



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## ONCOLOGÍA DIGESTIVA

# Utilidad de las pruebas fecales en el cribado del cáncer colorrectal

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Cribado;  
Prevención;  
Cáncer colorrectal;  
Adenoma colorrectal;  
Detección de sangre oculta en heces;  
ADN fecal

### KEYWORDS

Screening;  
Prevention;  
Colorectal cancer;  
Colorectal adenoma;  
Fecal occult blood detection;  
Fecal DNA

**Resumen** El cáncer colorrectal constituye el paradigma de las neoplasias susceptibles de medidas preventivas, en especial de cribado. Para ello, en el momento actual, se dispone de diversas estrategias que han demostrado su eficacia y eficiencia; la más habitual en los países en los que se dispone de programas de cribado organizados a nivel poblacional es la detección de sangre oculta en heces. En los últimos años han ido apareciendo nuevas modalidades que podrían llegar a constituir alternativas viables en un futuro próximo, entre las que destaca la detección de alteraciones en el ADN fecal. En el presente artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association, celebrado en Chicago en mayo de 2014, en relación con el cribado del cáncer colorrectal, y se hace especial hincapié en el rendimiento a medio y largo plazo de las estrategias de detección de sangre oculta en heces y los primeros resultados obtenidos con las pruebas de ADN fecal.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### The usefulness of fecal tests in colorectal cancer screening

**Abstract** Colorectal cancer is a paradigm of neoplasms that are amenable to preventative measures, especially screening. Currently, to carry this out, there are various strategies that have proven effective and efficient. In countries that have organized population-level screening programs, the most common strategy is fecal occult blood testing. In recent years, new methods have appeared that could constitute viable alternatives in the near future, among which the detection of changes in fecal DNA is emphasized. In this article, we review the most relevant papers on colorectal cancer screening presented at the annual meeting of the American Gastroenterological Association held in Chicago in May 2014, with special emphasis on the medium and long-term performance of strategies to detect occult blood in feces and the first results obtained with fecal DNA testing.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) constituye la neoplasia más frecuente en los países desarrollados. Además, a pesar de los importantes avances en su tratamiento, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>. La mayoría de los tumores son esporádicos (70-80%), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea el síndrome de Lynch (2-5%), las distintas formas de poliposis colorrectal (1%) o el CCR asociado al gen *MYH* (1%). Además, en un 20-25% adicional de casos existe una agregación familiar de esta neoplasia (CCR familiar), sin que se haya identificado hasta la fecha un componente genético bien establecido<sup>2,3</sup>.

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente una vez este ya se ha presentado (prevención terciaria)<sup>4</sup>. La prevención secundaria se basa, fundamentalmente, en las estrategias de cribado o *screening*, y tiene como objetivo identificar sujetos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral<sup>5</sup>. En la actualidad, las estrategias recomendadas para el cribado de esta neoplasia son las pruebas de detección de sangre oculta en heces (SOH) y las exploraciones endoscópicas, como la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia. Además, en los últimos años han ido apareciendo nuevas modalidades que podrían llegar a constituir alternativas viables en un futuro próximo, las cuales se fundamentan en la detección de biomarcadores presentes en diversos fluidos biológicos.

En el presente artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association (AGA), celebrado en Chicago en mayo de 2014, en relación con el cribado del CCR en población de riesgo medio, definida como los sujetos de edad  $\geq 50$  años sin factores de riesgo adicionales<sup>4</sup>, mediante pruebas fecales, haciendo especial hincapié en el rendimiento a medio y largo plazo de las estrategias de detección de SOH, así como en los primeros resultados consolidados con las pruebas de detección de alteraciones en el ADN fecal.

## Detección de sangre oculta en heces

Hay diversos métodos para la detección de SOH. De todos ellos, el más clásico es la prueba del guayaco, la cual se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Esta prueba, realizada con periodicidad anual o bienal, ha sido evaluada en 4 ensayos clínicos aleatorizados, los cuales muestran de forma constante una reducción de la mortalidad por CCR, estimada en el 16% (riesgo relativo [RR]: 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-0,90)<sup>6</sup>. Además, uno de los ensayos mencionados ha mostrado también una reducción del 20% en la incidencia de esta neoplasia cuando la detección de SOH se realiza anualmente (RR: 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90) y del 17% cuando la periodicidad es bienal (RR: 0,83; IC del 95%, 0,73-0,94)<sup>7</sup>.

En los últimos años han aparecido métodos inmunológicos de detección de SOH basados en la determinación de la globina humana mediante anticuerpos específicos (SOHi). Este tipo de prueba presenta varias ventajas en relación con el método del guayaco: posee mayor sensibilidad, requiere solo una muestra de heces y no es necesario efectuar ninguna restricción dietética, lo que comporta una mayor aceptación por parte de la población<sup>4</sup>. Un estudio que compara la prueba de detección del guayaco con la de SOHi muestra que esta última es significativamente más eficaz para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor<sup>8</sup>. De manera similar, la revisión sistemática de la US Preventive Services Task Force concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba del guayaco (25-38%), aunque menos específica (91-98% frente a 98-99%, respectivamente)<sup>9</sup>.

Uno de los aspectos más desconocidos en relación con el uso de la prueba de detección de SOHi es la participación en las distintas rondas. Este aspecto es crucial dada la naturaleza de esta estrategia, pues si no se consigue una correcta adherencia, los beneficios en términos de reducción de mortalidad y/o incidencia pueden ser inferiores a los esperables. Así, en el congreso de la AGA se han presentado los resultados de un estudio piloto holandés tras 3 rondas de cribado mediante detección de SOHi bienal (OC-Sensor Micro<sup>®</sup>; punto de corte, 10  $\mu$ g de hemoglobina/g de heces)<sup>10</sup>. En este estudio se incluyeron 7.501 sujetos de 50-74 años y la participación en la 1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> rondas fue del 62,6, 63,2 y 68,3%, respectivamente (tabla 1). Globalmente, el 73,0% de los sujetos elegibles participaron en, al menos, una ronda. La tasa de positividad fue superior en la primera ronda que en las 2 restantes (8,4, 6,0 y 5,7%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), mientras que la tasa de detección de neoplasia avanzada (3,3, 1,9 y 1,3%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) y el valor predictivo positivo global (40,7, 33,2 y 24,0%, respectivamente;  $p < 0,001$ ) disminuyeron en el mismo sentido. En total se diagnosticaron 34 sujetos de CCR en las 3 rondas de cribado, 22 de ellos (65%) en la 1.<sup>a</sup>, 7 (21%) en la 2.<sup>a</sup> y 5 (15%) en la 3.<sup>a</sup>, y 7 presentaron un cáncer de intervalo<sup>10</sup>.

Este comportamiento favorable del cribado mediante detección de SOHi ha sido corroborado por los resultados preliminares de 2 programas organizados. En el primero de ellos, realizado en el Kaiser Permanente Northern California y consistente en la realización anual de una prueba de SOHi (OC Sensor Diana<sup>®</sup>; punto de corte, 20  $\mu$ g de hemoglobina/g de heces), se incluyeron 179.423 sujetos de 50-70 años de edad que realizaron una primera determinación en el período 2007-2008<sup>11</sup>. Tras realizar 4 rondas de cribado se observó un descenso progresivo de la tasa de positividad, así como de la tasa de detección de adenomas y CCR (tabla 2). Globalmente, 773 sujetos fueron diagnosticados de CCR, 664 de los cuales (85,9%) habían participado en el programa de cribado en el año previo. De estos, 545 (82,1%) fueron identificados por la prueba de SOHi, mientras que los 119 restantes (17,9%) no. La sensibilidad de la prueba para CCR fue superior en la 1.<sup>a</sup> ronda que en las sucesivas (85,5, 80,9, 78,8 y 73,6%, respectivamente), aunque sin alcanzar la significación estadística. Por último, la proporción de tumores precoces fue superior en los casos detectados mediante SOHi (72,5%) que en los que se escaparon de la misma (63,0%;  $p = 0,037$ ) o que fueron detectados fuera del programa (58,7%;  $p < 0,004$ )<sup>11</sup>.

**Tabla 1** Características basales y resultados obtenidos tras 3 rondas de cribado mediante SOHi bienal<sup>10</sup>

	Ronda 1	Ronda 2	Ronda 3	p
Edad (años)	60,0	61,0	63,0	-
Sexo (varones/mujeres) (%)	48/52	47/53	46/54	-
Participación (%)	62,6	63,2	68,3	-
Tasa de positividad (%)	8,4	6,0	5,7	< 0,001
Tasa de detección				
Adenoma avanzado (%)	2,8	1,7	1,2	< 0,001
Cáncer (%)	0,5	0,2	0,1	0,002
Neoplasia avanzada (%)	3,3	1,9	1,3	< 0,001

**Tabla 2** Características basales y resultados obtenidos tras 4 rondas de cribado mediante prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) anual<sup>11</sup>

	Ronda 1	Ronda 2	Ronda 3	Ronda 4	Total
Población invitada	383.657	122.456	105.711	92.254	704.078
Participación (%)	46,8	76,1	83,7	87,0	62,7
Tasa de positividad (%)	5,2	3,6	3,7	3,8	4,3
VPP adenoma (%)	34,3	30,9	32,4	33,9	33,3
VPP cáncer (%)	3,3	1,8	1,9	1,6	2,5
Sensibilidad cáncer (%)	85,5	80,9	78,8	73,6	82,1

VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 3** Análisis de regresión logística de los factores que influyen en la positividad de la prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi)<sup>13</sup>

Factores	OR	IC del 95%
Sexo femenino	0,66	0,59-0,74
Edad (en comparación con < 50 años)		
50-59 años	1,14	0,88-1,47
60-69 años	1,56	1,22-1,99
70-79 años	2,19	1,70-2,83
≥ 80 años	5,10	2,24-11,59
Decil socioeconómico (en comparación con el más bajo)	0,94	0,92-0,96
Cribado previo con FIT	0,73	0,65-0,81
Temperatura ambiental el día de envío (en comparación con < 17 °C)		
17-25 °C	0,95	0,83-1,10
26-34 °C	0,81	0,68-0,95
> 34 °C	0,69	0,53-0,91

IC: intervalo de confianza; FIT: detección de sangre oculta en heces inmunoquímica; OR: *odds ratio*.

En un segundo estudio, en el que se han presentado los resultados preliminares obtenidos en la 2.ª ronda del Programa de Detección Precoz de Barcelona, se observó un menor riesgo de desarrollar adenomas avanzados y CCR en los sujetos con una prueba previa de SOHi negativa<sup>12</sup>. Este programa consiste en la realización bienal de esta prueba (OC Sensor®;

punto de corte, 20 µg de hemoglobina/g de heces) en individuos de 50-69 años de edad. Así, la tasa de positividad fue inferior en los sujetos que participaban por segunda vez que en los que participaron en la 1.ª ronda (el 3,9 frente al 6,2%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ), así como el valor predictivo positivo para adenoma avanzado (el 25,0 frente al 34,9%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ) y CCR (el 3,1 frente al 6,3%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ), sin que existieran diferencias en la estadificación tumoral. Es importante señalar que la proporción de CCR proximal fue superior en los sujetos con una prueba previa negativa que en los detectados en la 1.ª ronda (el 36,6 frente al 20,1%;  $p < 0,026$ )<sup>12</sup>.

En su conjunto, estos resultados demuestran que el cribado mediante detección periódica de SOHi es aceptado por parte de la población, ya que la participación aumenta a lo largo de rondas sucesivas, mientras que la disminución progresiva de la tasa de detección de neoplasia avanzada sugiere una disminución de la prevalencia de estas lesiones y, consecuentemente, la efectividad de esta estrategia de cribado.

Uno de los aspectos más relevantes en relación con el cribado mediante detección de SOHi es conocer qué factores influyen en la positividad de dicha prueba. Este aspecto se ha evaluado en un estudio australiano en el que se incluyeron 4.953 sujetos que participaron en un programa piloto de cribado y 10.791 pacientes de riesgo moderado que lo hacían en uno de vigilancia<sup>13</sup>. A todos ellos se les envió por correo postal anualmente una prueba de detección de SOHi (OC Sensor®; punto de corte, 20 µg de hemoglobina/g de heces) que debían devolver por el mismo procedimiento. La participación fue del 65% y la tasa de positividad del 6,1%, aumentando esta con la edad y siendo menor en mujeres y en grupos socioeconómicos más altos (tabla 3). Además, en los sujetos

que realizaron previamente esta prueba, la probabilidad de que la siguiente fuera positiva disminuyó en un 27%. Asimismo, una temperatura ambiental > 34 °C disminuyó la tasa de positividad en un 31%. Por último, el análisis en un subgrupo de sujetos en los que se detectó CCR o adenoma avanzado (n = 369) demostró que la tasa de positividad era un 50% menor en los sujetos con lesiones en tramos proximales del colon que en los que las presentaban distalmente<sup>13</sup>.

El efecto de la temperatura ambiente sobre la positividad de la prueba de detección de SOHi ya había sido demostrado con anterioridad<sup>14</sup>, aunque nunca se había analizado de una forma tan minuciosa como en el análisis del programa organizado del Kaiser Permanente Northern California previamente descrito<sup>15</sup>. En este estudio, que incluyó 961.890 pruebas en 447.656 sujetos cribados a lo largo de 5 años (2007-2011), se correlacionó la tasa de positividad con la temperatura media de 3 localizaciones distintas a lo largo del trayecto efectuado por las muestras (laboratorio de referencia, central de recogida de muestras y ciudades principales del área de cribado), ajustado por edad, sexo, raza/etnia, región y año de realización del test. Globalmente, la tasa de positividad fue del 4,7 y se observó una disminución del 2% por cada grado de aumento de la temperatura (tabla 4). Más concretamente, la tasa de positividad del mes más caluroso (julio) fue estadísticamente inferior a la del mes más frío (diciembre) (el 4,3 frente al 6,1%; *odds ratio* (OR): 0,71; IC del 95%, 0,67-0,74)<sup>15</sup>. Estos resultados confirman la necesidad de desarrollar soluciones tampón más estables o de efectuar modificaciones en la logística de los programas de cribado en función de la época del año.

Una de las limitaciones de los programas de cribado son los cánceres de intervalo, definidos como los tumores diagnosticados tras una exploración de cribado negativa y antes de que se realice la próxima. En el caso de los programas de cribado de CCR mediante detección de SOHi, estos cánceres pueden aparecer tras un test negativo o tras la colonoscopia realizada para estudiar un resultado positivo. En el momento actual, no obstante, se desconoce cuáles son los factores que

favorecen el desarrollo de estas lesiones. Un estudio presentado en el congreso de la AGA ha evaluado los factores asociados a la aparición de estas lesiones en sujetos con un resultado positivo en la prueba de SOHi y en los que la colonoscopia descartó la existencia de CCR<sup>16</sup>. Para ello se evaluaron 32.106 sujetos de riesgo medio que participaron en el programa de cribado de Taiwán entre 2004 y 2009, que utiliza diversas pruebas de SOHi con un punto de corte equivalente a 20 µg de hemoglobina/g de heces. Durante el período de estudio se identificaron 200 cánceres de intervalo en los 3 años siguientes a la realización de la colonoscopia (incidencia, 3,63 por 1.000 personas-año). Tras un análisis multivariante, el incremento de riesgo de cáncer de intervalo se asoció a una edad ≥ 60 años (RR: 1,39; IC del 95%, 1,04-1,87), a colonoscopia incompleta (RR: 1,47; IC del 95%, 1,07-2,03), a presencia de adenomas avanzados en la colonoscopia basal (RR: 1,91; IC del 95%, 1,30-2,80) y a una mayor concentración de hemoglobina en heces (100-199 ng/ml: RR: 2,04, IC del 95%, 1,38-3,02; 200-299 ng/ml: RR: 2,02, IC del 95%, 1,18-3,46; 300-399 ng/ml: RR: 2,67, IC del 95%, 1,53-4,66; 400-499 ng/ml: RR: 2,63, IC del 95%, 1,43-4,85, y ≥ 500 ng/ml: RR: 3,26, IC del 95%, 2,04-5,20)<sup>16</sup>. De confirmarse en otros estudios, estos parámetros permitirían personalizar las estrategias de seguimiento con el fin de reducir el riesgo de cáncer de intervalo y, consecuentemente, incrementar la efectividad de los programas de cribado.

Con una finalidad similar a la mencionada en el párrafo anterior, el programa de cribado escocés ha evaluado si el riesgo de presentar una neoplasia avanzada en la 2.ª ronda de cribado en sujetos con una prueba de detección de SOHi negativa en la ronda previa puede estar relacionado con la concentración de hemoglobina en heces en esa primera prueba<sup>17</sup>. Para ello evaluaron 20.294 sujetos de riesgo medio que participaron en dicho programa y en los que se había obtenido un resultado negativo en la prueba de SOHi en la 1.ª ronda. Es importante señalar que el punto de corte en dicha prueba fue de 400 ng/ml de *buffer* (equivalente a 80 µg de hemoglobina/g de heces), muy superior al habitual-

**Tabla 4** Asociación entre la temperatura ambiente y la tasa de positividad en la prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi)<sup>15</sup>

Mes	Temperatura promedio (°C)	Número de tests	Tasa de positividad (%)	OR (IC del 95%) <sup>a</sup>
Enero	10,3	46.231	5,4	0,88 (0,83-0,93)
Febrero	11,0	75.180	4,7	0,78 (0,73-0,82)
Marzo	12,2	103.925	4,7	0,77 (0,73-0,82)
Abril	13,6	101.190	4,5	0,74 (0,70-0,78)
Mayo	15,0	99.046	4,6	0,77 (0,73-0,81)
Junio	17,2	102.941	4,5	0,75 (0,71-0,79)
Julio	17,8	102.545	4,3	0,71 (0,67-0,74)
Agosto	18,1	98.995	4,5	0,74 (0,70-0,78)
Septiembre	19,0	78.819	4,6	0,76 (0,72-0,80)
Octubre	17,1	70.536	5,2	0,85 (0,80-0,89)
Noviembre	13,8	50.017	5,5	0,92 (0,87-0,97)
Diciembre	10,0	32.465	6,1	1,0 <sup>b</sup>

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup>Ajustado por edad, sexo, raza/etnia, región y año de realización del test.

<sup>b</sup>Categoría de referencia.

mente empleado en los programas de cribado, pero que había sido escogido para emular los resultados que se estaban obteniendo en el programa escocés con la prueba del guayaco (tasa de positividad del 2%). Así, de los 19.841 participantes con una prueba de SOHi negativa en 1.ª ronda, 254 (1,3%) tuvieron un resultado positivo en segunda, completándose la colonoscopia en 213 de ellos. De estos sujetos, 10 (3,9%) presentaron CCR, 52 (20,5%) adenomas de alto riesgo, 32 (12,6%) adenomas de bajo riesgo, 77 (30,3%) lesiones no neoplásicas y en 42 (16,5%) la colonoscopia fue normal. La concentración media de hemoglobina en el test de 1.ª ronda fue superior en los sujetos con neoplasia avanzada en la segunda que en aquellos con lesiones menos graves (80,5 frente a 8,0 ng/ml, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Además, la prevalencia de neoplasia avanzada fue 4 veces superior en sujetos con una concentración de hemoglobina de 300-399 ng/ml que en aquellos con valores de 100-199 ng/ml (el 78,8 frente al 21,0%, respectivamente;  $p < 0,001$ )<sup>17</sup>. Estos resultados apoyan el concepto actual de que la concentración de hemoglobina se correlaciona con la gravedad de la lesión colorrectal y pone en evidencia que los sujetos con una concentración de hemoglobina próxima al punto de corte tienen una mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada. Ello podría tener implicaciones en la mejora de los resultados de los programas de cribado ofreciendo intervalos más cortos a los participantes en los que, a pesar de ser negativa la prueba de SOHi, se han obtenido valores más elevados.

Por último, con el fin de optimizar la participación en los programas de cribado se han propuestos diferentes aproximaciones logísticas. Algunas de ellas se han evaluado en el programa poblacional de Ontario, el cual se basa en la detección de SOHi (OC Sensor®; punto de corte, 75 ng/ml)<sup>18</sup>. Más concretamente, siguiendo un diseño matricial, se compararon 2 estrategias para la distribución del test (correo postal o recogida en el centro de salud) y 2 para su retorno al laboratorio (correo postal o entrega al centro de salud). De los 3.780 sujetos invitados al programa, solo 685 (18%) terminaron participando. Tras ajustar los resultados por diversos factores del participante y del facultativo implicado, la participación se asoció significativamente con el método de distribución empleado (correo postal el 24% frente a recogida en el centro de salud, 13%; OR: 2,97; IC del 95%, 2,04-4,32;  $p < 0,0001$ ), pero no con el método de retorno al laboratorio<sup>18</sup>.

## Pruebas de ADN fecal

Idealmente, una prueba de cribado debe ser no invasiva, económica, reproducible y capaz de detectar lesiones premalignas con un alto riesgo de degeneración y CCR en fase inicial con una alta sensibilidad y especificidad. En la actualidad, ninguna de las estrategias disponibles cumple estas características. Las exploraciones endoscópicas son más efectivas, pero invasivas y caras, mientras que las pruebas de detección de SOH logran una disminución modesta de la mortalidad por CCR. En este sentido se ha sugerido que la identificación de biomarcadores asociados al desarrollo de CCR y adenomas avanzados puede ser una aproximación útil para mejorar el rendimiento de las estrategias de cribado.

La alteración del patrón normal de metilación es un importante mecanismo epigenético ligado a la carcinogénesis colorrectal y ocurre de manera precoz<sup>19</sup>. A diferencia de otros biomarcadores, la metilación del ADN ha demostrado ser estable, reproducible y consistente entre sujetos y se puede detectar en sangre, heces y otros fluidos biológicos<sup>20</sup>. Recientemente se han publicado los resultados del estudio Deep-C (ClinicalTrials.gov NCT0139774), un estudio prospectivo y transversal en población de riesgo medio en el que se comparó una nueva generación de pruebas de detección de alteraciones en el ADN fecal (Cologuard®) con un test de detección de SOHi<sup>21</sup>. Esta prueba de ADN fecal incluye diversos marcadores moleculares (8 mutaciones de *KRAS* y 2 de metilación aberrante en los genes *NDRG4* y *BMP3*, junto con  $\beta$ -actina como control interno), además de un test de SOHi propio. En el estudio se incluyeron 9.989 sujetos que realizaron ambas pruebas, así como una colonoscopia en todos ellos, y se detectaron 65 (0,7%) CCR y 757 (7,6%) adenomas avanzados o pólipos serrados sésiles  $\geq 1$  cm. La sensibilidad para CCR fue del 92,3% con el test de ADN fecal y del 73,8% con SOHi ( $p = 0,002$ ), mientras que la sensibilidad para lesión premaligna avanzada fue del 42,4 y el 23,8%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, la especificidad del test de ADN fecal fue del 86,6% y la de la SOHi del 94,9% ( $p < 0,001$ ) en relación con los sujetos sin lesiones o con lesiones neoplásicas no avanzadas, mientras que estas cifras fueron del 89,8 y el 96,4% ( $p < 0,001$ ), respectivamente, cuando solo se tuvieron en cuenta los sujetos con colonoscopia normal<sup>21</sup>. Esta información se ha complementado en el congreso de la AGA con los resultados obtenidos en el mismo estudio en relación con las lesiones serradas<sup>22</sup>. Así, la sensibilidad para adenomas serrados sésiles  $\geq 1$  cm fue del 42,4% con el test de ADN fecal y del 5,1% con la de SOHi ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la sensibilidad de ninguna de las 2 pruebas en relación con la edad, el sexo y la localización de las lesiones. Por el contrario, la sensibilidad del test de ADN fecal aumentó de manera no significativa con el tamaño de los adenomas serrados sésiles (1,0-1,4 cm, 37%; 1,5-1,9 cm, 48%;  $\geq 2,0$  cm, 67%;  $p = 0,22$ ), pero no la de la SOHi. Estos resultados sugieren que el test de ADN fecal puede ser una estrategia eficaz para el cribado del CCR en población de riesgo medio, con una sensibilidad superior a la prueba de detección de SOHi por lo que respecta al CCR y lesiones premalignas (adenomas y adenomas serrados sésiles) avanzadas<sup>22</sup>.

## Conclusiones

Las comunicaciones presentadas en la edición 2014 del congreso de la AGA confirman la eficacia a medio y largo plazo de las estrategias de cribado mediante detección de SOHi y sugieren la posible utilidad de las pruebas de ADN fecal para la identificación de pacientes con CCR en fases iniciales y lesiones premalignas.

## Financiación

Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2010-19273) y Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (GCB13131592CAST). CIBERehd (Centro de Investi-

gación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

## Conflicto de intereses

El autor es miembro del European Advisory Board of Exact Sciences.

## Bibliografía

- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Sci Publ; 2007.
- Castells A, Giardiello FM. Familial colorectal cancer screening: so close, so far. *Gastroenterology*. 2013;144:492-4.
- Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology*. 2009;137:404-9.
- 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.
- 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.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001216.
- 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.
- Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135:82-90.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-58.
- Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, Van Roon AH, Van Vuuren A, Spijker W, et al. Increase in participation rate with successive rounds of FIT screening. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-403.
- Mysliwiec PA, Courteau S, Zhao WK, Chung EH, Maurer DR, Levin TR. A colorectal cancer screening outreach using fecal immunochemical tests. *Gastroenterology*. 2014;134:A-485-6.
- Bessa X, Hernández C, Álvarez C, Auge JM, Grau J, Buron A, et al. Lower risk of advanced adenoma and colorectal cancer among patients with a previous negative result from a fecal immunochemical test for colorectal cancer. Preliminary data on second round screening. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-410.
- Symonds EL, Osborne JM, Cole SR, Bampton PA, Fraser RJ, Young GP. Factors Influencing fecal immunochemical test positivity rate: demographic, pathological, behavioral and environmental effects. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-31.
- Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut*. 2010;59:1511-5.
- Doubeni CA, Pietrofesa R, Jensen CD, Ghai NR, Quinn VP, Bledsoe K, et al. The effect of ambient temperature on the performance of mailed fecal immunochemical tests for population-based screening. *Gastroenterology* 2014;146 Suppl 1:S-71.
- Chiu H-M, Lee Y-C, Wu M-S. Fecal hemoglobin concentration is associated with the risk of colonoscopy interval cancers in a fecal immunochemical test-based population colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-176.
- Digby J, McDonald PJ, Strachan JA, Libby G, Steele RJ, Fraser CG. Fecal hemoglobin concentration is related to advanced colorectal neoplasia detection in the subsequent screening round. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-406.
- Tinmouth JM, Rabeneck L, Baxter NN, Paszat L, Randell E, Sutradhar R, et al. Optimizing implementation of fecal immunochemical testing in organized colorectal cancer screening: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-32-3.
- Balaguer F, Link A, Lozano JJ, Cuatrecasas M, Nagasaka T, Boland CR, et al. Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. *Cancer Res*. 2010;70:6609-18.
- Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR, et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology*. 2012;142:248-56.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287-97.
- Berger BM, Imperiale TF, Hilsden RJ, Aguilar H, Barclay RL, Kisiel JB, et al. Non-invasive detection of sessile serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening population: comparison of multi-target stool DNA and fecal immunochemical testing. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-31.