

ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Cribado del cáncer colorrectal

Antoni Castells

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

PALABRAS CLAVE

Cribado;
Prevención;
Neoplasia colorrectal;
Adenoma;
Detección de sangre
oculta en heces;
Colonoscopia;
Cáncer de intervalo

KEYWORDS

Screening;
Prevention;
Colorectal neoplasia;
Adenoma;
Faecal occult blood
test;
Colonoscopy;
Interval cancer

Resumen El cáncer colorrectal es una de las neoplasias que más se puede beneficiar de las medidas preventivas, en especial del cribado o prevención secundaria. Para ello se dispone de diversas estrategias que han demostrado su eficacia y eficiencia, siendo la detección de sangre oculta en heces la más habitual en los países en los que se dispone de programas de cribado organizados a nivel poblacional y la colonoscopia en aquellos en los que el cribado es oportunista. En el presente artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association celebrado en Washington en mayo de 2015 en relación con el cribado del cáncer colorrectal, y se hace especial hincapié en el rendimiento a medio plazo de las estrategias de detección de sangre oculta en heces y los factores que lo condicionan, y en cómo se puede disminuir la aparición de cáncer de intervalo tras la colonoscopia.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Colorectal cancer screening

Abstract Colorectal cancer is one of malignancies showing the greatest benefit from preventive measures, especially screening or secondary prevention. Several screening strategies are available with demonstrated efficacy and efficiency. The most widely used are the faecal occult blood test in countries with population-based screening programmes, and colonoscopy in those conducting opportunistic screening. The present article reviews the most important presentations on colorectal cancer screening at the annual congress of the American Gastroenterological Association held in Washington in 2015, with special emphasis on the medium-term results of faecal occult blood testing strategies and determining factors and on strategies to reduce the development of interval cancer after colonoscopy.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. 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 cáncer¹. 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%)². Además, en un 20-25% adicional de casos existe una agregación familiar de esta neoplasia (CCR familiar), sin que en ellos se haya identificado hasta la fecha un componente genético bien establecido^{3,4}.

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 que este ya se ha presentado (prevención terciaria)⁵. La prevención secundaria se basa, fundamentalmente, en las estrategias de cribado o *screening*, y tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral⁶. 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 colonoscopia⁵.

En el presente artículo se revisan las comunicaciones más relevantes presentadas en el congreso anual de la American Gastroenterological Association (AGA) celebrado en Washington en mayo de 2015 en relación con el cribado del CCR en población de riesgo medio, definida como los individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales⁵, haciendo especial hincapié en el rendimiento a medio plazo de las estrategias de detección de SOH y los factores que lo condicionan y en cómo se puede disminuir la aparición de cáncer de intervalo tras la colonoscopia.

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, que se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina (Hb). Esta prueba, realizada con periodicidad anual o bienal, se ha evaluado 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)⁷. 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)⁸.

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 con relación al 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 población⁵. 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 menor⁹. 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 (el 91-98% frente al 98-99%, respectivamente)¹⁰.

En el momento actual hay diversos tests comercializados para la detección de SOHi, los más extendidos son OC-Sensor[®] (Eiken, Japón) y FOB-Gold[®] (Sentinel, Italy). A pesar de que su base metodológica es similar, hay cierta controversia en relación con la comparabilidad de los resultados obtenidos con ambos tests¹¹. Este aspecto se ha evaluado en términos de utilización, tasa de participación y rendimiento diagnóstico en la cuarta ronda de una cohorte holandesa de base poblacional¹². En este estudio, 9.964 sujetos (edad media, 62,0 \pm 6,6 años; 48% varones) fueron invitados de forma aleatoria al cribado mediante OC-Sensor[®] (n = 4.997) o FOB-Gold[®] (n = 4.967) (tabla 1), y la prueba de SOHi se consideró positiva cuando esta alcanzó una concentración ≥ 10 μ g de Hb/g de heces. Se observó un uso no apropiado del test en 71 (2,3%) invitados a OC-Sensor[®] y en 108 (3,5%) invitados a FOB-Gold[®]. La tasa de positividad fue superior en el grupo de OC-Sensor[®] que en el de FOB-Gold[®] (8,7%; IC del 95%, 7,8-9,8, frente a 6,5%; IC del 95%, 5,7-7,4, respectivamente), mientras que el valor predictivo positivo (VPP) para neoplasia avanzada (CCR o adenoma avanzado –tamaño ≥ 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado–) fue inferior (26,1%; IC del 95%, 19,4-34,4, frente a 29,9%; IC del 95%, 21,6-39,9, respectivamente). Sobre la base de estos resultados se calculó la tasa de detección esperada (correspondiente al producto de la tasa de positividad por el VPP) y esta fue similar en ambos grupos (el 2,3 frente al 1,9%) (tabla 1). Estos resultados sugieren que ambos tests son equivalentes en cuanto a eficacia, aunque la utilización de FOB-Gold[®] se asocia a un mayor número de repeticiones por un uso indebido y la de OC-Sensor[®] a un mayor número de colonoscopias dada su mayor tasa de positividad¹².

Por otro lado, persiste la controversia en relación con la conveniencia de evaluar 2 muestras de heces para la realización de la prueba de detección de SOHi en lugar de una sola, como acostumbra a ser habitual en la mayoría de programas de cribado. Este hecho se ha evaluado en 2 estudios empleando aproximaciones diferentes pero, a su vez, complementarias. En el primero de ellos¹³, mediante un diseño prospectivo, controlado y aleatorizado en una población de 40.164 sujetos de riesgo medio (varones y mujeres de 50 a 69 años de edad), se utilizó el test OC-Sensor[®] (punto de corte ≥ 20 μ g de Hb/g de heces) en 1 (grupo I, n = 20.132) o 2 (grupo II, n = 20.032) muestras de heces (en este segundo grupo se consideró que la prueba era positiva cuando cualquiera de las 2 muestras lo era). El análisis de los resultados se efectuó por intención de cribado y por protocolo. Los 2 grupos fueron similares en cuanto a la edad (58,8 frente a 58,6 años) y sexo (varones, 42,4 frente a 43,8%). La tasa de positividad fue inferior en el grupo I que en el II (el 5,6

Tabla 1 Comparación de 2 tests comercializados para la detección de sangre oculta en heces mediante método inmunoquímico¹²

	OC-Sensor®	FOB-Gold®
Población invitada	4.997	4.967
Sexo, varones (%)	48,1	47,6
Edad ^a (años)	62,3 ± 6,7	61,8 ± 6,6
Tasa de participación (IC del 95%) (%)	61,3 (60,0-62,7)	61,8 (60,4-63,1)
Tasa de positividad (IC del 95%) (%)	8,7 (7,8-9,8)	6,5 (5,7-7,4)
VPP (IC del 95%) ^b (%)		
Neoplasia avanzada	26,1 (19,4-34,4)	29,9 (21,6-39,9)
Cáncer colorrectal	3,7 (1,6-8,7)	2,1 (0,5-7,9)
Tasa de detección esperada de neoplasia avanzada ^c (%)	2,3	1,9

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo.

^aExpresada como media ± desviación estándar.

^bEstimado en los sujetos con información completa (n = 231).

^cCalculada como el producto de la tasa de positividad y el VPP para neoplasia avanzada.

frente al 8,0%; $p < 0,001$) y no hubo diferencias entre ambos grupos por lo que respecta a la tasa de participación (el 96,8 frente al 94,7%, respectivamente; $p < 0,001$). Tras la realización de las colonoscopias se detectaron 354 neoplasias avanzadas (grupo I, 166; grupo II, 188), incluyendo 71 cánceres (grupo I, 29; grupo II, 42). En el análisis por intención de cribado, no hubo diferencias en la tasa de detección de neoplasia avanzada (el 1,0 frente al 1,1%; $p = 0,09$), CCR (el 0,2 frente al 0,3%; $p = 0,07$) o adenoma avanzado (el 0,9 frente al 1,1%; $p = 0,07$) entre ambos grupos. Sin embargo, en el análisis por protocolo, la tasa de detección de neoplasia avanzada (el 1,0 frente al 1,2%; $p = 0,03$), CCR (el 0,2 frente al 0,3%; $p = 0,04$) o adenoma avanzado (el 0,9 frente al 1,2%; $p = 0,01$) sí fue superior en el grupo II¹³.

En el segundo estudio¹⁴, realizado en población holandesa, se seleccionó aleatoriamente una cohorte de base poblacional a la que se le ofreció 3 rondas de cribado mediante 2 pruebas de detección de SOHi con periodicidad bienal. Los resultados obtenidos en relación con la participación y el rendimiento diagnóstico se compararon con los obtenidos en otra cohorte previa de características similares y perteneciente a la misma población, en la que se había utilizado un único test por ronda. En ambas cohortes se utilizó el test OC-Sensor®, con un punto de corte de $\geq 10 \mu\text{g}$ de Hb/g de heces, y se indicó la colonoscopia cuando cualquiera de los

tests era positivo. Como puede observarse en la tabla 2, a lo largo de las 3 rondas sucesivas se obtuvo una alta tasa de participación (el 72% considerando a los que lo hicieron en al menos una ronda). La tasa de positividad fue alta en la primera ronda, mientras que fue baja de forma significativa en la segunda y la tercera rondas. Cuando se comparó con la cohorte histórica en la que se había empleado una sola muestra por ronda, la tasa de detección de neoplasia avanzada fue superior con el uso de 2 muestras únicamente en la primera ronda (fig. 1). Además, en los sujetos que participaron en al menos una ronda, la tasa acumulada de detección de neoplasia avanzada al cabo de 3 rondas fue del 5,5% cuando se emplearon 2 muestras y del 5,2% cuando se empleó una sola muestra. Estos resultados sugieren que la superioridad de emplear 2 muestras se obtiene, fundamentalmente, en la primera ronda de cribado¹⁴.

Diversos estudios han demostrado que la concentración de Hb fecal aumenta con la edad¹⁵. Sin embargo, se desconoce si este aumento se debe a un aumento de la tasa de detección o de los resultados falsos-positivos. Dado que las pruebas de detección de SOHi tienen la ventaja de ser cuantitativas, lo que permite establecer el punto de corte requerido para indicar la colonoscopia, si se observara que la proporción de falsos-positivos aumenta con la edad en mayor medida que la tasa de detección de neoplasia avan-

Tabla 2 Resultados obtenidos con el uso de 2 muestras de detección de sangre oculta en heces mediante método inmunoquímico en múltiples rondas¹⁴

	Población elegible	Tasa de participación, n (%)	Tasa de positividad, n (%)	Tasa de detección, n (%)		VPP de neoplasia avanzada*
				Neoplasia avanzada	CCR	
Ronda 1	3.061	1.875 (61,3)	239 (12,8)	76 (4,1%)	12 (0,6%)	34 (28-40)
Ronda 2	2.579	1.582 (61,3)	132 (8,3)	27 (1,7%)	4 (0,3%)	21 (15-29)
Ronda 3	2.287	1.473 (64,4)	141 (9,6)	18 (1,2%)	5 (0,3%)	13 (8-20)

CCR: cáncer colorrectal; VPP: valor predictivo positivo.

*Resultados expresados en porcentajes (intervalo de confianza del 95%).

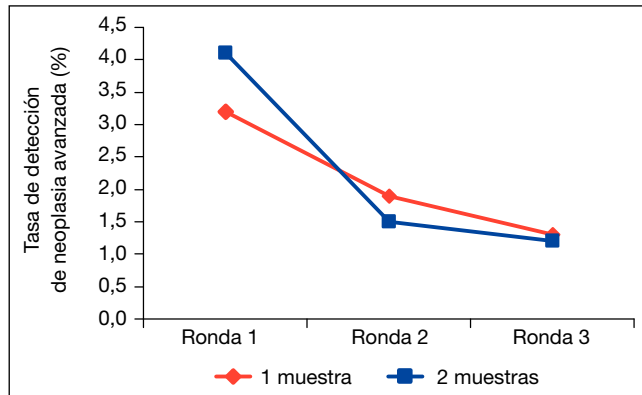


Figura 1 Tasa de detección de neoplasia avanzada en sucesivas rondas de cribado empleando 1 o 2 tests de sangre oculta en heces inmunológico (SOHi) por ronda¹⁴.

zada podría ser recomendable modificar el punto de corte en función de la edad. Este aspecto se ha evaluado en la primera ronda de un programa piloto de cribado poblacional en los Países Bajos, en el que se empleó un punto de corte de $\geq 10 \mu\text{g}$ de Hb/g de heces¹⁶. En él, todos los sujetos con una prueba de SOHi positiva fueron examinados mediante colonoscopia, lo que permitió calcular la tasa de positividad, la tasa de detección de neoplasia avanzada, la proporción de falsos-positivos y el VPP. Además se efectuó un análisis de regresión logística para establecer si el VPP estaba asociado de forma independiente con múltiples variables, incluyendo sexo, edad, estado socioeconómico y concentración de Hb fecal. De los 10.008 sujetos invitados, 5.986 (59,8%) participaron en el programa y 503 (8,4%) de ellos dieron positivo al test. La tasa de positividad y la tasa de detección de neoplasia avanzada aumentaron de forma significativa ($p < 0,001$) con la edad, esta última en mayor proporción que los resultados falsos-positivos (fig. 2). El análisis multivariado demostró que el VPP aumentaba de forma independiente con la edad (*odds ratio* [OR]: 1,55 por cada 10 años; IC del 95%, 1,16-2,09; $p = 0,004$) y la concentración de Hb fecal (OR: 1,14 por 100 ng Hb/ml; IC del 95%, 1,09-1,18; $p < 0,001$). Estos resultados indican que el VPP aumenta significativamente con la edad, incluso cuando se corrige por el sexo y la concentración de Hb fecal, lo que se explica por un incremento relativamente mayor de la tasa de detección de neoplasia avanzada en relación con la proporción de falsos-positivos y, en consecuencia, la no necesidad de ajustar el punto de corte de la prueba de SOHi en función de la edad de los participantes¹⁶.

Además de ajustar el punto de corte de la SOHi en relación con la edad, también se ha sugerido la conveniencia de hacerlo en función del sexo de la población invitada, ya que es bien conocida la mayor incidencia de neoplasia avanzada en varones¹⁵. Este aspecto se ha evaluado en 2 estudios. El primero de ellos¹⁷ utilizó una cohorte de sujetos incluidos en un programa de cribado mediante colonoscopia, a los que se les realizó una determinación de SOHi (OC-Sensor®) antes de esta, a partir de la cual se estableció el rendimiento para la detección de neoplasia avanzada en ambos sexos a diferentes puntos de corte (5, 10, 15 y 20 μg de Hb/g de heces). Se incluyeron 1.256 sujetos (638 varones y 618 mu-

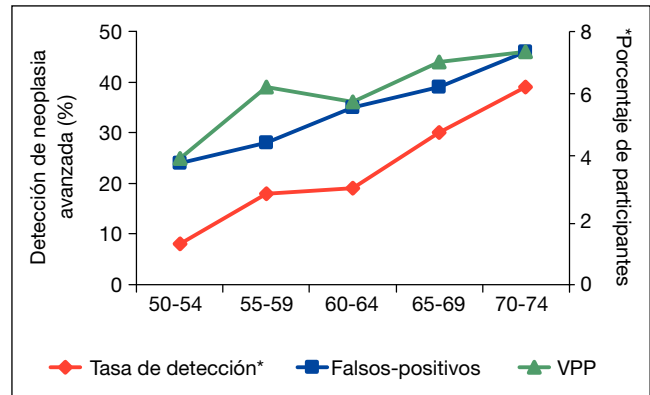


Figura 2 Tasa de detección de neoplasia avanzada, valor predictivo positivo (VPP) y proporción de resultados falsos-positivos de la prueba de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) en función de la edad¹⁶.

jer), en los que se detectó una neoplasia avanzada en 65 (10%) y 52 (8,4%) de ellos, respectivamente. Los resultados de positividad, sensibilidad, especificidad y tasa de detección para los diferentes puntos de corte se muestran en la tabla 3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos a los distintos puntos de corte en cuanto a sensibilidad (tabla 3) ni proporción de falsos-positivos (puntos de corte de 5 a 20 μg de Hb/g de heces: del 62 al 45% en varones y del 70 al 42% en mujeres, respectivamente). Las curvas ROC para detección de neoplasia avanzada fueron 0,71 (IC del 95%, 0,63-0,79) en varones y 0,73 (IC del 95%, 0,64-0,81) en mujeres. Por último, el número absoluto de sujetos en los que se hubiera dejado de diagnosticar una neoplasia avanzada fue diferente cuando se emplearon puntos de corte altos (fig. 3). Estos resultados sugieren que la prueba de SOHi podría tener una menor sensibilidad para neoplasia avanzada y una mayor proporción de falsos-positivos en mujeres en comparación con los varones cuando se utilizan puntos de corte bajos, mientras que si se emplean puntos de corte altos el número de sujetos que dejarían de diagnosticarse es mayor en varones que en mujeres¹⁷.

Las diferencias de rendimiento de la prueba de SOHi en relación con el sexo se evaluaron en un segundo estudio, en el que se utilizó una simulación mediante el modelo MIS-CAN-Colon para estimar los riesgos, beneficios y costes de 480 estrategias de cribado diferentes, con el fin de establecer si ofrecer puntos de corte diferenciados en varones y mujeres era más coste-efectivo que emplear los mismos para ambos sexos¹⁸. En esta simulación se confirmó que el cribado mediante SOHi anual en sujetos de 50-80 años era menos coste-efectivo en mujeres que en varones (reducción de mortalidad, el 65 frente al 71%, respectivamente; ganancia de años de vida ajustados por calidad [AVAC], 91 frente a 116, respectivamente; costes, 152.175 frente a 40.899 €, respectivamente) debido a una menor sensibilidad de la prueba para la detección de adenomas avanzados y no avanzados en las primeras. No obstante, los beneficios y costes incrementales de esta estrategia de cribado en relación con otras menos intensivas fueron muy similares (6.000 € por AVAC), lo que sugiere que las estrategias diferenciadas en función del sexo no son más coste-efectivas

Tabla 3 Tasa de positividad, sensibilidad, especificidad y tasa de detección para los diferentes puntos de corte de la prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) en función del sexo¹⁷

Punto de corte (Hb/g de heces)	Parámetros evaluados	Varones*	Mujeres*
5 µg	Tasa de positividad	15 (12-18)	12 (9-15)
	Sensibilidad	55 (43-67)	42 (35-63)
	Especificidad	90 (87-92)	91 (88-93)
	Tasa de detección	6 (4-8)	3 (2-5)
10 µg	Tasa de positividad	11 (9-13)	8 (6-11)
	Sensibilidad	45 (33-57)	36 (25-50)
	Especificidad	93 (91-95)	94 (92-96)
	Tasa de detección	4 (3-6)	3 (2-5)
15 µg	Tasa de positividad	8 (6-10)	6 (4-8)
	Sensibilidad	35 (25-48)	35 (23-48)
	Especificidad	95 (93-97)	96 (95-98)
	Tasa de detección	4 (2-5)	3 (2-5)
20 µg	Tasa de positividad	6 (5-8)	5 (5-9)
	Sensibilidad	34 (23-46)	35 (23-48)
	Especificidad	97 (95-98)	98 (96-99)
	Tasa de detección	3 (2-5)	3 (2-5)

Hb: hemoglobina.

*Resultados expresados en porcentajes (intervalo de confianza del 95%).

que las que emplean un mismo punto de corte en ambos sexos¹⁸.

Por último, es bien conocido que la eficacia del cribado mediante detección de SOHi depende de la repetición sistemática de esta prueba a lo largo de los años. Sin embargo, aún hay escasa información de su rendimiento preciso en las distintas rondas. Este aspecto se evaluó en un estudio realizado en el seno del Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal de Barcelona¹⁹, en el que se estableció el VPP para la detección de adenomas de alto riesgo y CCR en sujetos que participaron en la segunda ronda de este tras un resultado negativo en la primera y se comparó con el valor obtenido en los que lo hicieron por primera vez, ya fuera en la primera o la segunda ronda. Este programa invita a varones y mujeres de 50 a 69 años de edad y utiliza un test de SOHi (OC-Sensor®) con un punto de corte de 20 µg de Hb/g

de heces. Así, la tasa de positividad del test fue significativamente menor en los que repitieron la prueba en segunda ronda que en los que participaron en la primera (el 4,7 frente al 6,2%; $p < 0,001$). Además, esta disminución de la positividad se acompañó de una reducción del VPP para CCR (el 3,3 frente al 6,3%; $p < 0,001$) y adenoma de alto riesgo (el 33,2 frente al 41,2%; $p < 0,0001$). Por otro lado, aunque no alcanzó la significación estadística, la proporción de CCR proximales fue superior en la segunda ronda que en la primera (el 30,6 frente al 21,4%; $p = 0,07$). Finalmente, los resultados obtenidos en la primera ronda no fueron diferentes de los observados en los sujetos que participaron por primera vez en la segunda ronda¹⁹.

Colonoscopia

La colonoscopia es la única técnica que permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto, y es la prueba más sensible y específica de todas las estrategias de cribado. Por ello, diversos autores apoyan su utilización en el cribado del CCR en población de riesgo medio y alto. En este sentido, aunque aún no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su eficacia en términos de reducción de la mortalidad, diversos estudios sugieren que la colonoscopia no solo favorece la detección del CCR en fases iniciales de su desarrollo, sino que permite reducir su incidencia a partir de la identificación y resección de lesiones premalignas²⁰.

Además, hay algunos estudios que sugieren que el efecto protector de la colonoscopia puede extenderse hasta 10 años tras su realización, por lo que este acostumbra a ser el intervalo recomendado cuando se emplea esta estrategia. Para profundizar en este aspecto se realizó un estudio de cohortes de base poblacional, en el que se evaluó la inci-

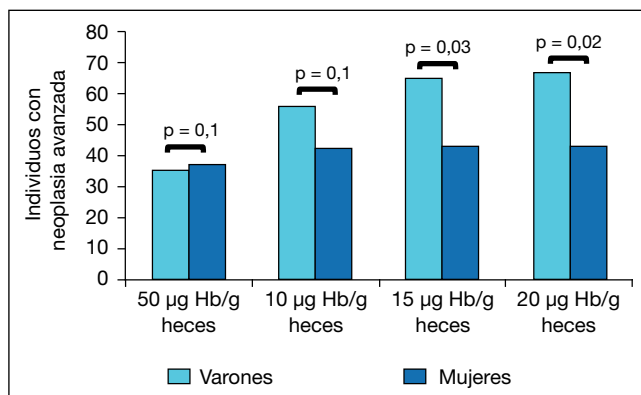


Figura 3 Número de individuos en los que se hubiera dejado de diagnosticar una neoplasia avanzada en ambos sexos, en función del punto de corte de la prueba de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) empleado¹⁷.

dencia de CCR tras una colonoscopia negativa en 111.770 sujetos y se comparó esta con la incidencia poblacional en el mismo estado (Utah)²¹. Los resultados confirmaron el efecto protector de la colonoscopia; la tasa de incidencia estandarizada para CCR fue del 0,17 (IC del 95%, 0,09-0,25) al año, del 0,27 (IC del 95%, 0,20-0,34) entre los 2 y 4 años, del 0,37 (IC del 95%, 0,25-0,48) entre los 5 y 6 años y del 0,57 (IC del 95%, 0,38-0,76) entre los 7 y 10 años²¹.

Cáncer de intervalo

Una de las limitaciones de los programas de cribado son los cánceres de intervalo, que se definen como los tumores diagnosticados tras una exploración de cribado negativa y antes de que se realice la próxima. En el momento actual, no obstante, se desconoce con exactitud cuáles son los factores que favorecen el desarrollo de estas lesiones, aunque no hay dudas de que la calidad de la colonoscopia es uno de los principales. En este sentido se ha demostrado que la tasa de detección de adenomas (TDA), como indicador de calidad del endoscopista, se correlaciona con la incidencia de CCR de intervalo^{22,23}. Sin embargo, se desconoce si la mejora de este índice se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de intervalo y de la mortalidad relacionada. Para evaluar este aspecto se estudiaron 152.340 colonoscopias realizadas por 351 endoscopistas que participaron en, al menos, 2 ediciones del programa de cribado poblacional de Polonia²⁴. Los endoscopistas se clasificaron en 5 grupos en función de su TDA basal (quintiles) y se monitorizó la progresión de este parámetro anualmente; se consideró como criterio de mejora si era superior al basal o se mantenía en el quintil máximo cuando el previo ya lo era. En el período comprendido entre 2004 y 2008 se constató un incremento gradual de la TDA (media anual) desde el $14,3 \pm 6,1\%$ hasta el $20,2 \pm 7,4\%$. Esta mejora se asoció a una reducción de la incidencia de cáncer de intervalo (*hazard ratio* [HR] ajustado: 0,63; IC del 95%, 0,46-0,88; $p = 0,006$) y de la mortalidad por CCR (HR ajustado: 0,51; IC del 95%, 0,27-0,96; $p = 0,038$). Además, al comparar con la no mejora, alcanzar o mantener la máxima TDA ($> 24,03\%$) se asoció a una reducción de ambos índices del 0,32 (IC del 95%, 0,14-0,73; $p = 0,007$) y 0,19 (IC del 95%, 0,06-0,61; $p = 0,005$), respectivamente²⁴.

Una vez demostrado que el incremento de la TDA comporta una mejora de los resultados del cribado quedaba por establecer cómo mejorar este parámetro. En este sentido, otro estudio polaco evaluó la utilidad de un programa de formación específico (consistente en evaluación, formación práctica y reinformación posformación) para los endoscopistas líderes de centros con una TDA deficiente ($< 25\%$) al inicio del programa (enero-diciembre de 2011) (grupo intervención), y los resultados se compararon con los obtenidos de un grupo control, en el que solo se proporcionó información de los parámetros de calidad individual²⁵. Se incluyeron 24.582 colonoscopias realizadas por 38 líderes y 56.617 colonoscopias realizadas por los restantes 138 miembros de sus unidades. La mejora en la TDA de los líderes del grupo de intervención fue del 7,1 y el 4,2% en la fase precoz (junio-diciembre de 2012) y tardía (enero-diciembre de 2013) postintervención, respectivamente. Cuando se evaluó en el conjunto de ambos

grupos se observó una mejora en la TDA, superior en el grupo de intervención que en el grupo control (fase precoz, OR: 1,61; IC del 95%, 1,29-2,01; $p < 0,001$; fase tardía, OR: 1,35; IC del 95%, 1,10-1,66; $p = 0,004$, respectivamente), y la diferencia absoluta en la TDA media obtenida en la fase tardía fue del 3,9%. Estos resultados demuestran que realizando una formación específica de los líderes de un determinado centro es posible mejorar la calidad de la colonoscopia en el conjunto de endoscopistas de este²⁵.

Por último, en los últimos años se ha sugerido que las lesiones serradas podrían ser responsables de una gran parte de los cánceres de intervalo dado que las características moleculares así como la localización de estos últimos se superponen con las de las primeras²⁶. Sin embargo, hay importantes diferencias en la tasa de detección de lesiones serradas, especialmente de los adenomas serrados sésiles (ASS), mientras que las interpretaciones anatomopatológicas también son inconsistentes entre centros. Este aspecto se ha evaluado en un estudio internacional multicéntrico, en el que se incluyeron 5.244 sujetos cribados mediante colonoscopia entre octubre de 2011 y junio de 2014²⁷. En él se identificaron 210 sujetos con 283 lesiones serradas avanzadas (276 ASS o 7 adenomas serrados tradicionales), lo que corresponde a una prevalencia del 4,0%. La edad media de estos fue de 64,2 años, con predominio de mujeres (57,5%), y la mayoría de lesiones (82,3%) se localizaron en el colon proximal. Además, los sujetos con lesiones serradas presentaron, con una elevada frecuencia, adenomas (89 sujetos, 42,4%), adenomas múltiples (28 sujetos, 13,3%) o adenomas avanzados (17 sujetos, 8%) de forma sincrónica, y un sujeto presentó un CCR sincrónico. Finalmente se constató una importante variabilidad en la prevalencia de lesiones serradas entre centros, la cual osciló entre el 0 y el 10,1%. Estos resultados sugieren que las lesiones serradas confieren un riesgo elevado de multiplicidad y desarrollo de neoplasias sincrónicas, así como una importante variabilidad en la detección de estas entre centros, ya sea debido al rendimiento de los endoscopistas o a la interpretación de los patólogos²⁷.

Conclusiones

En resumen, las comunicaciones presentadas en la edición 2015 del congreso de la AGA confirman la importancia que están adquiriendo los programas de cribado de CCR a nivel mundial. Además, se constata una mejora significativa en el conocimiento de los distintos factores que pueden condicionar el rendimiento, tanto de los basados en la detección de SOHi como en los que la colonoscopia es la estrategia primaria. Esta mejora puede contribuir, de forma determinante, a incrementar aún más la efectividad del cribado en términos de reducción de la mortalidad y la incidencia de CCR.

Financiación

Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2014-54453-R), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2014SGR135) y Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (GCB13131592CAST).

Conflicto de intereses

El autor de este artículo es coinvestigador principal del estudio COLONPREV, el cual ha recibido financiación de Eiken Chemical, Co., Ltd. (Japón).

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.
- Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:88-97.
- 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;(1):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.
- Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, López-Urrutia A, et al. Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol.* 2014;4:175.
- Grobbee EJ, Van der Vlugt M, Van Vuuren A, Stroobants AK, Didden P, Mundt MW, et al. Comparison of OC-Sensor and FOB-Gold in population-based colorectal cancer screening based on FIT. *Gastroenterology.* 2015;148:5-160.
- Chiu HM, Lee YC, Chou C, Wu MS. Comparison of one-day and two-day sampling on detection of significant colorectal neoplasm by fecal immunochemical test. Preliminary results from a population-based randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;148:5-742.
- Schreuders EH, Van Roon AH, Nieuwenburg SA, Grobbee EJ, Kapidzic A, Van Vuuren A, et al. Third round of two-sample immunochemical fecal occult blood test screening in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2015;148:5-759.
- Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernández C, Andreu M, Grau J, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology.* 2014;147:628-36.
- Wieten E, Grobbee EJ, Hansen BE, Bruno MJ, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Positive predictive value increases with age in a FIT-based colorectal cancer screening program. *Gastroenterology.* 2015;148:5-760.
- Grobbee EJ, Stoop EM, De Wijkerslooth TR, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Dekker E, et al. FIT-based colorectal cancer screening: do we need to tailor screening for men and women? *Gastroenterology.* 2015;148:5-757-8.
- Van der Meulen MP, Kapidzic A, Van Leerdam ME, Van der Steen A, Kuipers EJ, Spaander MC, et al. Do men and women need to be screened differently with faecal immunochemical testing? A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology.* 2015;148:5-758.
- Bessa X, Álvarez-Urturi C, Hernández C, Auge JM, Grau J, Buron A, et al. Lower risk of high-risk adenoma and colorectal cancer among patients with a previous negative result from a fecal immunochemical test for colorectal cancer. Data on second round screening. *Gastroenterology.* 2015;148:5-748.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegoijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366:687-96.
- Samadder NJ, Curtin K, Pappas L, Boucher KM, Mineau GP, Smith K, et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy: a population-based study in Utah. *Gastroenterology.* 2015;148:5-138.
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1795-803.
- Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med.* 2014;370:1298-306.
- Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A risk score to facilitate informed decision-making about colonoscopy screening. *Gastroenterology.* 2015;144:5-603.
- Kaminski MF, Rupinski M, Wieszczyn P, Wojciechowska U, Didkowska J, Kraszewska E, et al. Effect of adenoma detection rate improvement on the risk of colorectal cancer and death. *Gastroenterology.* 2015;148:5-189.
- IJspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, Dekker E. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:401-9.
- Shelby ES, Cirri H, Tuck M, Brenner DE, Baron JA, Crockett SD. Advanced serrated polyps are variably detected and are associated with a high rate of synchronous neoplasia: results from a large multi-center cross-sectional study. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:AB258.