion and lower specificity). These results are consistent with previous studies [10, 32] and suggest that the diagnostic yield of collecting two samples for FIT can be achieved with a one sample strategy, but using a lower f-Hb cut-off. Such considerations have not as yet been incorporated into the routine use of FIT in either screening or assessment of the symptomatic.

The strengths of this study are the availability of high quality colonoscopy and histology results in all patients, and the opportunity to evaluate the HM-JACKarc analyser (Kyowa-Medex Co., Ltd.), an automated FIT analytical system that has only recently become available in a laboratory accredited to internationally accepted standards. To our knowledge, this is the first study that has assessed the diagnostic yield performance in a symptomatic population using this analyser. Some limitations are also clear, such as the small number of patients and the low number of CRC detected. However, this study was undertaken as a pilot for future more extensive investigations using this particular FIT system.

In conclusion, we strongly advocate that better strategies are needed in the use of f-Hb, Different f-Hb cut-off in relation to sex may confer benefit to women. Moreover, the

diagnostic yield of collecting two samples for FIT (using a fHb cut-off of 20 µg Hb/g faeces) can be achieved with one sample, albeit using a lower f-Hb cut-off (10 µg Hb/g faeces). We have studied the diagnostic yield and in this study have concentrated on the use of FIT as a diagnostic rule-in test for ACRN. However, irrespective of the f-Hb cut-off and the number of samples analysed, the clinical sensitivity is low, as is the positive predictive value and the AUC. This implies that this investigation is far less than ideal at detecting significant colorectal disease, with many false positives being found: all positives are referred for colonoscopy and so much of the workload will be directed to those who may not truly warrant this expensive, time-consuming and not without risk invasive investigation. In contrast, the specificity is high at all f-Hb cut-offs and, with both one and two samples, there are few false negative test results. In addition, the negative predictive values are similarly high throughout and do not depend on the f-Hb cut-off. This suggests that those with an undetectable f-Hb will be unlikely to have significant colorectal disease, although a few cases would be missed. In our opinion, FIT users must consider choosing the cut-off based on the clinical needs and in relation to different clinical and demographic aspects. It has been advocated that FIT should be used as a rule-out test in the symptomatic [20], although some have also examined FIT as a rule-in test [19]. Clearly, there are merits and disadvantages to both approaches and we believe that this requires considerable further research, including whether adding age and sex into the interpretation, as we have done in asymptomatic population screening [33], would have significant benefits for individual patient care.

Author contributions: All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Research funding: Menarini Diagnósticos, S.A., provided instruments, reagents and technical support. Grants received: J.M. Auge (Menarini Diagnósticos, S.A.).

Employment or leadership: None declared.

Honorarium: None declared.

Competing interests: The funding organisation(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

References

1. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155–9.
2. Lee CS, O’Gorman P, Walsh P, Qasim A, McNamara D, O’Morain CA, et al. Immunochemical faecal occult blood tests have superior stability and analytical performance characteristics over guaiac-based tests in a controlled in vitro study. *J Clin Pathol* 2011;64:524–8.
3. Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011;128:3–11.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi64–72.
5. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American college of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739–50.
6. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79.
7. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut* 2013;62:727–34.
8. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1741–51.
9. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011;141:1648–55.
10. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2014;20:1038–47.
11. Chiang TH, Chuang SL, Li-Sheng CS, Chiu HM, Ming-Fang YA, Yueh-Hsia CS, et al. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cut-off concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014;147:1317–26.
12. Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen LS, Chen HH. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1211–6.
13. Rapi S, Rubeca T, Fraser CG. How to improve the performances of fecal immunological tests (FIT): need for standardization of the sampling and pre-analytical phases and revision of the procedures for comparison of methods. *Int J Biol Markers* 2015;30:e127–31.
14. Brown LF, Fraser CG. Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal immunochemical tests. *Ann Clin Biochem* 2008;45:604–5.
15. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, et al. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009;125:746–50.
16. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an

- automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2519–25.
17. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1492–501.
 18. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2010;340:c1269.
 19. Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis* 2014;16:O273–82.
 20. McDonald PJ, Digby J, Innes C, Strachan JA, Carey FA, Steele RJ, et al. Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis* 2013;15:e151–9.
 21. Carroll M, Piggott C, Pearson S, Seaman H, Halloran S. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford, UK: Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC), 2014.
 22. Fraser CG, Allison JE, Young GP, Halloran SP, Seaman HE. Improving the reporting of evaluations of faecal immunochemical tests for haemoglobin: the FITTER standard and checklist. *Eur J Cancer Prev* 2015;24:24–6.
 23. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
 24. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
 25. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
 26. Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2457–64.
 27. McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, Steele RJ, Fraser CG. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:935–40.
 28. Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Sanduleanu S, de Bruine AP, Meijer GA, Janssen JB, et al. Test performance of immunologic fecal occult blood testing and sigmoidoscopy compared with primary colonoscopy screening for colorectal advanced adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1563–71.
 29. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244–55.
 30. Roy HK, Bianchi LK. Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men: potential clinical implications. *J Am Med Assoc* 2009;302:1696–7.
 31. Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:36–42.
 32. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013;144:918–25.
 33. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014;147:628–36.

4. Discussió

A l'actualitat i ja des dels anys 90, la detecció d'hemoglobina en femta està acceptada com a prova per a la detecció precoç del càncer de còlon i recte (65-69), havent demostrat que redueix la probabilitat de morir a causa del CCR (37-39).

En el moment actual, la prova d'elecció és la FIT i, al tractar-se d'un mètode quantitatiu, ha estat possible avaluar la seva sensibilitat i especificitat per diferents tipus de lesions i d'aquesta manera plantejar estratègies relacionades amb la seva utilització. Per altra banda, l'aparició de nous fabricants, ha permès també valorar les diferències existents entre sistemes analítics.

En aquesta línia, el primer estudi d'aquesta Tesi Doctoral demostra que la utilització de la FIT en població de cribratge, juntament amb altres variables, permet establir el risc de NCRA, incorporant així un nou criteri que ajuda a organitzar les llistes d'espera de la població que participa en els PDPCCR.

Tal com s'ha demostrat, la concentració d'hemoglobina en femta està estretament relacionada amb els tipus de lesions presents en el còlon i recte, observant concentracions significativament més elevades en els individus amb NCRA quan es comparen amb la resta de la població (adenomes de baix risc, altres lesions o colonoscòpies normals). En aquest sentit, cal remarcar el valor afegit que aporta la utilització dinàmica de la concentració d'hemoglobina en femta en combinació amb l'edat i el sexe, possibilitant així la creació d'una escala que permet estratificar la població en funció del risc de presentar NCRA. El fet de quantificar l'hemoglobina en femta representa un salt qualitatiu molt important en la prevenció del CCR i probablement farà necessari replantejar la manera d'entendre la detecció precoç del CCR. Aquesta circumstància reforça el fet que la FIT estigui plenament reconeguda com

la prova d'elecció en diferents estratègies de cribratge per la seva capacitat en diferenciar entre aquells individus amb neoplàsies colorectals d'aquells sense aquest tipus de lesions (72;96-99). Per últim, l'associació d'aquestes lesions amb el sexe i l'edat es coneix des de fa temps (100;101), però l'efecte afegit de la concentració d'hemoglobina era desconegut fins el moment (102).

Els resultats d'aquest estudi mostren que les lesions amb component maligne, incloent el carcinoma intramucós i els adenomes d'alt risc, sagnen més que altres lesions colorectals, permetent doncs diferenciar la NCRA d'altres troballes irrelevantes i no incloses dins els objectius dels programes de cribratge. Els diferents patrons de sagnat observats a les lesions estudiades indiquen que la concentració d'hemoglobina en femta depèn de la seva gravetat. En aquest sentit, és important remarcar que estudis previs, centrats en l'avaluació de la sensibilitat, especificitat i valors predictius de la FIT, ho han fet habitualment des d'un punt de vista qualitatiu i generalment utilitzant valors discriminants per sota dels 40-50 µg/g (90;103-105), mentre que existeixen pocs estudis que incorporin la informació dinàmica que la FIT ofereix (58;89-91;106-108).

Els resultats obtinguts en aquest estudi suggereixen també que certes lesions no neoplàstiques, com els pòlips hiperplàstics i inflamatoris i la malaltia inflamatòria intestinal, poden presentar patrons de sagnat similars als dels AAR, dificultant diferenciar aquestes troballes a partir tan sols de la concentració d'hemoglobina en femta.

Des d'un punt de vista pràctic, els resultats d'aquest primer estudi són rellevants per als PDPCCR i, en conseqüència, per les seves corresponents unitats d'endoscòpia. En primer lloc, perquè permeten, utilitzant informació a la que s'accedeix amb molt

facilitat, estratificar en diferents categories de risc aquells participants amb un prova d'hemoglobina en femta positiva, possibilitant informar la probabilitat de presentar NCRA de forma precisa i prioritzar les exploracions en aquells participants amb una probabilitat molt elevada de presentar aquestes lesions. Aquest darrer punt és especialment rellevant en aquelles unitats d'endoscòpia que presenten llargues llistes d'espera, on els criteris objectius poden ajudar a organitzar i racionalitzar les agendes. En segon lloc, és sabut que les colonoscòpies de cribratge originades a partir d'una prova positiva d'hemoglobina en femta tenen una probabilitat més elevada de presentar lesions neoplàstiques, principalment AAR, que no pas aquelles a les que no s'ha realitzat prèviament la prova (47). Paral·lelament, també és ben conegut que l'extirpació endoscòpica d'aquestes lesions està associada a un risc més elevat de complicacions, tals com el sagnat i les perforacions (109). En aquest sentit, una estratificació precisa del risc pot contribuir a conèixer a priori aquelles colonoscòpies que poden ser més complicades. Finalment, és de rellevància mencionar que les troballes d'aquest estudi animen a plantejar i avaluar models predictius que, a més d'incloure la FIT, incorporin altres variables com l'hàbit tabàquic, el tipus de dieta o l'estat estrogènic, en línia amb altres publicacions (110-112).

Una altra contribució d'aquest primer estudi és l'establiment del VPP per a lesions neoplàstiques en funció del sexe i l'edat, demostrant que tot i que el VPP per NCRA s'estabilitza a una concentració d'hemoglobina en femta de 200 µg/g, el de CCR continua augmentant a mida que les concentracions d'hemoglobina en femta s'incrementen. Aquest patró es manté en tots els subgrups de sexe i edat, observant però, un VPP per a NCRA més alt en homes que en dones, i en els participants entre 60

i 69 anys d'edat que en aquells entre 50 i 59 anys. De tota manera és interessant destacar que el VPP per a CCR en el grup de dones entre 60 i 69 anys d'edat és més elevat que en el grup d'homes de la mateixa edat, fet que podria estar relacionat a característiques de les lesions precursors del CCR a les dones. Aquests resultats, similars als observats en altres estudis (102;113), obre la possibilitat de dissenyar estratègies de detecció precoç del CCR adaptades a les característiques de la població a la que va dirigida. Malgrat això, cal tenir en compte que s'han observat diferències en la concentració d'hemoglobina en femta en funció de la població d'origen (114;115), la qual cosa obliga a ajustar els valors discriminants en cada àrea geogràfica enlloc de poder extrapolar directament aquells identificats en el nostre estudi.

El segon estudi d'aquesta Tesi Doctoral se centra en individus en seguiment per haver presentat adenomes o símptomes als que s'ha realitzat una colonoscòpia. Aquest disseny ha permès avaluar no tan sols la utilitat de la FIT per excloure o identificar la presència de NCRA sinó també la importància d'emprar una sola mostra (FIT/1) o la concentració més elevada de dues mostres de femta (FIT/max), tant de manera global com en funció del sexe. En aquest sentit, és ben sabut que els homes presenten una concentració d'hemoglobina en femta més elevada que les dones, i que aquesta s'incrementa també a mida que augmenta l'edat (101;114;116). Aquest fet és important i cal tenir-lo en compte, no només quan s'avalua un sistema analític, sinó també quan s'utilitza la FIT en cribratge, en el seguiment de pacients o com ajuda diagnòstica.

Aquest estudi, tot i utilitzar un sistema analític diferent a l'emprat en estudis previs (101;116), confirma les diferències que existeixen en la concentració d'hemoglobina en

femta entre homes i dones. De la mateixa manera, la sensibilitat per a la detecció de NCRA és més elevada en els homes que en les dones, tal com han suggerit altres estudis (116;117). Per últim, pel que fa als valors predictius per a NCRA utilitzant el mateix valor discriminat, els homes presenten un VPP superior i un VPN inferior quan es compara amb els corresponents valors en les dones, de nou en consonància amb estudis anteriors (101;114;116;118).

És interessant destacar l'augment en la sensibilitat en el grup de dones quan s'utilitza la concentració més elevada de les dues mostres recollides (FIT/max). Aquest aspecte pot ser degut a diferències entre els homes i les dones en relació a la velocitat del trànsit intestinal i diferències en els tipus de lesions en funció del sexe (58;119-121), però podria estar també relacionat a aspectes analítics o de característiques pròpies de cadascun dels fabricants, com la massa fecal recollida o el volum de solució conservadora en els tubs de recollida de la mostra. És per això que cal considerar fermament la necessitat d'estandarditzar aquesta tecnologia.

Amb independència de les diferències en relació al sexe prèviament descrites, quan utilitzant el mateix valor discriminant es comparen els resultats de la primera mostra recollida (FIT/1) amb la concentració més elevada d'ambdues mostres (FIT/max), s'observen diferències en certes variables de rendiment diagnòstic. Així, la utilització de FIT/max augmenta la sensibilitat i les taxes de detecció de NCRA, i redueix el nombre d'individus als que cal demanar que es facin la prova per a detectar un cas de NCRA i l'especificitat. Aquest resultat són similars als observats també en estudis previs (122;123) suggerint que l'eficàcia diagnòstica de la FIT emprant dues mostres es pot assolir amb una sola mostra si s'utilitzen valors discriminant inferiors.

Els resultats aportats evidencien que ens trobem davant una prova de sensibilitat diagnòstica limitada per a la detecció de NCRA. Això significa que el mètode és lluny d'un ideal en que es detectin un elevat nombre de pacients amb aquestes lesions sense resultats falsament positius. Contràriament, l'especificitat és alta a qualsevol valor discriminant, i tant utilitzant una sola mostra o el més elevat de les dues mostres s'observen molt pocs resultats falsament negatius. S'ha evidenciat també un VPN elevat, que és pràcticament independent dels valor discriminats emprats. Aquest fet suggereix que tot individu en el que no es detecta hemoglobina en femta té una elevada probabilitat de no presentar patologia pre-neoplàstica o neoplàstica colorectal, malgrat que algun cas pot arribar a no identificar-se. Aquest darrer punt és d'especial interès doncs els mètodes analítics actuals no tenen en compte la importància del límit de detecció, és a dir, la concentració detectable més baixa o sensibilitat analítica, i possiblement l'aparició de mètodes amb sensibilitat analítiques més baixes permetrien treure'n profit d'aquesta característica.

La informació aportada en aquesta Tesi Doctoral suggereix que cal adaptar els valors discriminants de la FIT a cada situació i a les necessitats clíniques específiques, tenint molt en compte els aspectes demogràfics. Aquest estudi s'afegeix a d'altres que defensen tant la utilitat de la FIT com a prova per excloure la presència de patologia al còlon (124) com els que en defensen la seva utilitat com a prova que avala la presència d'alteracions (88).

En resum, els resultats dels dos estudis d'aquesta Tesi Doctoral suggereixen la necessitat de millorar les estratègies que incorporen la FIT, tant en els programes de cribratge i vigilància com en l'aproximació diagnòstica en pacients simptomàtics. Amb

aquest objectiu, l'ús d'una prova quantitativa pot contribuir notablement, com aquests estudis demostren. A més, els resultats presentats obren la possibilitat d'utilitzar valors discriminants diferents en funció de les característiques de la població estudiada, i incrementen també el coneixement referent a la utilització d'una o dues mostres. En relació a aquest darrer aspecte, demostren que l'eficàcia diagnòstica per a la identificació de NCRA es pot assolir de manera similar tant utilitzant dues mostres com una sola amb un valor discriminant més baix. Per últim, els resultats també indiquen que la concentració d'hemoglobina en femta es relaciona amb les lesions presents al còlon i recte, i que és un factor predictiu independent de NCRA.

Per tot plegat, la quantificació de FIT és una eina eficaç no només pel propòsit de cribatge sinó també com a instrument per a estratificar la població en funció del risc de presentar CCR i AAR i, consegüentment, personalitzar les estratègies en funció de les característiques de la població a la que va dirigida.

5. Conclusions

- La concentració d'hemoglobina en femta en la població que participa en un programa de detecció precoç del càncer de còlon i recte, juntament amb la informació aportada pel sexe i l'edat, permet estratificar el risc de presentar una neoplàsia colorectal avançada.
- La prova immunoquímica d'hemoglobina en femta es comporta de forma diferent en funció del sexe i l'edat de la població estudiada.
- La sensibilitat diagnòstica de la prova immunoquímica d'hemoglobina en femta per a la detecció de lesions pre-neoplàstiques és limitada, millorant però pel que fa a la detecció del càncer. Contràriament, l'especificitat és adequada tant per un tipus de lesió com per l'altra. A més, utilitzant els mètodes analítics actuals, una concentració d'hemoglobina en femta inferior al límit de detecció permet descartar, amb elevada probabilitat, la presència d'una neoplàsia colorectal avançada.
- La concentració d'hemoglobina en femta està relacionada amb la gravetat de les lesions identificades en la colonoscòpia.
- Utilitzant dues mostres per pacient s'aconsegueix un augment de la sensibilitat diagnòstica, però amb un detriment de l'especificitat. Aquests resultats també poden assolir-se emprant una sola mostra de femta amb un valor discriminant més baix.

Bibliografia

- (1) Anàlisi de la Mortalitat a Catalunya 2014. Avanç de resultats. 2016. Generalitat de Catalunya - Departament de Salut.
- (2) Bhopal R. Concepts of epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- (3) Last JM, Adelaide DP. The iceberg: 'completing the clinical picture' in general practice. 1963. *Int J Epidemiol* 2013 Dec;42(6):1608-13.
- (4) Porta M. Dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 2008.
- (5) Bambra C, Gibson M, Sowden A, Wright K, Whitehead M, Petticrew M. Tackling the wider social determinants of health and health inequalities: evidence from systematic reviews. *J Epidemiol Community Health* 2010 Apr;64(4):284-91.
- (6) Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
- (7) Health statistics - Atlas on mortality in the European Union. 2016. Luxembourg, Eurostat - Office for Official Publications of the European Communities.
- (8) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015 Mar;65(2):87-108.
- (9) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403.
- (10) Ait OD, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015;351:h4970.
- (11) Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol* 2016 Apr;27(4):725-31.
- (12) El càncer a Catalunya 1993-2020.
http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/banners_home/dades_cancer.pdf . 3-12-2012. Departament de Salut - Generalitat de Catalunya.
- (13) Pla de salut 2016-2020.
http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/enll2016/Pla-de-Salut-2016-2020-proposta.pdf . 1-11-2015. Departament de Salut - Generalitat de Catalunya.
- (14) Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1490-502.
- (15) Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis* 2011;29(2):222-8.
- (16) Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 Dec;8(12):686-700.

- (17) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990 Jun 1;61(5):759-67.
- (18) Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002 Jul;89(7):845-60.
- (19) Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 Dec 17;361(25):2449-60.
- (20) Frank SA. Dynamics of cancer: Incidence, Inheritance, and evolution. Chapter 3, Multistage Progression. Princeton: Princeton University Press; 2007.
- (21) Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimaraes DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 Mar 14;20(10):2634-40.
- (22) Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol* 2013 Oct;43(4):973-84.
- (23) Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011 Jan;42(1):1-10.
- (24) East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut* 2015 Jun;64(6):991-1000.
- (25) Renaud F, Mariette C, Vincent A, Wacrenier A, Maunoury V, Leclerc J, et al. The serrated neoplasia pathway of colorectal tumors: Identification of MUC5AC hypomethylation as an early marker of polyps with malignant potential. *Int J Cancer* 2016 Mar 15;138(6):1472-81.
- (26) Nagy JA, Chang SH, Dvorak AM, Dvorak HF. Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? *Br J Cancer* 2009 Mar 24;100(6):865-9.
- (27) Lochhead P, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Wu K, Nishihara R, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions. *Am J Gastroenterol* 2014 Aug;109(8):1205-14.
- (28) Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Dec;34(4):699-718.
- (29) Bull-Henry K, Al Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013 Mar 15;87(6):430-6.
- (30) Ostrow JD. Tests for Fecal Occult Blood. 1990.
- (31) Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1999 Jul 1;341(1):38-46.
- (32) Cameron AD. Gastro-intestinal blood loss measured by radioactive chromium. *Gut* 1960 Jun;1:177-82.
- (33) Hoenig LJ, Boyle JD. The life and death of Ismar Boas. *J Clin Gastroenterol* 1988 Feb;10(1):16-24.

- (34) Irons GV, Jr., Kirsner JB. Routine chemical tests of the stool for occult blood; an evaluation. *Am J Med Sci* 1965 Mar;249:247-60.
- (35) Fleisher M, Winawer SJ, Zauber AG, Smith C, Schwartz MK. Accuracy of fecal occult blood test interpretation. National Polyp Study Work Group. *Ann Intern Med* 1991 May 15;114(10):875-6.
- (36) Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015 Aug;64(8):1327-37.
- (37) 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 Nov 30;348(9040):1472-7.
- (38) Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996 Nov 30;348(9040):1467-71.
- (39) Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993 May 13;328(19):1365-71.
- (40) Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep 19;369(12):1106-14.
- (41) Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci* 2015 Mar;60(3):609-22.
- (42) Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012 Apr 2.
- (43) Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003;10(3):117-22.
- (44) Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012 Aug;55(2):87-92.
- (45) Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver* 2014 Mar;8(2):117-30.
- (46) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):82-90.
- (47) Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012 Feb 23;366(8):697-706.

- (48) Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010 Jan;59(1):62-8.
- (49) Barrows GH, Burton RM, Jarrett DD, Russell GG, Alford MD, Songster CL. Immunochemical detection of human blood in feces. *Am J Clin Pathol* 1978 Mar;69(3):342-6.
- (50) Songster CL, Barrows GH, Jarrett DD. Immunochemical detection of fecal occult blood--the fecal smear punch-disc test: a new non-invasive screening test for colorectal cancer. *Cancer* 1980 Mar 15;45(5 Suppl):1099-102.
- (51) Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996 Jan 18;334(3):155-9.
- (52) Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg* 1994 Mar;81(3):448-51.
- (53) Rozen P, Knaani J, Papo N. Evaluation and comparison of an immunochemical and a guaiac faecal occult blood screening test for colorectal neoplasia. *Eur J Cancer Prev* 1995 Dec;4(6):475-81.
- (54) St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993 Jun;104(6):1661-8.
- (55) Williams JA, Hunter R, Smith M, Coles ME, Hubert TW, Thomas DW. Evaluation of an immunological test for occult bleeding from colorectal neoplasia. *Aust N Z J Surg* 1982 Dec;52(6):617-21.
- (56) Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, Baroni M, Mink I, Rodriguez-Bigas M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program. *Surg Oncol* 1994 Feb;3(1):27-36.
- (57) 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 Oct 3;99(19):1462-70.
- (58) Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007 Feb 20;146(4):244-55.
- (59) 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 Aug;129(2):422-8.
- (60) Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010 Sep;105(9):2017-25.

-
- (61) Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011;33:88-100.
- (62) Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Apr;27(8):697-712.
- (63) Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen* 2007;14(4):191-9.
- (64) Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, Wilschut JA, Zauber AG, van Ballegooijen M. Stool DNA testing to screen for colorectal cancer in the Medicare population: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2010 Sep 21;153(6):368-77.
- (65) Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008 Dec;54(12):e11-e79.
- (66) Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):739-50.
- (67) Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-vi72.
- (68) Duffy MJ, van Rossum LG, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer* 2011 Jan 1;128(1):3-11.
- (69) Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014 Jun 1;134(11):2513-22.
- (70) Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology* 2012 Mar;142(3):422-4.
- (71) van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, Francke J, Ouwendijk M, Heijens A, et al. Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. *Am J Gastroenterol* 2012 Jan;107(1):99-107.
- (72) Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005 Nov;100(11):2519-25.
- (73) Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical

- faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010 Nov;59(11):1511-5.
- (74) Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015 Oct;64(10):1637-49.
- (75) Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
- (76) Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report: Colorectal cancer screening test use. United States: 2012.
- (77) Salas D, Portillo I, Espinas JA, Ibanez J, Vanaclocha M, Perez-Riquelme F, et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain: main results 2006–2011. *European Journal of Cancer Prevention*. In press 2016.
- (78) Peris M, Espinas JA, Munoz L, Navarro M, Binefa G, Borrás JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2007;14(2):81-6.
- (79) Análisis del cribado del cáncer en España desde una perspectiva de equidad. 1-4-2016. Red de Programas de Cribado del Cáncer.
- (80) Criteris generals d'organització i funcionament del programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte de Catalunya. 1-6-2015. Departament de Salut - Generalitat de Catalunya.
- (81) Buron A, Grau J, Andreu M, Auge JM, Guayta-Escolies R, Barau M, et al. [Colorectal Cancer Early Screening Program of Barcelona: Indicators of the first round of a program with participation of community pharmacies.]. *Med Clin (Barc)* 2014 Jul 26.
- (82) Santolaya M, Aldea M, Grau J, Estrada M, Barau M, Buron A, et al. Evaluating the appropriateness of a community pharmacy model for a colorectal cancer screening program in Catalonia (Spain). *J Oncol Pharm Pract* 2015 Nov 12.
- (83) Hospital Clinic, Parc de Salut Mar, Col·legi de Farmaceutics de Barcelona. Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte: Barcelona Esquerra-Litoral Mar. Pla Funcional. Barcelona: 2010.
- (84) Canard JM, Debette-Gratien M, Dumas R, Escourrou J, Gay G, Giovannini M, et al. A prospective national study on colonoscopy and sigmoidoscopy in 2000 in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 Jan;29(1):17-22.
- (85) Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H, Karnon J. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut* 2007 May;56(5):677-84.
- (86) Terhaar sive Droste JS, Craanen ME, Kolkman JJ, Mulder CJ. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. *Neth J Med* 2006 Nov;64(10):371-3.

-
- (87) Gimeno-Garcia AZ, Quintero E. Colonoscopy appropriateness: Really needed or a waste of time? *World J Gastrointest Endosc* 2015 Feb 16;7(2):94-101.
- (88) Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, Vega P, Alves MT, Iglesias F, et al. Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis* 2014 Aug;16(8):O273-O282.
- (89) Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P, et al. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002;9(3):99-103.
- (90) Liao CS, Lin YM, Chang HC, Chen YH, Chong LW, Chen CH, et al. Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for risk prediction of colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2013 Dec 7;19(45):8366-72.
- (91) Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, van Leerdam ME, Dekker E, van Ballegooijen M, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2013 Aug 20.
- (92) Zorzi M, Da Re F, Mantellini P, Naldoni C, Sassoli DP, Senore C, et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2011-2012 survey. *Epidemiol Prev* 2015 May;39(3 Suppl 1):93-107.
- (93) Binefa G, Garcia M, Mila N, Rodriguez L, Rodriguez-Moranta F, Guardiola J, et al. Colonoscopy quality assessment in a mass population screening programme based on faecal occult blood test. *Rev Esp Enferm Dig* 2013 Aug;105(7):400-8.
- (94) Binefa G, Garcia M, Mila N, Fernandez E, Rodriguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep* 2016;6:19532.
- (95) Sint NJ, de J, V, Korfage IJ, ter Borg F, Brouwer JT, Cahen DL, et al. Benchmarking patient experiences in colonoscopy using the Global Rating Scale. *Endoscopy* 2012 May;44(5):462-72.
- (96) Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer* 2007 Jan 29;96(2):218-21.
- (97) Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diamant RH, et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 2013 May;66(5):415-9.
- (98) Edwards JB. Screening for colorectal cancer using faecal blood testing: varying the positive cut-off value. *Pathology* 2005 Dec;37(6):565-8.
- (99) Fraser CG, Mathew CM, McKay K, Carey FA, Steele RJ. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 2008 Sep;57(9):1256-60.
- (100) Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009 Nov;22(4):191-7.

- (101) McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, Steele RJ, Fraser CG. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012 May;50(5):935-40.
- (102) Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Goke B. Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One* 2011;6(5):e20076.
- (103) Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009 Jan 27;100(2):259-65.
- (104) Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, Hazazi R, Vilkin A, Maoz E, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer* 2010 May 1;116(9):2115-25.
- (105) Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011 Dec 7;103(23):1741-51.
- (106) Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007 Feb;56(2):210-4.
- (107) Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013 Aug;49(12):2727-33.
- (108) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Jansen JB, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2009 Oct 20;101(8):1274-81.
- (109) Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. *Epidemiology* 2005 Nov;16(6):786-90.
- (110) Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007 Mar;120(3):257-63.
- (111) Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, Pee D, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10;27(5):686-93.
- (112) Omata F, Shintani A, Isozaki M, Masuda K, Fujita Y, Fukui T. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Nov;23(11):1036-41.
- (113) Chen LS, Yen AM, Fraser CG, Chiu SY, Fann JC, Wang PE, et al. Impact of faecal haemoglobin concentration on colorectal cancer mortality and all-cause death. *BMJ Open* 2013;3(11):e003740.

- (114) Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen LS, Chen HH. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 2014 Mar 15.
- (115) Fraser CG, Auge JM. Faecal haemoglobin concentrations do vary across geography as well as with age and sex: ramifications for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 2015 Aug;53(9):e235-e237.
- (116) Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 2010 Nov;105(11):2457-64.
- (117) Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Sanduleanu S, de Bruine AP, Meijer GA, Janssen JB, et al. Test performance of immunologic fecal occult blood testing and sigmoidoscopy compared with primary colonoscopy screening for colorectal advanced adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Oct;4(10):1563-71.
- (118) Chiang TH, Chuang SL, Li-Sheng CS, Chiu HM, Ming-Fang YA, Yueh-Hsia CS, et al. Difference in Performance of Fecal Immunochemical Tests with the Same Hemoglobin Cut-off Concentration in a Nationwide Colorectal Cancer Screening Program. *Gastroenterology* 2014 Sep 5.
- (119) Brown LF, Fraser CG. Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal immunochemical tests. *Ann Clin Biochem* 2008 Nov;45(Pt 6):604-5.
- (120) Roy HK, Bianchi LK. Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men: potential clinical implications. *JAMA* 2009 Oct 21;302(15):1696-7.
- (121) Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO. Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003 Jan;38(1):36-42.
- (122) Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2014 Jan 28;20(4):1038-47.
- (123) Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013 May;144(5):918-25.
- (124) McDonald PJ, Digby J, Innes C, Strachan JA, Carey FA, Steele RJ, et al. Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis* 2013 Mar;15(3):e151-e159.

Agraïments

Aquesta Tesi Doctoral no és tan sols la conseqüència de l'esforç compartit dels darrers tres o quatre anys, és també el resultat d'experiències i vivències viscudes amb moltíssims companys i companyes que s'escampen en el temps.

Sense la dedicació, els consells, les revisions i la paciència des meus directors res hagués estat possible. Moltes gràcies Toni per estar sempre allà, per la teva confiança i haver-nos pogut assegurar durant hores per donar forma a tot això. Gràcies Molina, per tot el que he après de tu, per la motivació, i haver-me guiat durant tots aquests anys.

Al Dr. Wladimiro Jiménez, li agraeixo la seva insistència i haver-me posat en el lloc adequat en el moment apropiat.

Na Maria Pellisé, en Jaume Grau i en Xavi Bessa han estat essencials per fer brollar i fluir aquest projecte. Les discussions compartides han estat sempre molt útils, moltes gràcies a tots tres. Xavi, gràcies també per aconseguir a través del Faust Riu la imatge del pòlip de la portada. Gràcies a tots dos. Agrair també a Callum George Fraser el seu suport i haver-me deixat amarar de la seva experiència.

A Esperança Baltasar i a Diana Vargas els hi agraeixo haver facilitat el que semblava complicat, per agilitzar gestions i indicar-me a qui dirigir-me en cada moment.

Agrair també a totes les companyes i companys del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular involucrats en aquest projecte. Sempre han estat al peu del canó. Agrair també a tot el personal de la Unitat d'Endoscòpia Digestiva del Servei de Gastroenterologia, i en especial a Cristina Rodríguez per haver organitzar de forma diligent els estudis que entre tots hem anat fent.

Agraïments

Gràcies a tots els que hem treballat junts en els diferents Comitès i Comissions del PDPCCR de Barcelona, als companys del Grup de treball sobre cribratge de càncer de còlon i recte de la Comissió Assessora de Cribratge de Càncer del Pla Director d'Oncologia. Gràcies a tots els que m'heu fet confiança.

Al Xavier Filella, al Gregori Casals i al Manuel Morales, companys de viatge amb els que comparteixo el dia a dia. Moltes gràcies a tots. A totes les companyes i companys del Centre de Diagnòstic Biomèdic i en especial als del Servei de Bioquímica i Genètica Molecular que fa tants anys que ens coneixem i en especial a l'Ernest Mas amb tu he après molt més que Bioquímica Clínica. Gràcies. Vull agrair als residents que em van precedir i que em van acollir i als residents que s'han anat incorporant en els darrers anys, contínuament aprenc de vosaltres i m'esperoneu en el dia a dia. Als companys del Grup d'Oncologia gastrointestinal i pancreàtica del IDIBAPS, en especial al Sergi Castellví.

A Albert Bové, que durant la meva època universitària no només em va iniciar en la propedèutica clínica, la semiologia, l'anamnesi, l'exploració, la interpretació dels electrocardiogrames, sinó que em va ajudar a seguir endavant en un moment difícil. Al Jordi To, antic professor i ara company, per compartir sobretot moments de distensió, de ciència en fem poca perquè discutim altres passions. Moltes gràcies a tots dos.

Agrair també als qui la vida, per una o altra circumstàncies, ens ha fet coincidir però hem acabat prenent camins diferents. De vosaltres també he après.

Agrair als meus pares haver-me ajudat tant a arribar on a cada moment he arribat.

A ells els hi dedico aquesta Tesi.

Moltíssimes gràcies,



Josep Maria Augé Fradera

Mataró, 5 de març de 2017