



EDITORIAL

Cribado del cáncer colorrectal: reafirmando el pasado y avanzando con determinación hacia el futuro

Colorectal cancer screening: Reaffirming the past and resolutely advancing toward the future

No hace más de una década, en España, la inmensa mayoría de ciudadanos, una gran parte de médicos y, reconozcámoslo, también un número significativo de gastroenterólogos, desconocían que el cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad que se puede prevenir¹. Afortunadamente, gracias al esfuerzo constante de muchas personas, sociedades científicas y entidades, hoy en día la situación ha cambiado, y no tan solo se conoce esta circunstancia sino que las autoridades sanitarias lo aceptan². Sin embargo, como muchas veces ocurre en medicina, la evidencia científica que apoya determinadas actuaciones es limitada, lo cual dificulta la admisión de algunas recomendaciones e, incluso, genera controversia. En este sentido, recientemente se han publicado 2 estudios realizados por algunos de los grupos de investigación más prestigiosos en cribado del CCR, que contribuyen, de forma notable, a afianzar el valor de las estrategias actualmente aceptadas en dicha práctica: la prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH), la sigmoidoscopia y la colonoscopia³⁻⁵.

Uno de los puntos de incertidumbre en relación con la prueba de detección de SOH era la duración en el tiempo de su efecto beneficioso sobre la reducción de la mortalidad por CCR, así como si dicho efecto dependía de la edad y el sexo de los participantes. Estos aspectos han sido abordados en un primer artículo en el que se presentan los resultados a largo plazo del *Minnesota Colon Cancer Control Study*⁶. Este estudio, pionero en la demostración de la eficacia de esta estrategia en términos de reducción de la mortalidad⁷ y la incidencia⁸ de CCR, contempló la aleatorización de 46.551 individuos de 50-80 años en 3 grupos: realización de la prueba del guayaco con periodicidad anual o bienal, y control. Tras un seguimiento de 30 años, en el cual se han efectuado 11 rondas de cribado (en el grupo anual) y 6 (en el grupo bienal) durante el período comprendido entre 1976-1992, estos autores han demostrado que el efecto del cribado mediante detección de SOH sobre la mortalidad se mantiene a largo plazo⁶. Así, en comparación con

el grupo control, la realización anual de la prueba consiguió una reducción de la mortalidad por CCR del 32% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 18-44%), mientras que dicha reducción fue del 22% (IC 95%, 7-35%) cuando se efectuaba con periodicidad bienal. Además, la reducción de la mortalidad por CCR fue mayor en hombres (riesgo relativo [RR], 0,63; IC 95%, 0,48-0,82) que en mujeres (RR, 0,92; IC 95%, 0,72-1,18) en el grupo de cribado bienal ($p=0,04$ para la interacción). No obstante, el cribado no tuvo ningún impacto sobre la mortalidad global (RR con periodicidad anual, 1,00; IC 95%, 0,99-1,01; RR con periodicidad bienal, 0,99; IC 95%, 0,98-1,01)⁶.

El mantenimiento del efecto sobre la mortalidad por CCR tras un periodo tan largo de tiempo como el observado en el estudio de Minnesota sugiere que dicho efecto se deba, fundamentalmente, al beneficio obtenido con la identificación de lesiones premalignas y su ulterior tratamiento mediante polipectomía endoscópica. Esta circunstancia ya había sido demostrada en el *National Polyp Study*, diseñado para establecer el intervalo de vigilancia más adecuado en pacientes con adenomas⁹, comparando los resultados obtenidos en este ensayo clínico con las estimaciones poblacionales de incidencia de CCR¹⁰. Sin embargo, hasta la fecha, no existía una comparación directa entre individuos explorados endoscópicamente y/o sometidos a polipectomía y sujetos de características similares pero en los que no se habían efectuado estas exploraciones. Esta es una de las aportaciones del segundo artículo al que se hacía mención al inicio¹¹, realizado por investigadores de la *Harvard Medical School* de Boston, en el que se utilizaron 2 grandes cohortes prospectivas procedentes del *Nurses' Health Study* (57.166 enfermeras) y del *Health Professionals Follow-up Study* (31.736 profesionales de la salud varones), las cuales han sido ampliamente empleadas para investigar otros aspectos clínicos^{12,13} y biológicos^{14,15} del CCR. En este estudio, se investigó la magnitud y la duración del efecto protector de la colonoscopia y la sigmoidoscopia, tanto de forma global

como específicamente para aquellos tumores originados en el colon proximal¹¹. Este último aspecto es especialmente relevante dada la controversia existente en relación con la eficacia de ambas exploraciones para detectar lesiones en dichos tramos. Para ello, se evaluó la asociación entre la realización de una colonoscopia o una sigmoidoscopia a lo largo de 20 años (periodo comprendido entre 1988-2008) y la incidencia de CCR y la mortalidad asociada a este tumor. En comparación con aquellos individuos en los que no se había realizado ninguna de estas exploraciones, la incidencia de CCR fue significativamente menor tras la realización de una polipectomía (*hazard ratio* [HR], 0,57; IC 95%, 0,45-0,72), una sigmoidoscopia negativa (HR, 0,60; IC 95%, 0,53-0,68) o una colonoscopia negativa (HR, 0,44; IC 95%, 0,38-0,52)¹¹. En este último escenario, el efecto protector se mantuvo durante un periodo de 15 años desde la última colonoscopia negativa. Además, mientras que las 3 situaciones se asociaron a una disminución de la incidencia de tumores distales, únicamente la colonoscopia se asoció a una reducción de la incidencia de CCR proximal (HR, 0,73; IC 95%, 0,57-0,92). Por lo que respecta a la mortalidad por CCR, tanto la sigmoidoscopia (HR, 0,59; IC 95%, 0,45-0,76) como la colonoscopia (HR, 0,32; IC 95%, 0,24-0,45) se asociaron a una reducción de la misma. De nuevo, este efecto favorable únicamente se observó para la colonoscopia cuando se evaluó específicamente la mortalidad asociada a tumores proximales (HR, 0,47; IC 95%, 0,29-0,76). Por último, cuando se compararon las características moleculares del CCR en pacientes en los que se había realizado una colonoscopia en los 5 años previos al diagnóstico del tumor con aquellos detectados en individuos sin colonoscopia previa o con una realizada más allá de este periodo de tiempo, se observó una mayor proporción de lesiones con características propias de la vía serrada (fenotipo metilador: *odds ratio* [OR], 2,19; IC 95%, 1,14-4,21; inestabilidad de microsátelites: OR, 2,10; IC 95%, 1,10-4,02)¹⁶ en el primer grupo de pacientes, lo que sugiere una asociación entre esta vía patogénica y una progresión más rápida del tumor¹¹.

Los resultados de estos 2 estudios confirman el inequívoco beneficio de las estrategias de cribado evaluadas y actualmente aceptadas por la mayoría de organismos nacionales e internacionales³⁻⁵. A pesar de ello, continúa desconociéndose si una de ellas es superior a las otras en términos de mortalidad y/o incidencia de CCR. En este sentido, los resultados del estudio de Minnesota⁶ demuestran una reducción de la mortalidad por CCR comparable a la reportada en los ensayos clínicos aleatorizados de cribado mediante sigmoidoscopia flexible¹⁷⁻¹⁹. Es importante señalar, no obstante, que una limitación de este estudio es la falta de información referente a la localización del CCR, lo cual impide evaluar si la eficacia de la prueba de SOH se confirma tanto para tumores proximales como distales⁶. Este aspecto sí ha podido ser evaluado en el segundo estudio¹¹, de nuevo confirmando los resultados obtenidos en los ensayos clínicos mediante sigmoidoscopia, los cuales han demostrado que el beneficio de esta estrategia se halla limitado a las lesiones distales¹⁷⁻¹⁹. De hecho, el rendimiento global de la prueba de detección de SOH y de la sigmoidoscopia es superior en tanto mayor sea la proporción de individuos con un resultado positivo en las mismas y, consecuentemente, el número de ellos que son remitidos a evaluación mediante colonoscopia. Ello no es de extrañar puesto que las 2 primeras estrategias van dirigidas,

fundamentalmente, a identificar el subgrupo de individuos especialmente predispuestos a presentar un CCR y, en este sentido, se benefician de una mayor accesibilidad y aceptabilidad por parte de la población. Así, en el estudio de Minnesota, más del 10% de los participantes presentaron un resultado positivo en la prueba de SOH y el 83% de estos fueron estudiados mediante colonoscopia⁶. Paralelamente, mientras que el estudio del *UK Flexible Screening Sigmoidoscopy Trial* no detectó ninguna reducción en la incidencia de cáncer proximal posiblemente debido a que únicamente el 5% de los participantes fueron seleccionados para una posterior colonoscopia¹⁷, los resultados del *PLCO Screening Trial* demostraron una reducción del 14% en la incidencia de cáncer de colon proximal asociada al hecho que el 21,9% de los participantes fueron sometidos a dicha exploración como consecuencia del resultado de la sigmoidoscopia¹⁹.

La comparación de la eficacia de la prueba de detección de SOH y la colonoscopia adquiere su validez en un escenario de cribado poblacional. A nivel individual, existen pocas dudas de la superioridad de la colonoscopia al tratarse de una exploración diagnóstica que, además, permite la toma de biopsias y la extirpación de la mayoría de lesiones premalignas identificadas en el transcurso de la misma, así como muchos de los tumores precoces (estadio pTis y pT1). Sin embargo, cuando esta comparación se aborda en un ámbito poblacional, en el cual los resultados van referidos a la totalidad de individuos invitados a participar (población diana), los resultados ya no son tan obvios. Este aspecto es el que se está investigando en el estudio ColonPrev, el cual compara la prueba de detección de SOH mediante un método inmunológico y la colonoscopia en relación con la reducción de mortalidad a 10 años, y del que recientemente se han publicado los primeros resultados correspondientes a la evaluación de la primera ronda de cribado²⁰, y en el estudio americano CONFIRM (ClinicalTrials.gov number, NCT01239082), con un diseño muy similar y que aún se halla en fase de reclutamiento. En nuestro estudio, se demostró que tras la realización de una única prueba de SOH, el número de pacientes con CCR detectados en ambas ramas fue similar, mientras que la colonoscopia detectó una mayor proporción de pacientes con adenomas avanzados y no avanzados²⁰. El impacto de esta mayor tasa de detección de lesiones premalignas en la reducción de mortalidad a 10 años es incierto, puesto que, por un lado, es probable que en la rama de SOH se identifiquen más pacientes con estas lesiones en las sucesivas rondas de cribado y, por otro, que muchas de ellas correspondan a hallazgos incidentales sin capacidad de progresión a cáncer.

Con independencia de los resultados que se obtengan en los ensayos clínicos en curso en los que se comparan directamente las diversas estrategias de cribado, es muy probable que cada una de ellas tenga un comportamiento heterogéneo en relación con las características de la población a la cual se dirige²¹. En este sentido, es obvio que los mayores determinantes de esta potencial disparidad en la eficacia de las distintas modalidades de cribado son la edad, el sexo y la historia familiar de cáncer de los participantes. Así, el estudio de Minnesota demostró que la mayor reducción de mortalidad por CCR asociada a la detección de SOH se obtuvo en hombres de 60-70 años, con una interacción significativa entre cribado y sexo en el grupo de cribado bienal⁶. Estas diferencias no se evidenciaron en el segundo estudio, que sí

observó que los pacientes con antecedentes de CCR en familiares de primer grado, la duración del efecto protector de la colonoscopia sobre la incidencia de esta neoplasia no superaba los 5 años (HR, 0,91; IC 95%, 0,55-1,52), en contraposición a la observado en aquellos individuos sin dicha historia familiar¹¹, lo que refuerza que el cribado en ese grupo de riesgo debe ser efectuado con un intervalo inferior al sugerido para la población general³. Estos datos sugieren mecanismos fisiopatológicos diferentes para los distintos grupos de riesgo, como lo demuestra el hecho de que los tumores detectados en los primeros años tras una colonoscopia negativa y, por tanto, con una aparente progresión más rápida, presenten características propias de la vía serrada, implicada en la patogenia de los adenomas serrados sésiles^{22,23}, lesiones más habituales en mujeres, de edad avanzada y localizados en el colon proximal. Todo ello indica que, en un futuro no muy lejano, deberemos personalizar las estrategias de cribado en función de la población a la que nos queramos dirigir, ya sea en base a sus características demográficas, historia familiar o, muy probablemente, perfil genómico de susceptibilidad al cáncer. Hasta que ello ocurra, los artículos comentados en este editorial^{6,11} inequívocamente apoyan el uso de las estrategias actualmente aceptadas.

Agradecimientos

A todos los compañeros y amigos implicados en los proyectos EPICOLON y ColonPrev, y en la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España, por su continuo estímulo, apoyo y colaboración. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (GCB13131592CAST), Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-19273), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009SGR849). CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

- Andreu Garcia M, Marzo M, Mascort J, Quintero E, Garcia-Alfonso P, Lopez-Ibor C, et al. Prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:137-9.
- Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Perez-Segura P, Echevarria JM, et al. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:109-28.
- Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort J, Amador F, Andreu M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;717:e1-58.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134:1570-95.
- Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editores. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
- Shaukat 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;369:1106-14.
- 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;328:1365-71.
- Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603-7.
- Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;328:901-6.
- 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.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013;369:1095-105.
- Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *Jama*. 2005;294:914-23.
- Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med*. 2007;356:2131-42.
- Ogino S, Nishihara R, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Morikawa T, et al. Prospective study of family history and colorectal cancer risk by tumor LINE-1 methylation level. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:130-40.
- Chan AT, Tranah GJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Fuchs CS. Genetic variants in the UGT1A6 enzyme, aspirin use, and the risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:457-60.
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2073-87, e3.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: Follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1310-22.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012;366:2345-57.
- 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;366:697-706, *Both Dr. Quintero and Dr. Castells share first authorship.
- Castells A, Bessa X, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:878-86, *Both Dr. Castells and Dr. Bessa share first authorship.
- Goel A, Arnold CN, Boland CR. Multistep progression of colorectal cancer in the setting of microsatellite instability: New details and novel insights. *Gastroenterology*. 2001;121:1497-502.
- Balaguer F, Moreira L, Lozano JJ, Link A, Ramirez G, Shen Y, et al. Colorectal cancers with microsatellite instability display unique miRNA profiles. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6239-49.

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, Barcelona, España
Correo electrónico: castells@clinic.cat