



Esther Uña Cidón.

Coste-efectividad del radiodiagnóstico aplicado al screening de cáncer colorrectal: colonoscopia virtual

Uña Cidón E

Departamento de Oncología Médica. Royal Bournemouth Hospital NHS Foundation Trust y Dorset Cancer Centre.

Bournemouth. United Kingdom.

Dirección para correspondencia: aunacid@hotmail.com

Resumen

El *screening* de cáncer colorrectal (CCR) es una estrategia efectiva para reducir la mortalidad por esta enfermedad e incluso la incidencia. Pero debido a la existencia de múltiples pruebas de *screening* con sus diferencias en costes, aceptabilidad y efectividad en términos de años de vida ganados (AVG), se necesitan estudios bien diseñados de coste-efectividad que ayuden en la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias.

En este punto, una novedosa técnica de radiodiagnóstico, la colonoscopia virtual, ha surgido como parte del *screening* de CCR en la población general. Cuando ambos tipos de colonoscopia se comparan con la estrategia de "no *screening*", las relaciones de coste-efectividad incremental para la colonoscopia tradicional y para la CV son, respectivamente, 20 000 y 30 000 € por AVG, demostrando ambas estrategias ser coste-efectivas de acuerdo a la mayoría de umbrales de aceptabilidad internacionales. Ahora bien, cuando ambas son comparadas entre sí, la colonoscopia tradicional parece ser la más coste-efectiva.

Puesto que la mayoría de los estudios se apoyan en asunciones y estimaciones basadas en datos procedentes de ensayos clínicos y construcción de modelos matemáticos, aún queda mucho por hacer para obtener conclusiones definitivas.

Palabras clave: Colonoscopia virtual; Screening; Cáncer colorrectal; Coste-efectividad.

Cost-effectiveness of radiological tests applied to colorectal cancer screening: computed tomography colonography

Abstract

Colorectal Cancer (CRC) screening is an effective strategy to reduce mortality and even the incidence rate. However, there are many types of screening tests which differ in cost, acceptability and effectiveness in terms of life years gained (LYG).

Thus, well-designed studies are needed to improve the knowledge of their cost-effectiveness to assist authorities in health decision-making process.

At this point a novel radiological technique namely, virtual colonoscopy (VC), has emerged as part of the screening for CRC in the general population. When both types of colonoscopies are compared with the strategy of "no screening", the incremental cost-effectiveness ratio for colonoscopy and VC are €20,000 and €30,000 per LYG respectively. Therefore, both strategies have proved to be cost-effective screening alternatives according to most international acceptability thresholds. However, when both are compared to each other, traditional colonoscopy appears to be the most cost-effective strategy.

Since most studies are based on assumptions and estimates are based on data from clinical trials and mathematical modeling, much remains to be done to draw firm conclusions.

Key words: Virtual colonoscopy; Screening; Colorectal cancer; Cost-effectiveness.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor más frecuente en los países occidentales, con una esperable tendencia al incremento de su incidencia paralela al envejecimiento poblacional¹. Este hecho, unido a su todavía elevada tasa de mortalidad, sitúa a la enfermedad en uno de los primeros puestos en la escala de problemas relevantes de salud pública¹.

Los recientes avances en biología molecular y epidemiología han permitido conocer con más detalle las causas y mecanismos implicados en el desarrollo de esta patología y, consecuentemente, el progreso hacia tratamientos más personalizados que logran mejores resultados en supervivencia². Pero este avance ha traído consigo un incremento muy llamativo de los costes que se ha cuantificado en más de un 200% desde los años 90 hasta 2003^{3,4}, lo cual, unido a su creciente incidencia y alta mortalidad, obliga a adoptar medidas encaminadas a la contención de la enfermedad.

La mayor proporción de CCR es de tipo esporádico, mientras que solo el 10% presenta componente hereditario⁵. Por tanto, el mayor impacto en cifras de CCR se lograría a través de la reducción del número de casos que aparecen en población con un riesgo medio de desarrollar esta patología.

En este sentido, el cribado de CCR en la población se ha revelado como una medida eficaz para disminuir la morbimortalidad secundaria a esta enfermedad⁶, siendo además coste-efectivo. Pero a pesar de la fuerte evidencia respecto de la conveniencia del *screening*⁷, estos programas abarcan en general a menos el 50-60% de la población diana^{8,9}. Los problemas clave que explican esta baja adherencia poblacional se relacionan, entre otros, con la existencia de numerosas incertidumbres tales como cuál debería ser la edad de la población diana, con qué intervalo ideal deberían repetirse los estudios, qué test debe utilizarse como la mejor estrategia de cribado poblacional y cuáles son los potenciales riesgos o efectos adversos asociados a la aplicación del test o incluso el

miedo a los resultados o al dolor o incomodidad de la prueba¹⁰.

La peculiaridad patogénica que presenta el CCR, con una larga fase asintomática⁶, unida a la circunstancia de que es una enfermedad altamente curable en fases iniciales, la convierte en una patología idónea para plantear el *screening* poblacional con la intención de reducir la mortalidad. Por otro lado, el hecho de que a través del cribado se detecten y eliminen las lesiones precursoras (pólipos adenomatosos), interrumpiendo así la vía de transformación adenoma-carcinoma, podría reducir las crecientes cifras de incidencia. De hecho, se sabe que la eliminación de adenomas a través de colonoscopia reduce el riesgo de cáncer un 75%^{11,12}.

Dos estudios que han evaluado directamente la consecuencia del incremento de los costes del tratamiento del CCR en las relaciones de coste-efectividad del *screening*, han mostrado que el coste-efectividad del cribado es favorable comparado con "no *screening*" y que la mayoría de las estrategias de cribado son incluso ahorradoras de costes, en comparación con los que generarían los tratamientos^{13,14}.

Consecuentemente, la introducción de programas poblacionales de *screening* o cribado se ha convertido en una prioridad para las políticas sanitarias de muchos países.

Epidemiología del cáncer colorrectal

Globalmente, el CCR presenta una incidencia más alta en los países con estilo de vida occidentalizado, más aún en varones que en mujeres y sobre todo por encima de los 50 años¹. Mundialmente, es el segundo tumor más

prevalente, solo superado por el cáncer de mama.

Entre 1982 y 2002, la incidencia en Europa para hombres y mujeres fue del 38,5 y el 24,6% (ajustado por edad) por 100 000 habitantes, respectivamente, mientras que en Estados Unidos (EE. UU.) las cifras fueron más altas (el 38,6 y el 28,3% en hombres y mujeres, respectivamente)¹.

Por el contrario, la mortalidad fue más elevada en Europa, con un 18,5 y un 10,7% en hombres y mujeres, frente al 13,5 y 9,2%, respectivamente, en EE. UU. Las cifras totales de 2002 recogen aproximadamente 529 000 muertes secundarias a CCR en el mundo¹.

La relevancia de este problema de salud se refleja claramente en la relación que existe entre la tasa de incidencia y mortalidad que se considera aproximadamente la mitad de los nuevos casos¹.

En España, de acuerdo a datos de 2000, el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21 000 en ambos sexos, frente a 11 900 defunciones, mientras que el número de casos prevalentes es de 64 000 (28 000 en mujeres y 36 000 en varones)¹⁵. De todos modos, la incidencia y la mortalidad en España son sustancialmente menores que las de los países del norte de Europa, e incluso que las tasas promedio del continente¹⁵.

Análisis de coste-efectividad en Medicina: generalidades

Los análisis de coste-efectividad (ACE) son una forma de evaluación económica que compara los resultados en salud y las consecuencias económicas de diferentes intervenciones o alternativas dentro de programas de intervención sanitaria. Los costes son valo-

rados en unidades monetarias y los beneficios en unidades naturales de efectividad que varían de acuerdo a la evaluación que se lleva a cabo^{16,17}.

La efectividad hace referencia al impacto o efecto que se alcanza con una intervención sanitaria en condiciones reales, lo que la diferencia de la eficacia que evalúa el impacto en condiciones ideales¹⁶.

Los ACE pueden aplicarse a aquellos programas o intervenciones en salud cuyo grado de efectividad es distinto, pero que comparten los mismos objetivos y por tanto se pueden medir en la misma unidad de efectividad. De hecho, la elección del indicador de efectividad para llevar a cabo estos estudios puede afectar a la eficiencia relativa de las diferentes opciones que se analizan y, por tanto, dicha elección deberá tener en cuenta los objetivos finales del análisis, los objetivos de la política sanitaria y la información científica disponible^{16,17}.

Finalmente, aunque estos análisis no permitan determinar cuál es la intervención óptima, sí pueden indicar cuál es la que proporciona los mayores beneficios en salud al menor coste, con la intención de facilitar de este modo la toma de decisiones en política sanitaria. Con este objetivo, utilizan habitualmente un modelo matemático de estimación de beneficios y potenciales complicaciones con cada intervención, así como los costes asociados a cada una de ellas. A través de este modelo, se da un valor a cada uno de los potenciales efectos con el fin de obtener un efecto neto, ya sea un beneficio o un daño neto^{16,17}.

Los resultados de los ACE se resumen en la relación de coste-efectividad y la comparativa entre dos estrategias se valora de acuerdo a la relación de coste-efectividad incremental que nos

muestra el coste extra por cada AVG, con una estrategia frente a la otra. Esta última se halla mediante la fracción entre la diferencia en años de vida ganados (AVG) con cada intervención incluida en el numerador y la diferencia en costes asociados a cada estrategia colocada en el denominador^{16,17}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que un programa de *screening* poblacional solamente debería ser puesto en marcha si cumple con el requisito de mantener un "buen balance" o "equilibrio" entre los beneficios que proporciona en términos de salud y los costes globales que implica. Por desgracia, no existe una definición universal del significado de "buen balance"¹⁸. Esto significa que distintos países pueden adoptar políticas sanitarias diferentes en relación al *screening*, sin faltar a la recomendación de la OMS. De hecho, esto es lo que sucede en la realidad.

Los ACE aplicados a la salud consideran en general que una intervención sanitaria que proporciona un AVG extra al coste de $\leq 50\,000$ \$ es aceptable en la mayoría de los países industrializados, pero si el coste es de $100\,000$ \$, la aceptabilidad sería muy discutible¹⁹.

Screening de cáncer: principios generales y aplicado a cáncer colorrectal

El *screening* o cribado, como actividad de prevención secundaria, se considera un método eficaz para controlar las cifras de cáncer a nivel poblacional siempre que se logre una elevada participación individual, un adecuado diagnóstico y un correcto y temprano tratamiento¹⁵.

Para implementar uno de estos programas, es necesario evaluar adecuadamente los resultados sanitarios y los

costes de todos los procedimientos mediante la realización de ensayos clínicos comparativos aleatorizados. Este requisito es extensible a todas las nuevas pruebas de *screening*, antes de incorporar dichos test a la práctica clínica rutinaria¹.

La gestión de programas de *screening* no es fácil y requiere de recursos suficientes, tanto humanos como financieros y materiales, que garanticen una adecuada organización y calidad. Todos estos programas de *screening* del cáncer deben ofrecerse a personas sanas si se ha demostrado que disminuyen la mortalidad específica de la enfermedad o la incidencia de la enfermedad, en general o en estadios avanzados, si además se conocen adecuadamente sus beneficios y sus riesgos, y si la relación coste-efectividad resulta aceptable, así que no todas las pruebas de *screening* de enfermedad neoplásica reúnen estas características¹.

Las decisiones finales relativas a la aplicación de programas de cribado del cáncer corresponden a las autoridades sanitarias y deben tomarse como parte de un ejercicio general de fijación de prioridades en el uso de los recursos sanitarios.

Para el CCR, se han considerado distintos test a la hora de decidir la puesta en marcha de un programa de *screening*²⁰. Pueden clasificarse en dos tipos: por un lado, los test que detectan primariamente cáncer y, por otro,

los que detectan cáncer y otras lesiones avanzadas (Tabla 1).

Las guías²¹ para la detección temprana del CCR en adultos con riesgo medio actualizadas en 2008 (Tabla 2) a través del consenso alcanzado entre la American Cancer Society (ACS) y la US Multi-Society Task Force (USMSTF) en CCR, y el American College of Radiology (ACR), recomiendan iniciar el cribado a la edad de 50 años con una de las opciones siguientes: sangre oculta en heces (SOH) (test de resina de guayaco [G] o inmunoquímicos [I]) anual, sigmoidoscopia flexible cada cinco años, colonoscopia cada diez años, enema baritado de doble contraste cada cinco años o colonoscopia virtual (CV) cada cinco años.

Aunque las tasas de cumplimiento con las medidas de *screening* son muy variables, habitualmente menos del 50-60% de la población se adhiere al programa^{8,9}. Hay muchas razones que explican esta baja participación, aunque en el estudio llevado a cabo por Vernon se reflejaron como principales la incomodidad de someterse a estos test, el exceso de trabajo o de carga familiar, la falta de interés o incluso se adujo como causa la ausencia de síntomas²².

Ahora bien, también hay otras razones para no realizar estos test de *screening*, como son la preocupación por las posibles complicaciones generadas por los mismos, como dolor, disconfort o daños secundarios, o tam-

Tabla 1. Test de *screening* en adultos con riesgo medio²⁰

Test que detectan primariamente cáncer	Test que detectan cáncer y lesiones avanzadas
Test de sangre oculta en heces con resina de Guayaco	Colonoscopia
Test de sangre oculta en heces inmunoquímico	Sigmoidoscopia flexible
Test de ADN exfoliado en heces	Enema baritado con doble contraste
-	Colonoscopia virtual (CV)

Tabla 2. Recomendaciones de screening de cáncer colorrectal en la población de riesgo medio²¹

Organización	Recomendaciones	
American Cancer Society, U.S. Multi-Society Task Force en Colorectal Cancer, y American College of Radiology	Test que detectan principalmente la presencia de pólipos adenomatosos y cáncer (opciones aceptables)	Desde la edad de 50 años: – Sigmoidoscopia flexible cada cinco años – Colonoscopia cada diez años – Enema de doble contraste baritado cada cinco años – Colonoscopia virtual cada cinco años
	Test que detectan principalmente cáncer (opciones aceptables)	Desde la edad de 50 años: – G-SOH anual con alta sensibilidad – I-SOH anual con alta sensibilidad – ADN fecal con alta sensibilidad para cáncer (intervalo no claro)
American College of Gastroenterology	Colonoscopia es la modalidad preferida para el screening de cáncer colorrectal (nivel de evidencia B) Métodos alternativos a la colonoscopia de screening incluyen sangre oculta en heces anual (nivel de evidencia A), sigmoidoscopia flexible cada cinco años o la combinación de sangre oculta en heces anual y sigmoidoscopia flexible	

bién la poca aceptabilidad general de los test debido a su inconveniencia²⁰.

Con la intención de franquear dichas barreras están emergiendo nuevos test de cribado como la CV y la cápsula endoscópica del colon (CEC).

Nuevos test de screening en cáncer colorrectal

Cápsula endoscópica del colon

La CEC puede ser un medio para superar la baja adherencia poblacional al cribado de CCR²³. Es un dispositivo a modo de cápsula ingerible con una cámara de vídeo en los dos extremos que puede tomar fotografías a medida que avanza a través del tracto gastrointestinal. PillCam Colon 1 (PCC1) fue la primera cápsula para la visualización del colon, siempre tras una limpieza adecuada. PCC1 es un dispositivo pequeño, que mide 11 x 31 mm y cuenta con dos cámaras que permiten al dispositivo la adquisición de imágenes de vídeo con una amplia área de

cobertura, control automático de la luz y una velocidad de cuatro imágenes por segundo. El sistema incluye un conjunto de sensores y un registro de datos conectado al paciente durante el procedimiento. Los datos registrados se descargan en la estación de trabajo para la revisión del vídeo del colon²³.

La segunda generación de PillCam Colon 2 (PCC2) es similar a la anterior, pero incorpora nuevos avances como el ángulo de visión, que se ha aumentado a 172°, la tasa de fotogramas adaptativa dependiendo de si está en movimiento o estacionaria y un nuevo software sencillo para la estimación del tamaño del pólipo.

El procedimiento de limpieza del intestino hasta la ingestión de la cápsula es similar al utilizado para la colonoscopia tradicional. Sin embargo, este ha de ser más riguroso para lograr una adecuada sensibilidad del método²³.

El nivel de limpieza ha sido considerado como bueno a excelente en el 72-

88% de los estudios con PCC1. La sensibilidad para la detección de pólipos significativos (>6 mm o más de tres pólipos >3 mm) osciló entre el 63 y el 88%, con especificidades del 64-94%.

La PCC2 mostró una mayor sensibilidad (89%) y especificidad (76%).

De esta forma, la CCE parece ser un método seguro y eficaz para visualizar la mucosa del colon sin necesidad de sedación o insuflación de aire²³.

Aunque su sensibilidad para detectar pólipos, adenomas avanzados y cáncer es menor en comparación con la colonoscopia tradicional, se sigue avanzando en las mejoras.

De momento, la CCE es el método menos evaluado para el *screening* de CCR.

Colonoscopia virtual

Hay un creciente interés en la colono-grafía por tomografía computarizada multicorte (TCMC), también conocida como colonoscopia virtual (CV), fundado en que esta prueba combina la sensibilidad y la especificidad de la colonoscopia con la no invasividad de los biomarcadores de detección (SOH, ADN fecal).

Dentro del marco del *screening*, la CV se integra en sustitución del enema de bario en los casos de colonoscopia incompleta²⁴. Pero mucho más importante aún es su papel potencial en el *screening* de primera línea, a la par que la SOH o la sigmoidoscopia flexible o colonoscopia. Su objetivo en este campo sería seleccionar individuos que van a necesitar someterse a otras modalidades de cribado.

Como se ha explicado anteriormente, en marzo de 2008 el consenso²¹ alcanzado por la ACS, la USMSTF y el

ACR se plasmó en la publicación de las guías de *screening* en la población con riesgo promedio (Tabla 2). Estas directrices distinguen entre pruebas que pueden detectar CCR y reducir así la mortalidad y las que detectan pólipos y CCR, disminuyendo con ello incidencia y mortalidad²⁰ (Tabla 1). Este último grupo de pruebas incluye colonoscopia tradicional, sigmoidoscopia flexible, enema baritado de doble contraste y por primera vez la CV, con la recomendación de ser repetida cada cinco años a partir de los 50.

Desafortunadamente, la USPSTF²⁵ no la consideró suficientemente avalada por la evidencia científica, debido a la incertidumbre que aún existía con respecto a la significación de los hallazgos incidentales de lesiones extracolónicas y del potencial daño por exposición a la radiación. Tampoco había muchos datos sobre coste-efectividad de la prueba en este campo y aún quedaba por resolver el problema de la preparación intestinal ideal.

Otros dos importantes grupos como son el Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer²⁶ y el American College of Gastroenterology (ACG)²⁷ consideran a la CV como un test de segunda línea en el *screening*, reservado para los individuos que no quieren o no pueden someterse a la colonoscopia tradicional o para los que aquella fue incompleta.

Precisión diagnóstica de la Colonoscopia Virtual

Mucho queda aún por conocer sobre su precisión en la detección de CCR y adenomas. Los resultados de varios trabajos²⁸⁻³⁰ son contradictorios, pero un metaanálisis ha puesto de manifiesto que la CV es altamente específica para la detección de pólipos colónicos y neoplasias³¹ (Figuras 1 y 2).

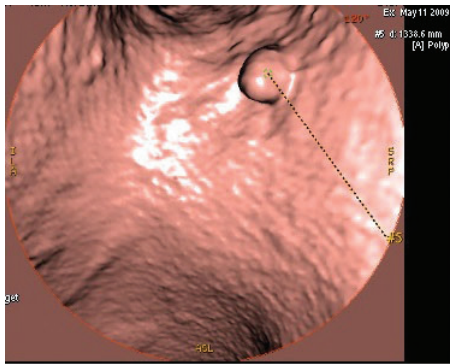


Figura 1. Pólipo visualizado en colonoscopia virtual

Tres importantes ensayos han sido diseñados con el fin de aclarar estas incertidumbres. Por un lado, dos grandes ensayos clínicos multicéntricos: el ACRIN³², llevado a cabo en EE. UU., y el IMPACT³³, realizado en Italia.

El ACRIN (American College of Radiology Imaging Network)³² se diseñó con el objetivo de comparar la factibilidad

de realización de la CV con la colonoscopia tradicional en individuos asintomáticos con un riesgo promedio.

Por el contrario, el IMPACT (Italian Multicenter Polyps Accuracy Computed Tomography Colonography)³³ se realizó en población mixta de sujetos asintomáticos con riesgo elevado y en pacientes remitidos por un test de SOH positivo.

El tercero de los estudios es el SIGGAR (Special Interest Group in Gastrointestinal and Abdominal Radiology); llevado a cabo en el Reino Unido, se dirigió a pacientes sintomáticos con el objetivo de detectar CCR³⁴. Aún está pendiente de resultados concluyentes.

Los resultados del ACRIN y del IMPACT han mostrado una sensibilidad para la detección de pólipos >10 mm del 90%, y del 78-85% para pólipos >6 mm, mientras que la especificidad fue extremadamente buena, independientemente del tamaño de la lesión.

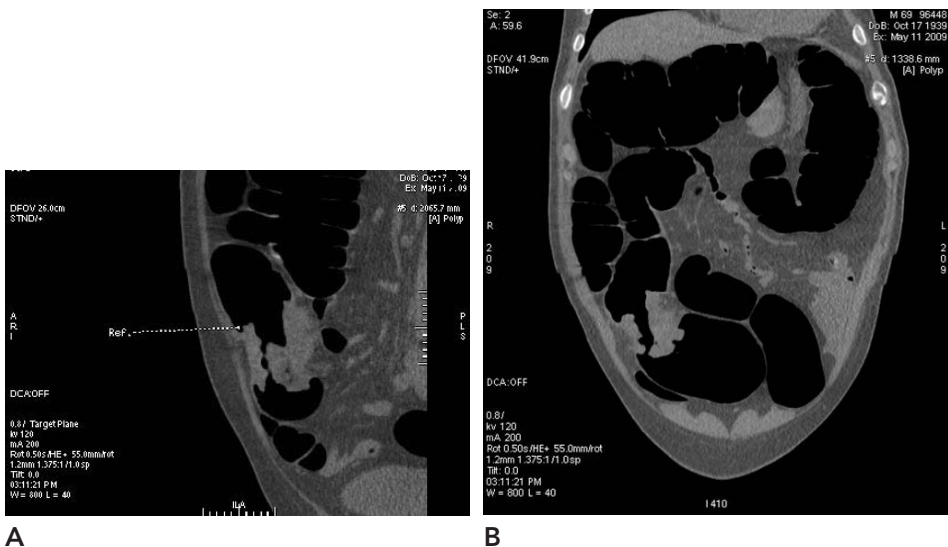


Figura 2. Imagen de pólipo (a) y resto del colon (b)

La mayor limitación del ACRIN fue su pobre valor predictivo positivo (VPP), que resultó de un 23% para pólipos ≥ 10 mm. Esto afectaría muy negativamente al programa de *screening*, pues obligaría a la realización de numerosas colonoscopias que finalmente habrían resultado innecesarias con la consecuente incomodidad, riesgos potenciales de complicaciones y un coste muy elevado.

El IMPACT, por el contrario, mostró un mejor VPP, tal como se muestra en la Tabla 3. Los datos que publican hospitales con alta experiencia, como el grupo de hospitales de Korea, confirman este VPP (69% si >6 mm y 92% si >10 mm).

En cambio, el valor predictivo negativo (VPN) fue muy elevado en ambos ensayos clínicos, acercándose al 100%, lo que es muy importante para asegurar al paciente con resultado negativo la validez de dicha prueba^{32,33}.

Otros trabajos reafirman la importancia de la CV cuando se la compara con la tradicional. El proyecto de *screening* realizado en la Universidad de Wisconsin³⁵ objetivó tasas de detección para adenomas avanzados del 3,2% para

CV y del 3,4% para colonoscopia, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la CV no tuvo complicaciones, mientras que en siete casos del grupo de colonoscopia se observaron perforaciones.

El grupo de Colorectal Cancer Prevention Trial de Munich³⁶ reclutó 300 sujetos sanos y obtuvo excelentes resultados en comparación con los de otros test de *screening* como son la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible y la SOH.

De todas formas, varias cuestiones permanecen aún abiertas como cuál es el significado de los pólipos diminutos (<6 mm), el manejo de los intermedios (6-9 mm) o cuál es la tasa de detección de lesiones no polipoideas o lesiones planas³⁷ y el impacto de los hallazgos extracolónicos.

Una revisión sistemática publicada por Hassan et al.³⁸ concluye que los pólipos diminutos no tienen impacto clínico, o este es mínimo (Tabla 4). De esta forma, si se resuelve fijar el umbral para realizar polipectomía en 6 mm, se identificaría al 95% de sujetos con adenomas avanzados, mientras que si es de 10 mm identificaríamos al 88%.

Tabla 3. Resultados del ACRIN e IMPACT en precisión diagnóstica^{32,33}

Ensayo clínico	Pólipos >10 mm	Pólipos >6 mm
Sensibilidad		
ACRIN	90%	78%
IMPACT	91%	85%
Especificidad		
ACRIN	86%	88%
IMPACT	85%	88%
VPP		
ACRIN	23%	40%
IMPACT	No evaluado	62%
VPN		
ACRIN	99%	98%
IMPACT	No evaluado	96%

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4. Relación entre el tamaño del pólipo y el riesgo de lesión avanzada

Tamaño del pólipo	Riesgo de lesión avanzada
≤5 mm	0,9%
6-9 mm	4,9%
<10 mm	1,7%
>10 mm	73,5%

El manejo de los pólipos intermedios (de 6 a 9 mm) es aún motivo de debate. Actualmente, cualquier pólipo ≥6 mm debería ser referido para colonoscopia y polipsectomía (American College of Surgeons Guidelines)²⁴, aunque ya hay algunos estudios que consideran la alternativa del seguimiento periódico del pólipo³⁹.

Por otro lado, la CV presenta una cierta dificultad para detectar lesiones no polipoideas o planas, aunque, debido a que estas representan un subgrupo de los pólipos sésiles, se considera que la mayoría son ligeramente elevadas³⁷. Este hecho favorece su detección a través de CV, que ha demostrado una sensibilidad del 80-90% para adenomas planos⁴⁰.

Tasa de participación

La colonoscopia tradicional es considerada la mejor técnica de *screening*, pero tiene muy baja tasa de participación poblacional. Datos muy recientes de un estudio italiano subrayan las dificultades para implementar esta técnica, que presenta unas tasas de participación entre el 2,8 y el 12,4%⁴¹.

La implicación de la población en los programas de cribado es clave porque afecta directamente a la eficacia del programa. De hecho, si la colonoscopia tradicional reduce la incidencia de CCR un 76% asumiendo una participación del 100%, cuando esta cae a tan solo un 20% de la población, el bene-

ficio en reducción de incidencia cae al 15%⁴².

Teóricamente, la CV sí podría incrementar la adherencia poblacional. Los tres problemas más importantes que disminuyen la participación en colonoscopias tradicionales de *screening* son la necesidad de preparación del intestino, la vergüenza por el tipo de prueba y el miedo al dolor⁴³, que quedaría resuelto con el uso de sedación.

La ventaja de la CV es el uso de una preparación más suave o incluso sin laxante con una minimización del dolor por distensión que hacen que el paciente se sienta más cómodo durante la exploración⁴⁴.

Ahora bien, aún no está claro si la CV incrementaría esta tasa de participación. Un estudio realizado en Australia⁴⁵ ha mostrado que el 28,4% de la población diana aceptó someterse a CV de *screening* y que el 67% de ellos la prefirieron a la colonoscopia, pero se necesitan más datos antes de obtener una conclusión definitiva.

Llegados a este punto, todos los esfuerzos han de encaminarse a la consecución de técnicas más aceptadas y con mayor tasa de cumplimiento, o bien adoptar estrategias que mantengan una buena relación de coste-efectividad a pesar de la tasa de cumplimiento. El estudio de Vijan *et al.*⁴⁶ indica que la colonoscopia tradicional cumple con el último requisito y mantiene su relación de coste-efectividad incluso con menor tasa de cumplimiento, lo que haría de esta técnica la preferida para el *screening* poblacional.

Análisis de coste-efectividad aplicados al *screening* de CCR

Los test de *screening* de CCR varían considerablemente en términos de

aceptabilidad por el público en general, coste, tasa de complicaciones o efectos adversos y efectividad.

El test de SOH y la colonoscopia tradicional representan los dos extremos de un amplio rango de potenciales estrategias de *screening*. El primer método se caracteriza por su bajo coste y su simplicidad de realización, mientras que el segundo se caracteriza por su eficacia y meticulosidad.

Múltiples estudios que evalúan la relación de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado han mostrado que la colonoscopia tradicional, la sigmoidoscopia flexible y la SOH son alternativas coste-efectivas.

Frente a "no screening"

Una revisión sistemática publicada en 2002⁴⁷ mostró que las relaciones de coste-efectividad para G-SOH oscilaron entre 5691 y 17 805 \$ por AVG; para la sigmoidoscopia flexible, fueron de 12 477 a 39 359 \$; para la combinación de G-SOH y sigmoidoscopia flexible, las cifras fueron de 13 792 a 22 518 \$ y, finalmente, para la colonoscopia tradicional, de 9038 a 22 012 \$ por AVG. Los autores concluyeron que comparada con "no screening" la relación de coste-efectividad era inferior a 50 000 \$ por cada AVG, lo que significa que la mayoría de los países industrializados las considerarían aceptables.

Otros estudios publicados desde 2001 confirman que el *screening* del CCR es coste-efectivo, pero no establecen qué estrategia es más coste-efectiva o presenta mejor relación de coste-efectividad incremental con respecto a las demás^{46,48}.

Los programas de *screening* de países europeos y asiáticos presentan mejores relaciones de coste-efectividad que las obtenidas en estudios de EE.

UU. (<10 000 \$ por AVG) cuando se comparan con "no screening", aunque también los costes de los test son más baratos^{49,50}.

O'Leary *et al.* demostraron que la relación de coste-efectividad incremental para la sigmoidoscopia flexible era aceptable frente a "no screening" (16 801 \$ por AVG). También la colonoscopia tradicional (19 285 \$ por AVG). Pero la SOH anual o bianual fueron las estrategias menos coste-efectivas (46 900 \$ y 41 183 \$ por AVG, respectivamente)⁵¹.

Y es que, aunque la efectividad de la SOH ha sido demostrada en tres ensayos clínicos aleatorizados y uno no aleatorizado controlado utilizando G-SOH, la sensibilidad es muy baja y su impacto en la detección de lesiones precancerosas es muy limitado. Los test de I-SOH son más precisos, aunque también más caros y con mayor tasa de falsos positivos, lo que podría sobrecargar el programa de *screening*, incrementando los costes innecesariamente ante la necesidad de completar el estudio con endoscopia sin que esto impacte en la efectividad. Además, el problema de la tasa de aceptación y participación sigue siendo importante. El hecho de que recientemente se haya simplificado el test podría mejorar el cumplimiento. Por otro lado, se ha sugerido que un proceso de lectura automatizado podría mejorar la sensibilidad del test manteniendo una aceptable especificidad.

Recientemente se ha intentado introducir el test de ADN fecal, pero un estudio llevado a cabo en EE. UU. detectó que la relación de coste-efectividad para este test comparado con "no screening" es de 13 000 a 30 000 \$ por AVG. Sin embargo, el test de SOH es más efectivo (es decir, logra mayor número de AVG) a un menor coste y, por

tanto, el test de ADN resulta ser la estrategia fuertemente dominada, con lo que se concluye que no debe ser la opción a implementar⁵³.

Comparación entre diferentes tipos de estrategias

Una revisión sistemática publicada en 2002⁴⁷ que comparó las relaciones de coste-efectividad de unas estrategias frente a otras no arrojó ninguna conclusión definitiva. La mitad de los estudios incluidos concluyeron que la combinación de sigmoidoscopia flexible y G-SOH era la estrategia más coste-efectiva; pero la otra mitad concluyó que lo era la colonoscopia tradicional.

Por otro lado, si se fija como cifra umbral de aceptabilidad 20 000 \$ por AVG, se detecta que existe al menos un estudio que avala a cada una de las pruebas de *screening* como la preferida.

En Europa, la mayoría de los ACE adoptan como estrategia estándar de cribado el test de G-SOH⁵⁴, seguido en número por la sigmoidoscopia flexible⁵⁵, mientras que solo tres estudios evalúan la colonoscopia como técnica de *screening*⁵⁶.

Esto se debe a que en muchos países europeos la colonoscopia no se considera una opción para el cribado poblacional debido, por un lado, a la ausencia de ensayos aleatorizados que la avalen y, por otro, a la reducida disponibilidad de recursos endoscópicos y a la preferencia por otros test no invasivos por parte de la población general.

Existe además otra diferencia entre EE. UU. y Europa relativa al modo de establecer las recomendaciones de *screening*. En EE. UU., estas recomendaciones se realizan por consenso entre las diferentes organizaciones o sociedades

científicas no presionadas por razones económicas, mientras que en Europa (al menos en muchos países europeos) la decisión se basa fundamentalmente en la capacidad de recursos, en los costes y en la efectividad de las opciones de *screening* alternativas.

De esta forma, la estrategia de *screening* deberá adaptarse a cada país, sin posibilidad de generalización.

El estudio de Vijan *et al.*¹⁰ puso de manifiesto que la colonoscopia podría ser la técnica más coste-efectiva a los niveles de cumplimiento y participación que se observan en la práctica clínica real. De hecho, la colonoscopia realizada dos veces a partir de los 50 años sería probablemente el test preferido para el cribado de CCR, a no ser que el resto de test contara con una participación mucho más elevada de la observada en la literatura.

En el análisis de sensibilidad que realizan, demuestran que la tasa de cumplimiento, el coste de la prueba y la proporción de cánceres provenientes de pólipos son los factores clave que determinan la relación de coste-efectividad de esta estrategia de *screening*. De este modo, la sigmoidoscopia flexible y la SOH combinadas serían de elección si el 50% de los CCR proviniesen de pólipos, el cumplimiento fuera $\geq 75\%$ y el coste de las pruebas moderado. O bien si el cumplimiento fuera del 50%, el 50% de los CCR proviniesen de pólipos y el coste de la colonoscopia fuera de 1000 \$ o más⁵⁷.

De todos modos, al igual que la efectividad de la colonoscopia de *screening* no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados, tampoco lo ha sido la combinación de sigmoidoscopia flexible y SOH.

Olynyk *et al.*⁵⁸ publicaron en 2001 un estudio que demostró que la sigmoi-

doscopy flexible comparada con SOH resultaba más eficiente en términos de menor necesidad de realización de colonoscopias y más casos de CCR detectados.

Por el contrario, O'Leary et al.⁵⁹ demostraron que la sigmoidoscopia flexible era menos efectiva que la SOH y la colonoscopia. De hecho, las relaciones de coste-efectividad incremental comparadas de colonoscopia y SOH frente a sigmoidoscopia fueron 25 769 \$ y 141 496 \$, respectivamente, por lo que los autores concluyeron que la colonoscopia mantenía una relación de coste-efectividad aceptable pero no así la SOH. Ahora bien, cuando evaluaron el impacto del cumplimiento, demostraron que la relación de coste-efectividad apenas variaba para la sigmoidoscopia flexible con un cumplimiento del 100% (13 958 \$ por AVG frente a la opción de "no screening"), mientras que sí lo hacía para la SOH anual y bianual, mejorando drásticamente la relación coste-efectividad.

La evaluación del enema baritado de doble contraste como test de screening ha detectado menor efectividad que la colonoscopia tradicional y la CV. En este sentido, su uso como técnica de screening es altamente debatido, considerándose únicamente en aquellos países con poca disponibilidad de recursos para realizar otras exploraciones¹.

Análisis de coste-efectividad con los nuevos test de screening

Hasta ahora solamente se ha llevado a cabo un estudio de coste-efectividad⁶⁰ con la CCE. El estudio de Hassan et al. mostró que la ratio de coste-efectividad de esta técnica cuando se la compara con "no screening" es de 25 000 a 29 000 \$ por AVG. En este sentido, la

colonoscopia ha demostrado obtener una mejor ratio de coste-efectividad que la CCE. Los autores concluyeron que la relación de coste-efectividad de la CCE dependería principalmente de su capacidad para mejorar la adherencia de la población a dicha técnica e incrementar así su participación.

Por otro lado, obtener conclusiones de ACE para la CV es una difícil tarea debido a la ausencia de datos reales. Los datos se basan únicamente en modelos matemáticos.

Siete son los estudios principales que han evaluado la relación de coste-efectividad de la CV como herramienta primaria de screening de CCR. De ellos, cinco^{46,48,61-63} se realizaron en EE. UU., uno en Canadá⁶⁴ y uno en Italia⁵⁶.

Excepto uno de ellos⁶³, los demás usaron modelos económicos de decisión analítica que tenían similar estructura. Evaluaron los costes y los beneficios totales asociados con las estrategias de screening del CCR. Todos ellos evaluaban hipotéticas cohortes de individuos de al menos 50 años de edad que se sometían a screening de CCR a intervalos regulares. Si se identificaban pólipos, se sometían a colonoscopia tradicional para realizar polipsectomía.

En tres de los estudios^{48,63,64}, los pólipos diminutos (<6 mm) no se consideraron hallazgos positivos y fueron ignorados. Además, los individuos a los que se detectó neoplasia fueron tratados de acuerdo al estadio y los que se sometieron a polipsectomía pasaron a considerarse de alto riesgo y por tanto entraron en una fase de revisiones periódicas.

En cambio, el estudio de Lin et al.⁶³ utilizó datos procedentes de un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de desarrollar una clasificación de riesgo para identificar individuos de bajo ries-

go que pudieran beneficiarse de CV de *screening* más que de la colonoscopia tradicional. Estos autores solamente consideraron los costes del *screening* y los beneficios a corto plazo como el número de neoplasias avanzadas detectadas.

Todos los estudios consideraron exclusivamente los costes directos médicos que incluían los costes de la prueba, los de la polipectomía y sus complicaciones y los del tratamiento del CCR.

Los resultados en salud se midieron en AVG y compararon la CV con la tradicional, aunque la mayoría incluyeron una opción de no *screening*, tres incluyeron también sigmoidoscopia flexible y uno consideró SOH y la combinación de SOH y sigmoidoscopia.

Todos aquellos trabajos que incluyeron una estrategia de no *screening* sugirieron que cualquier forma de *screening* es coste-efectiva, con relaciones de coste-efectividad incremental $<30\,000$ \$ por AVG.

La CV fue la estrategia favorecida frente a la sigmoidoscopia flexible y la relación de coste-efectividad incremental frente a SOH fue $<25\,000$ \$ por AVG. También resultó favorecida (tanto la CV 2D como la CV 3D) con intervalos de repetición de cinco años, frente a la combinación de sigmoidoscopia flexible y SOH.

Ahora bien, cinco estudios^{46,61-64} concluyeron que, comparada con la colonoscopia tradicional, no era coste-efectiva. Algunos de ellos la consideraron más cara y menos efectiva y los otros mostraron que, aunque era más cara, la relación de coste-efectividad incremental era de $10\,500$ \$⁶¹ y de 7700 \$ por AVG⁴⁶.

Por el contrario, los estudios de Pickhardt *et al.* y de Hassan *et al.* encon-

traron a la colonoscopia tradicional más efectiva y también más cara y por tanto menos coste-efectiva.

Pickhardt *et al.*⁴⁸ concluyeron que, si se ignoran las lesiones diminutas (<6 mm), la CV es el test más coste-efectivo. Sin embargo, el método usado para esta afirmación no fue considerado el ideal, por lo que se aplicó la relación de coste-efectividad incremental. Esta mostró que la relación cuando se compara la colonoscopia tradicional con la CV fue de $64\,000$ \$ por AVG (superando la cifra umbral de $50\,000$ \$) y cuando se consideran todos los pólipos independientemente del tamaño, la cifra es de $42\,000$ \$ por AVG, que es también muy superior a las descritas previamente.

El problema es que la mayor parte de la relación de coste-efectividad de la CV frente a la tradicional se debe a las muy pequeñas diferencias en efectividad estimadas entre ambas pruebas. De esta forma, Pickhardt *et al.*⁴⁸ estimaron que el beneficio incremental de la colonoscopia tradicional frente a la CV fue de $0,266$ AVG por cada 100 individuos sometidos a *screening*, o $0,375$ si se ignoran los pólipos diminutos. Mientras que aquellos estudios que consideraron más coste-efectiva a la colonoscopia tradicional estimaron que era mucho más efectiva, de $0,622$ a $1,623$ AVG adicionales por cada 100 individuos sometidos a cribado. A esto se debe añadir que otros dos estudios que también ignoraron la presencia de pólipos diminutos favorecieron a la colonoscopia tradicional.

Por otro lado, el trabajo publicado por Hassan *et al.*⁵⁶ concluyó que la CV era más coste-efectiva, sobre la base de la estimación de la relación de coste-efectividad incremental de la colonoscopia tradicional frente a la CV de $15\,000$ € por AVG, que consideraron muy elevada.

Ahora bien, aunque la decisión del umbral para considerar aceptable la estrategia es arbitraria, es cierto que este resultado hubiera sido considerado aceptable en EE. UU. y en la mayoría de los países industrializados, lo que significaría que la CV no sería finalmente coste-efectiva al compararla con la tradicional.

Globalmente, estos resultados fueron muy sensibles a la tasa de cumplimiento, de forma que los análisis de sensibilidad demostraron que si la tasa fuera superior con la CV, esta sería la más coste-efectiva. Hay algunos datos que indican que esta podría ser la técnica preferida, pero no es un hallazgo universal.

Por otro lado, el hallazgo de lesiones extracolónicas no se tuvo en cuenta en estos estudios económicos y la evidencia sugiere que podrían incrementar los costes con CV. Ahora bien, si este encarecimiento no es seguido de una mejora en los resultados de salud, la relación de coste-efectividad sería peor que la estimada. Y por el contrario, si permite adoptar medidas que incrementen la expectativa de vida (como en los casos de cáncer renal o aneurisma de aorta abdominal), mejoraría su relación de coste-efectividad⁶⁵.

Por otro lado, la relación de coste-efectividad⁵⁶ también varió de acuerdo a la prevalencia de neoplasia avanzada estimada en los pólipos diminutos. De esta forma, cuando era un 0,8%, la relación de coste-efectividad incremental cayó a <100 000 \$, mientras que si la estimación era de 0,09% en pólipos diminutos ≤ 5 mm, la relación era de 464 407 \$ por AVG y si se estima 0,5% para pólipos intermedios (6-9 mm) la relación es de 59 015 \$ por AVG.

A todos estos datos hay que añadir la relevancia de la calidad de la colonoscopia tradicional como punto clave

también a la hora de considerar la relación de coste-efectividad de la CV.

Los estudios de Pickhardt *et al.*⁵⁶ y de Sonnemberg *et al.*⁶¹ encontraron diferencias de hasta diez veces en la detección de adenomas entre distintos endoscopistas y la detección de adenomas ≥ 10 mm varió 3-4 veces.

El estudio de Heitman *et al.*⁶⁴ mostró que la CV sería coste-efectiva si la tasa de perforación fuera de dos por 1000. Las cifras recientemente descritas de perforación en la colonoscopia de *screening* varían más de 20 veces de 2,3 por 1000 a 0,1 por 1000.

Por último, la correcta intubación cecal es muy variable y esta es una variable importante porque incrementaría los costes con la necesidad de la repetición de la prueba. Estudios realizados en EE. UU. han mostrado una tasa de intubación cecal del 97%⁶⁶ y las guías procedentes de dicho país la consideran adecuada si alcanza el 95%⁶⁷.

El problema es que los estudios de ACE no incluyen esta variable en sus estimaciones para comparar las relaciones de coste-efectividad entre la colonoscopia tradicional y la CV.

Conclusiones

La mayoría de los estudios económicos para la evaluación de la CV como método inicial de *screening* de CCR la consideran, al menos, tan coste-efectiva como la colonoscopia tradicional cuando los pólipos diminutos son ignorados. Ahora bien, estos resultados son muy sensibles al incremento de los costes, las tasas de cumplimiento y la efectividad de la colonoscopia.

La prevalencia de lesiones diminutas y su historia natural también impactan en los resultados.

Por otro lado, el hecho de que los costes relativos de la CV y de la colonoscopia tradicional y las tasas de aceptación y cumplimiento son muy variables según el sistema de salud considerado, condiciona que la CV pueda ser coste-efectiva en algunos lugares y no en otros.

En este sentido, se necesitarían estudios con datos reales que pudieran comparar estrategias prospectivamente para poder obtener conclusiones definitivas.

Agradecimientos

A la Dra. M.^a Isabel Jiménez Cuenca, por su amable colaboración al cederme estas imágenes.

A mi actual equipo de Oncología Médica (en especial a Tamas Hickish, Lyn Purandare y Marie Miller), por su siempre dispuesta colaboración y sus críticas constructivas a la hora de preparar este manuscrito.

Bibliografía

- Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(47):5907-15.
- Aparo S, Goel S. Evolvement of the paradigm for metastatic colon cancer. From chemotherapy to targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(1):47-58.
- Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, Warren JL, Topor M, Meekins A, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the US. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):630-41.
- Brown ML, Riley GF, Potosky AL, Etzioni RD. Obtaining long-term disease specific costs of care: application to Medicare enrollees diagnosed with colorectal cancer. *Med Care.* 1999;37(12):1249-59.
- Catenacci D, Kozloff M, Kindler H, Polite B. Personalized Colon Cancer in 2010. *Semin Oncol.* 2011; 38(2):284-308.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Statistics, 1996.* CA Cancer J Clin. 1996;46:5-27.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood test screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996;348:1472-7.
- Anderson LM, May DS. Has the use of cervical, breast and colorectal cancer screening increased in the US? *Am J Public Health.* 1995;85: 840-2.
- Brown ML, Potosky AL, Thompson GB, Kessler LG. The knowledge and use of screening tests for colorectal and prostate cancer: data from the 1987 National Health Interview Survey. *Prev Med.* 1990;19: 562-74.
- Vijan S, Hwang E, Hofer T, Hayward R. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness and compliance. *Am J Med.* 2001;111:593-601.
- Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(16):1311-8.
- Hafner M. Conventional colonoscopy: technique, indications, limits. *Eur J Radiol.* 2007;61(3):409-14.
- Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of can-

- cer care rise: Reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008;27(8):697-712.
14. Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JD, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(20): 1412-22.
 15. Grupo de Trabajo que desarrolló el proyecto Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. *La Situación del Cáncer en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
 16. Goldie SJ. Chapter 15: Public health policy and cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:102-10.
 17. Cantor SB. Cost-effectiveness analysis, extended dominance, and ethics a quantitative assessment. *Med Decis Making*. 1994;14(3):259-65.
 18. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1968;65(4):281-3.
 19. Weinstein MC. How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year? *Med Care*. 2008;46(4):343-5.
 20. Geiger TM, Ricciardi R. Screening options and recommendations for colorectal cancer. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(4):209-17.
 21. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al.; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134(5):1570-95.
 22. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst*. 1997;1:89(19):406-22.
 23. Sieg A. Capsule endoscopy compared with conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*. 2011;3(5):81-5.
 24. AGA Clinical Practice and Economics Committee. Position of the American Gastroenterological Association (AGA) Institute on computed tomographic colonography. *Gastroenterology*. 2006;131(5): 1627-8.
 25. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):627-37.
 26. Sung JJ, Lau JY, Young GP, Sano Y, Chiu HM, Byeon JS, et al. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut*. 2008;57:1166-76.
 27. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:739-50.
 28. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt

- HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003;349:2191-200.
29. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA.* 2004;291:1713-9.
 30. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;365:305-11.
 31. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Maté J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion.* 2009;80:1-17.
 32. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med.* 2008;359:1207-17.
 33. Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2009;301:2453-61.
 34. Halligan S, Lilford RJ, Wardle J, Morton D, Rogers P, Wooldrage K, et al. Design of a multicentre randomized trial to evaluate CT colonography versus colonoscopy or barium enema for diagnosis of colonic cancer in older symptomatic patients: the SIGGAR study. *Trials.* 2007;8:32.
 35. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2007;357:1403-12.
 36. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009;58:241-8.
 37. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299:1027-35.
 38. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, Di Giulio E, Zullo A, Laghi A, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:210-7.
 39. Pickhardt PJ, Kim DH. Colorectal cancer screening with CT colonography: key concepts regarding polyp prevalence, size, histology, morphology, and natural history. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:40-6.
 40. Pickhardt PJ, Nugent PA, Choi JR, Schindler WR. Flat colorectal lesions in asymptomatic adults: implications for screening with CT virtual colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1343-7.

41. Lisi D, Hassan CC, Crespi M. Participation in colorectal cancer screening with FOBT and colonoscopy: an Italian, multicentre, randomized population study. *Dig Liver Dis.* 2010;42:371-6.
42. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329:1977-81.
43. Gluecker TM, Johnson CD, Harsen WS, Offord KP, Harris AM, Wilson LA, et al. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology.* 2003;227:378-84.
44. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2004;127:1300-11.
45. Edwards JT, Mendelson RM, Fritschi L, Foster NM, Wood C, Murray D, et al. Colorectal neoplasia screening with CT colonography in average-risk asymptomatic subjects: community-based study. *Radiology.* 2004;230:459-64.
46. Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski J, et al. The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:380-90.
47. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(2):96-104.
48. Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafate F, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer.* 2007;109(11):2213-21.
49. Whynes DK, Nottingham FOBST. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial. *J Med Screen.* 2004;11(1):11-5.
50. Wong SS, Leong AP, Leong TY. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening strategies in Singapore: a dynamic decision analytic approach. *Stud Health Technol Inform.* 2004;107(Pt1):104-10.
51. O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(1):38-47.
52. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1462-70.
53. Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz K. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) for MIS-CAN and SimCRC Models. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.

54. Gyrd-Hansen D. The relative economics of screening for colorectal cancer, breast cancer and cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999;32(2):133-4.
55. Norum J. Prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness approach to a screening model employing sigmoidoscopy. *Ann Oncol*. 1998;9(6):613-8.
56. Hassan C, Zullo A, Laghi A, Reitano I, Taggi F, Cerro P, et al. Colon cancer prevention in Italy: cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2007;39(3):242-50.
57. Eide TJ. Remnants of adenomas in colorectal carcinomas. *Cancer*. 1983;51:1866-72.
58. Olynyk JK, Platell CF, Collett JA. Fecal occult blood and flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer modelling the impact on colonoscopy requirements and cancer detection rates. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:389-92.
59. O'Leary B, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: Comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:38-47.
60. Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008;40(5):414-21.
61. Sonnenberg A, Delco F, Bauerfeind P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2268-74.
62. Ladabaum U, Song K, Fendrick AM. Colorectal neoplasia screening with virtual colonoscopy: when, at what cost, and with what national impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):554-63.
63. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, Ayub K, Gluck M, Cantone N, et al. Risk stratification for colon neoplasia: screening strategies using colonoscopy and computerized tomographic colonography. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1011-9.
64. Heitman SJ, Manns BJ, Hilsden RJ, Fong A, Dean S, Romagnuolo J. Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *Can Med Assoc J*. 2005;173(8):877-81.
65. Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Kim DH, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed tomographic colonography to screen for colorectal cancer, extracolonic cancer, and aortic aneurysm: model simulation with cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168:696-705.
66. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:162-8.
67. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al.; U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1296-308.