

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

SCORE: Cáncer colorrectal (CCR), Mortalidad y Mortalidad por CCR tras un programa de Cribado mediante 1 Sigmoidoscopia flexible frente a NO-cribado, en personas de 55 a 65 años sin diagnóstico de CCR, durante 15-17 años de observación.

Senore C, Riggi E, Armaroli P, Bonelli L, on behalf of the SCORE Working Group. Long-Term Follow-up of the Italian Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):36-45.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, on behalf of the SCORE Working Group. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. J Natl Cancer Inst. 2002 Dec 4;94(23):1763-72.

Abreviaturas: **CCR:** cáncer colorrectal; **EA:** efecto/s adverso/s; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **ITT:** análisis por el criterio de intención de tratar; **Mort CCR:** Mortalidad por cáncer colorrectal; **NNT:** número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **PP:** análisis por protocolo; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **3tB:** los 3 tiempos biográficos; **3dNNT:** los 3 destinos del NNT.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis los calculamos para un nivel de confianza del 95%, salvo que indiquemos expresamente otro. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (**IC 95%**, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Aunque la sigmoidoscopia flexible se usa ampliamente como prueba de detección de Cáncer colorrectal (CCR), no se conoce su efectividad como práctica de cribado sobre la incidencia de CCR y Mortalidad por CCR en personas mayores de 55 años sin CCR.

El ensayo SCORE se ha diseñado y llevado a cabo para averiguar si el balance de beneficios, daños, inconvenientes y costes es más favorable con un programa de cribado mediante 1 sigmoidoscopia flexible que sin cribado.

OBJETIVO: En personas de 55 a 64 años no diagnosticadas de Cáncer colorrectal (CCR), comparar un programa de cribado mediante 1 sigmoidoscopia frente al NO-cribado para la incidencia "detectada" de: a) CCR durante 15 años de observación; y b) Mortalidad por cualquier causa y Mortalidad por CCR durante 17 años de observación.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: De las personas previamente invitadas en Italia y que aceptaron participar, se evaluaron las 17.136 personas asignadas al grupo de Cribado mediante 1 sigmoidoscopia flexible y las 17.136 asignadas al grupo de NO-cribado para los análisis por intención de tratar. Dentro de los invitados al grupo de Cribado se sometieron a la sigmoidoscopia 9.111/ 17.136 = 57,8%, que se utilizaron para los análisis por protocolo.

Los 3 factores clínicos (2 tramos 55-59 y 60-64 años de edad, sexo y antecedentes familiares de CCR) y 1 psico-sociológico (interés en el cribado) que midieron los investigadores en el inicio (ver línea basal) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la clase de verdad¹ de cada resultado o evidencia y su grado de verosimilitud están condicionados a la validez² con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados o evidencias, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Variables de beneficios según los análisis por INTENCIÓN DE TRATAR

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la variable **Mortalidad por cualquier causa, durante 17 años, según análisis por INTENCIÓN DE TRATAR:** con un 17,8% de personas en el grupo de Cribado frente a un 18,4% en el grupo de NO-cribado.

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de Cribado frente a al grupo de NO-cribado en la “detección” de la incidencia de:

1. Mortalidad por Cáncer colorrectal, durante 17 años, según análisis por INTENCIÓN DE TRATAR: En 17 años hubo un 0,7% de eventos en el grupo de Cribado frente a un 0,9% en el grupo de NO-cribado; RR 0,78 (0,61-0,98); RAR 0,2% (0,01% a 0,39%); **NNT 490 (253 a 8465) en 17 años (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 490 se distribuyeron así: **a)** 486 libres del evento en ambos grupos; **b)** 3 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas por suma de polígonos, hallamos los 17 años distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos: **a)** 16,9 años de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 28 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias al Cribado (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 490, encontramos que, de cada 490 personas: **a)** 486 no tendrán el evento durante los 17 años en ambos grupos; **b)** 3 tendrán el evento tras 4,33 años en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 17 años en el grupo de Cribado, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 8 años en el grupo de NO-cribado (**gráfico g-1.1.a**).

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

2. Cáncer colorrectal, durante 15 años, según análisis por INTENCIÓN DE TRATAR: En 15 años hubo un 2,2% de eventos en el grupo de Cribado frente a un 2,7% en el grupo de NO-cribado; RR 0,82 (0,71-0,93); RAR 0,5% (0,17% a 0,83%); **NNT 199 (120 a 584) en 15 años (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 199 se distribuyeron así: **a)** 194 libres del evento en ambos grupos; **b)** 4 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas por suma de polígonos, hallamos los 15 años distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos **a)** 14,8 años de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 75 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **14 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias al Cribado (**tabla 3tB-1**).

¹ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

² Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorical de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <http://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 199, encontramos que, de cada 199 personas: **a)** 194 no tendrán el evento durante los 15 años en ambos grupos; **b)** 4 tendrán el evento tras 4,75 años en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 15 años en el grupo de Cribado, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 7 años en el grupo de NO-cribado (**gráfico g-1.2.a**).

Estimamos una validez MODERADA de este resultado o evidencia.

Variables de beneficios según los análisis por PROTOCOLO

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de Cribado frente a al grupo de NO-cribado en la “detección” de la incidencia de:

1. Mortalidad por Cáncer colorrectal, durante 17 años, según análisis por PROTOCOLO:

En 17 años hubo un 0,57% de eventos en el grupo de Cribado frente a un 0,92% en el grupo de NO-cribado; RR 0,62 (0,46-0,84); RAR 0,35% (0,15% a 0,56%); **NNT 285 (177 a 667) en 17 años (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 285 se distribuyeron así: **a)** 282 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas por suma de polígonos, hallamos los 17 años distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos: **a)** 16,9 años de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 28 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **11 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias al Cribado (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 285, encontramos que, de cada 285 personas: **a)** 282 no tendrán el evento durante los 17 años en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 4,33 años en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 17 años en el grupo de Cribado, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 8 años en el grupo de NO-cribado (**gráfico g-1.1.b**).

Estimamos una validez BAJA de este resultado o evidencia.

2. Cáncer colorrectal, durante 15 años, según análisis por PROTOCOLO: En 15 años hubo un 1,8%% de eventos en el grupo de Cribado frente a un 2,7% en el grupo de NO-cribado; RR 0,68 (0,57-0,8); RAR 0,87% (0,52% a 1,24%); **NNT 114 (80 a 193) en 15 años (tabla nnt-1)**. Los 3 destinos de este NNT = 114 se distribuyeron así: **a)** 111 libres del evento en ambos grupos; **b)** 2 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

Comparando las áreas bajo las curvas asumiendo una función lineal, hallamos los 15 años distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos: **a)** 14,7 años de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 75 días de *tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** **24 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias al Cribado (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 114, encontramos que, de cada 114 personas: **a)** 111 no tendrán el evento durante los 15 años en ambos grupos; **b)** 2 tendrán el evento tras 4,5 años en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 15 años en el grupo de Cribado, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 8 años en el grupo de NO-cribado (**gráfico g-1.1.b**).

Estimamos una validez BAJA de este resultado o evidencia.

Efectos adversos (EA) “serious” (graves) informados por los investigadores

1º Entre el grupo de CRIBADO con Sigmoidoscopia y el grupo de NO-CRIBADO (**tabla nnt-2**)

1. No encontraron diferencias estadísticamente entre ambos grupos en: **a)** Perforación (0,01% vs 0%); **b)** Reacción similar a peritonitis (0,01% vs 0%); **c)** Colitis por el glutaraldehído desinfectante (0,01% vs 0%); **d)** Reacción alérgica al látex de los guantes (0,01% vs 0%); **e)** Convulsiones que necesitaron atención médica en pacientes con antiepilépticos, (0,02% vs 0%).

2. Encontraron diferencias en contra del grupo de Cribado en: **a)** Hospitalización por complicaciones (0,03% vs 0%); **b)** Hemorragia autolimitada tras la polipectomía (0,11% vs 0%); **c)** Reacción vagal (náuseas, debilidad, mareos) (0,46% vs 0%); **d)** Dolor abdominal (0,1% vs 0%).

2º Entre el grupo de CRIBADO con Colonoscopia por necesidad de explorar tras la sigmoidoscopia y el grupo de NO-CRIBADO (**tabla nnt-2**)

Encontraron diferencias en contra del grupo de Cribado en: **a)** Perforación (0,13% vs 0%); **b)** Hemorragia autolimitada tras la polipectomía (0,9% vs 0%); **c)** Reacción vagal (náuseas, debilidad, mareos) (0,9% vs 0%); **d)** Dolor abdominal (2% vs 0%).

Estimamos una validez MODERADA de los resultados de estos defectos adversos.

Los investigadores no informan de ningún otro efecto adverso.

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Personas sin cáncer colorrectal de 55 a 64 años invitadas a la participación en un programa de cribado de cáncer colorrectal mediante 1 sigmoidoscopia flexible que se comparan frente a un grupo NO-cribado.

ECA Senore el al, 2022. Media de seguimiento 14,46 años para el CCR y 17,27 años para la Mort y Mort CCR	CRIBADO: Sigmoidoscopia; n= 17.136 voluntarios tras invitación	NO CRIBADO: NO-sigmoidoscopia; n= 17.136 voluntarios tras invitación	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Mortalidad por cualquier causa, en 17 años, por intención de tratar	3062/17136 (17,87%)	3155/17136 (18,41%)	0,97 (0,93-1,02)	0,54% (-0,27% a 1,36%)	184 (74 a -366)	26%
Mortalidad por Cáncer colorrectal, por Intención de Tratar	122/17136 (0,71%)	157/17136 (0,92%)	0,78 (0,61-0,98)	0,2% (0,01% a 0,39%)	490 (253 a 8465)	56%
<i>Cáncer colorrectal, por Protocolo, [Participantes Grupo Cribado] vs [Grupo NO-cribado] (*)</i>	56/9911 (0,57%)	157/17136 (0,92%)	0,62 (0,46-0,84)	0,35% (0,15% a 0,56%)	285 (177 a 667)	88%
<i>Cáncer colorrectal [Participantes Grupo Cribado] vs [No participantes Grupo Cribado + Grupo NO-Cribado]</i>	56/9911 (0,57%)	223/24361 (0,92%)	0,62 (0,46-0,83)	0,35% (0,17% a 0,55%)	285 (181 a 593)	91%
Cáncer colorrectal, por Intención de Tratar	382/17136 (2,23%)	468/17136 (2,73%)	0,82 (0,71-0,93)	0,5% (0,17% a 0,83%)	199 (120 a 584)	85%
<i>Cáncer colorrectal, por Protocolo, [Participantes Grupo Cribado] vs [Grupo NO-cribado] (*)</i>	184/9911 (1,86%)	468/17136 (2,73%)	0,68 (0,57-0,8)	0,87% (0,52% a 1,24%)	114 (80 a 193)	99%
<i>Cáncer colorrectal [Participantes Grupo Cribado] vs [No participantes Grupo Cribado + Grupo NO-Cribado]</i>	184/9911 (1,86%)	666/24361 (2,73%)	0,68 (0,58-0,8)	0,88% (0,55% a 1,22%)	114 (82 a 181)	100%

Abreviaturas: **CCR**: cáncer colorrectal; **IC**: intervalo de confianza; **Mort**: mortalidad por cualquier causa; **Mort CCR**: mortalidad por cáncer colorrectal; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

(*) Tomados de la Sección S3 del apéndice.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 15 y 17 años por cada 100 tratados con:	
CRIBADO: Sigmoidoscopia	NO CRIBADO: NO-sigmoidoscopia

18	18
0,7	0,9
0,6	0,9
0,6	0,9
2,2	2,7
1,9	2,7
1,9	2,7

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biograficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.

tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento	
15,4	0,0	1,6	17	años
16,9	0,02	0,08	17	años
16,9	0,03	0,08	17	años
16,9	0,03	0,08	17	años
14,8	0,04	0,20	15	años
14,7	0,07	0,20	15	años
14,7	0,07	0,21	15	años

Gráfico g-1.1.b: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por Cáncer colorrectal, por PROTOCOLO", durante un seguimiento de 17 años.

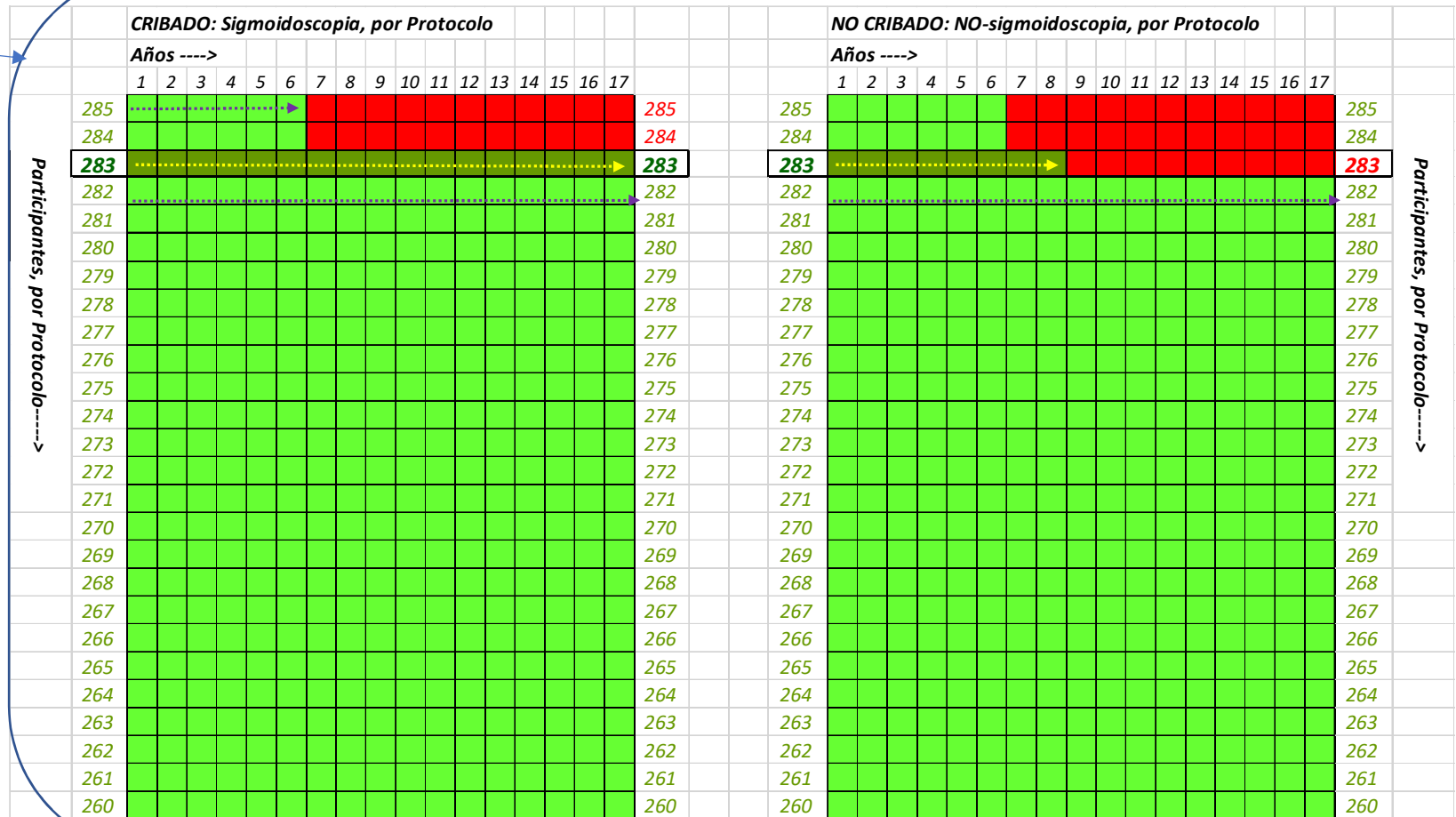
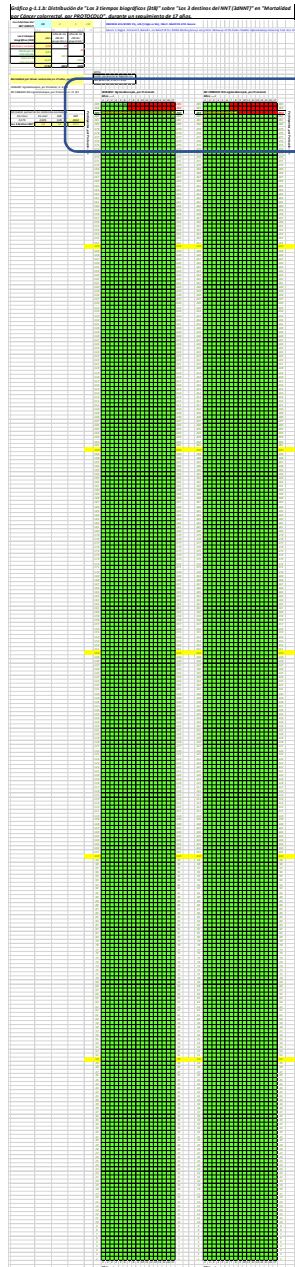


Gráfico g-1.2.a: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Cancer colorrectal, por INTENCIÓN DE TRATAR", durante un seguimiento de 15 años.

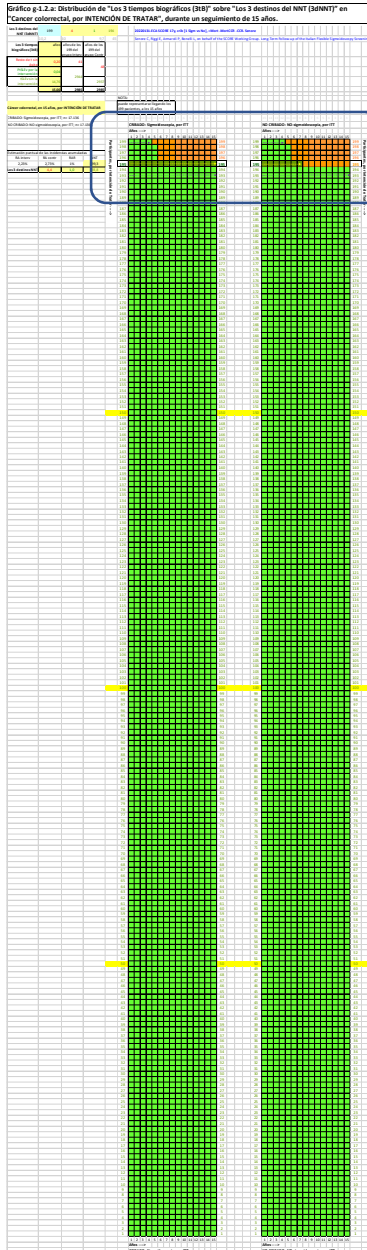


Gráfico g-1.2.b: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Cáncer colorrectal, por PROTOCOLO", durante un seguimiento de 15 años.

Gráfico g-1.2.b: Distribución de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" sobre "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Cáncer colorrectal, por PROTOCOLO", durante un seguimiento de 15 años.

Los 3 tiempos biográficos (3tB):

1. Tiempo de vida	2. Tiempo de enfermedad	3. Tiempo de muerte
1. Destino de vida	2. Destino de enfermedad	3. Destino de muerte

Generar colorrectal, en 15 años, por PROTOCOLO

CRIBADO: Sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

NO CRIBADO: NO-sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

CRIBADO: Sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

NO CRIBADO: NO-sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

CRIBADO: Sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

NO CRIBADO: NO-sigmoidoscopia, por PROTOCOLO

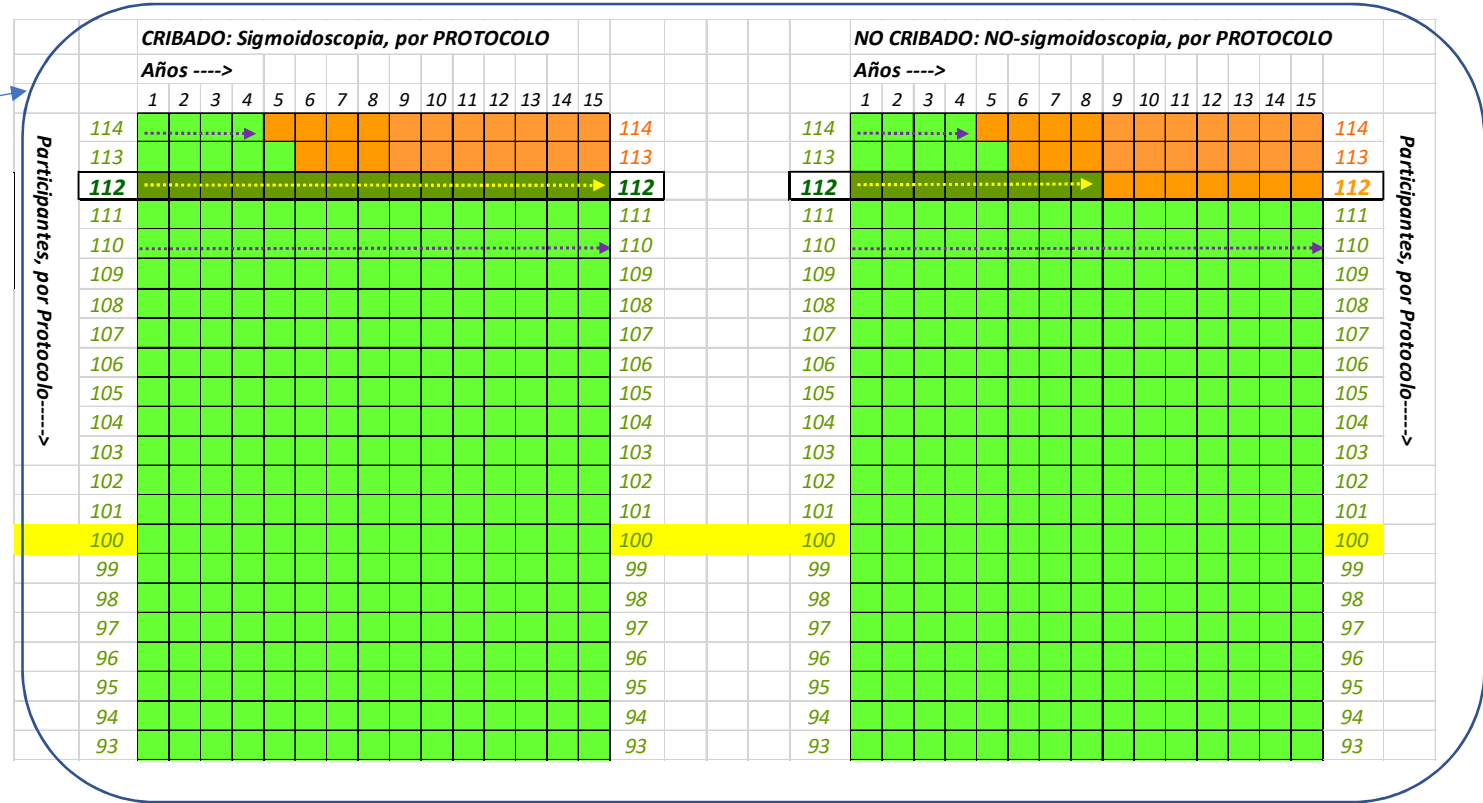


Tabla nnt-2: Efectos adversos "serious" (graves) (*) informados por los investigadores						
ECA SCORE, dentro de los [aproximadamente] 7 días después de la Sigmoidoscopia o Colonoscopia adicional (de los 775 que la necesitaron).	Cribado; n = según se muestra en cada línea	NO-cribado	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Valor de p
	Sigmoidoscopia; n= 9.111 voluntarios que se sometieron a la sigmoidoscopia	NO-sigmoidoscopia; n= 17.136 voluntarios tras invitación				
Hospitalización por complicaciones	3/9111 (0,03%)	0/17136 (0%)	-----	-0,03% (-0,06% a 0,03%)	-3037 (3234 a -1559)	0,018
Perforación	1/9111 (0,01%)	0/17136 (0%)	-----	-0,01% (-0,04% a 0,04%)	-9111 (2488 a -2846)	0,170
Reacción similar a peritonitis	1/9111 (0,01%)	0/17136 (0%)	-----	-0,01% (-0,04% a 0,04%)	-9111 (2488 a -2846)	0,170
Colitis por el glutaraldehído desinfectante	1/9111 (0,01%)	0/17136 (0%)	-----	-0,01% (-0,04% a 0,04%)	-9111 (2488 a -2846)	0,170
Reacción alérgica al látex de los guantes	1/9111 (0,01%)	0/17136 (0%)	-----	-0,01% (-0,04% a 0,04%)	-9111 (2488 a -2846)	0,170
Convulsiones que necesitaron atención médica en pacientes con anti-epilépticos	2/9111 (0,02%)	0/17136 (0%)	-----	-0,02% (-0,05% a 0,04%)	-4556 (2770 a -2022)	0,052
Hemorragia autolimitada tras la polipectomía	10/9111 (0,11%)	0/17136 (0%)	-----	-0,11% (-0,16% a -0,02%)	-911 (-5689 a -607)	0,000
Reacción vagal (náuseas, debilidad, mareos)	42/9111 (0,46%)	0/17136 (0%)	-----	-0,46% (-0,58% a -0,3%)	-217 (-334 a -172)	0,000
Dolor abdominal	8/9111 (0,09%)	0/17136 (0%)	-----	-0,09% (-0,14% a 0%)	-1139 (-41172 a -732)	0,000
	Colonoscopia adicional por necesidad de explorar más que con la Sigmoidoscopia; n=	NO-sigmoidoscopia ni Colonoscopia; n= 17.136				
Perforación	1/775 (0,13%)	0/17136 (0%)	-----	-0,13% (-0,24% a 0,47%)	-775 (213 a -421)	0,000
Hemorragia autolimitada tras la polipectomía	7/775 (0,9%)	0/17136 (0%)	-----	-0,9% (-1,37% a 0,05%)	-111 (2168 a -73)	0,000
Reacción vagal (náuseas, debilidad, mareos)	7/775 (0,9%)	0/17136 (0%)	-----	-0,9% (-1,37% a 0,05%)	-111 (2168 a -73)	0,000
Dolor abdominal	16/775 (2,06%)	0/17136 (0%)	-----	-2,06% (-2,85% a -0,8%)	-48 (-125 a -35)	0,000

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de personas con evento dentro de los 7 días después del Cribado	
Cribado	NO-cribado

Sigmoidoscopia	NO-sigmoidoscopia
0,03	0
0,01	0
0,01	0
0,01	0
0,01	0
0,02	0
0,11	0
0,46	0
0,09	0

Colonoscopia adicional por necesidad tras sigmoidoscopia	NO-sigmoidoscopia ni Colonoscopia
0,13	0
0,90	0
0,90	0
2,06	0

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.